



# Farmacia HOSPITALARIA

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)

## Editorial

- 43** **Mejorar nuestra visibilidad como proyecto común**  
*Teresa Bermejo-Vicedo, Eduardo López-Briz*

## Originales

- 45** **Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento**  
*Eduardo Anitua, Francisco Muruzábal, Ana Riestra, María de la Fuente, Jesús Merayo-Lloves*

## Originales breves

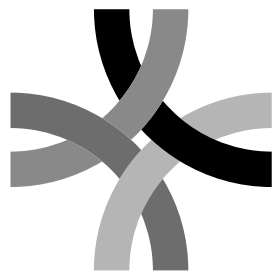
- 50** **Estabilidad a largo plazo del trastuzumab en plasma y suero almacenados bajo diferentes condiciones**  
*Jonathan González-García, Fernando Gutiérrez-Nicolás, Gloria Julia Nazco-Casariégo, María Micaela Viña-Romero*
- 53** **Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacino en ancianos institucionalizados**  
*Pilar Taberner-Bonastre, Ana Moreno-Miralles, Isabel Quintana-Vargas, Juan Francisco Peris-Martí*
- 56** **Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX**  
*Julia Sánchez-Gundín, Ana María Fernández-Carballido, Ana Isabel Torres-Suárez, Dolores Barreda-Hernández*

## Revisiones

- 61** **Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos**  
*David Brandariz-Núñez, Virginia Hernández-Corredoira, Eva GuarcPrades, Bárbara García-Navarro*
- 66** **Enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina: una revisión estructurada**  
*Pedro Amariles, Edwin J. Osonio-Bedoya, Diana Cardona*

## Caso clínico

- 74** **Neumonía en un paciente con trasplante renal tratado con alirocumab y everolimus**  
*Lucía Ordóñez-Fernández, Adrián Rodríguez-Ferreras, Carmen Carriles, Alba Martínez-Torrón, Eva Lázaro-López, María Carmen Rosado-María*



# 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.F.H.



## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
mgorgas@vhebron.net

## Responsable Área Publicaciones de la S.E.F.H.

Dña. Ana Lozano Blázquez

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHALL, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

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



Farmacia  
HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria



sefh  
Sociedad Española  
de Farmacia Hospitalaria

### Dirección postal

Consejo editor  
Revista Farmacia Hospitalaria  
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.  
C/ Serrano n. 40 2º Dcha.  
28001 Madrid (España)

### Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.  
C/ Gandía, 1 - Local 9-A  
28007 Madrid (España)

### Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria  
farmhosp@sefh.es

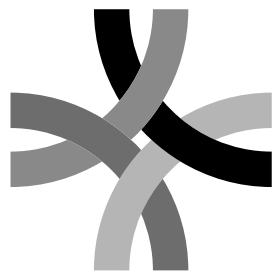
### Contacto de soporte

Responsable editorial  
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



### Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

### Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

### Tesorero

D. Javier García Pellicer

### Secretaria

Dña. María Montserrat Pérez Encinas

### Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

### Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

### Delegado Autonómico Aragón

Dña. M<sup>a</sup> Dolores Solano Aramendia

### Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

### Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

### Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

### Delegado Autonómico Canarias

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

### Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

### Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufategui

### Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

### Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

### Delegado Autonómico Navarra

Dña. Ana Ortega Eslava

### Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

D. Juan Carlos Valenzuela Gámez

### Delegado Autonómico País Vasco

Dña. Garbiñe Lizeaga Cundin

### Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

### Delegado Autonómico Principado de Asturias

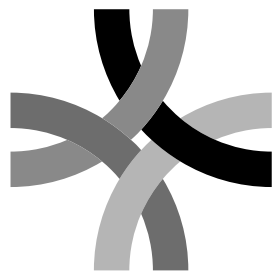
Dña. Cristina Calzón Blanco

### Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva María Negro Vega

### Vocal de Residentes

D. Manuel Murillo Izquierdo



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
teresa.bermejo@salud.madrid.org

## Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner  
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona  
España  
mgorgas@vhebron.net

## Comité editorial

Ana Álvarez Díaz  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
aalvarezd@salud.madrid.org

Olatz Ibarra Barrueta  
Hospital de Urduliz - Alfredo Espinosa. OSI Uribe.  
Urduliz. Bizkaia  
España  
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

M.º Estela Moreno Martínez  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmorenom@santpau.cat

Carlos Codina Jane  
Hospital Clinic. Barcelona  
España  
ccodina@clinic.ub.es

Eduardo López Briz  
Hospital Universitario y Politécnico la Fe.  
Valencia  
España  
lopez\_edubri@gva.es

Juan Pablo Ordovás Baines  
Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia  
España  
ordovas\_jua@gva.es

Olga Delgado Sánchez  
Hospital Son Espases.  
Palma de Mallorca  
España  
olga.delgado@ssib.es

Luis Margusino Framiñan  
Hospital Universitario. A Coruña  
España  
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M.º José Otero López  
Hospital Universitario Salamanca.  
Salamanca  
España  
mjotero@telefonica.net

Eva Delgado Silveira  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
eva.delgado@salud.madrid.org

Bernardo Santos Ramos  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Servicio Andaluz de Salud. Sevilla  
España  
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

## Comité científico

Francisco Javier Blanco García  
Hospital Universitario. A Coruña  
España  
fblagar@sergas.es

Matthew C. Grissinger  
Institute for Safe Medication Practice.  
Horsham  
Estados Unidos  
mgrissinger@ism.org

Marcela Rousseau  
Asociación Argentina de  
Farmacéuticos de Hospital.  
Argentina  
rousseau.marcela@gmail.com

Gerardo Cajaraville  
Fundación Onkologikoa.  
San Sebastián  
España  
gcajaraville@onkologikoa.org

Juan Carlos Izpisua Belmonte  
Salk Institute for Biological Studies.  
La Jolla. California  
Estados Unidos  
belmonte@salk.edu

Jesús Rodríguez Baño  
Hospital Virgen del Rocío.  
Sevilla  
España  
jesusrb@us.es

Ángel Carracedo Álvarez  
Fundación Pública Gallega  
de Medicina Genómica.  
Galicia  
España  
angel.carracedo@usc.es

M. Antonia Mangués Bafalluy  
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.  
Barcelona  
España  
mmangués@santpau.es

Anthony Sinclair  
Birmingham Children's Hospital.  
Birmingham  
Inglaterra  
anthony.sinclair@bch.nhs.uk

William W. Churchill  
Brigham Health.  
Boston. Massachusetts  
Estados Unidos  
wchurchill@partners.org

Santiago Moreno Guillén  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
smguillen@salud.madrid.org

Derek Stewart  
Robert Gordon University. Aberdeen  
Escocia  
d.stewart@rgu.ac.uk

Pilar Garrido López  
Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
España  
pilargarrido@gmail.com

Mirko Petrovic  
Ghent University. Gent  
Bélgica  
mirko.petrovic@ugent.be

Paul Szumita  
Brigham and Women's Hospital.  
Boston. Massachusetts  
Estados Unidos  
pszumita@bwh.harvard.edu

## INFORMACIÓN PARA AUTORES Y NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA (FEBRERO-2019)

### Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español y en inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa. Los artículos originales, originales breves y las revisiones recibidos en español serán traducidos al inglés y se publicarán en ambas lenguas.

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 la no aceptación 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. Deben respetarse los principios éticos referentes a la autoría de trabajos y conflicto de intereses.

Todos los manuscritos serán evaluados por el comité editorial de la Revista y se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares» por revisores expertos designados por los editores. El comité editorial remitirá a los autores el informe anónimo de los revisores. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los autores deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente, si procede, se realizará una segunda evaluación del trabajo antes de emitir la decisión final sobre aceptación o no del manuscrito. En caso de que el trabajo sea publicable, se confirmará la aceptación del mismo. 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. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los autores.

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 autores 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 electrónica) de su trabajo. 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, <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/index>. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

### Tipos y extensión de los artículos

**Editorial.** Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del Comité editorial o previa solicitud de los autores interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el Director de la revista).

**Original.** Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional 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 lectores una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

**Original breve.** Trabajo de las mismas características 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 acerca de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria.

**Casos clínicos.** Trabajos 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. Su estructura responderá al esquema introducción, descripción del caso y discusión.

**Cartas al director.** Se recogerán en esta sección:

- 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. Si la carta hace referencia a un artículo publicado recientemente en la revista, se enviará al autor del mismo para que ejerza su derecho a réplica, si lo considera oportuno.
- 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.

### Artículos especiales

Para esta sección se contemplan artículos que reflejen opiniones originales de temas relevantes y prácticos, como modelos de práctica farmacéutica, política sanitaria, o aspectos educacionales.

Generalmente serán por encargo del Comité Editorial. En caso de que algún autor quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, deberá consultar previamente a la Dirección de la Revista sobre la idoneidad y características editoriales de la misma. Será sometida posteriormente al proceso de revisión editorial.

### Documentos de consenso y guías clínicas

Los documentos de consenso y las guías de práctica clínica basados en la evidencia, deben estar promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas por autoridades sanitarias. Se requiere que los autores adjunten una carta en la que se argumente su importancia para la comunidad científica. Para la realización de los documentos de consenso y las guías clínicas es necesario haber utilizado herramientas de soporte como AGREE. Estos documentos se someterán al proceso de revisión del Comité Editorial.

En la versión impresa solamente se publicarán el título, los autores, las afiliaciones y el resumen estructurado.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto máximo	Tablas y figuras máximo	Referencias máximo	Número de autores máximo
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	4
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	4
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	4
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	6

## 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 anglo-parlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, 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. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales 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 por 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 medicamentos 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://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas 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 las siguientes guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (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/>
- 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.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

### Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

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, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

### Primer documento

**Página del título:** Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras claves coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autores y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondientes. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los autores. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

Los autores deben definir su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

- Autor responsable del manuscrito y dirección
- Autor para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.
- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

**Carta de presentación:** Dirigida al Director de Farmacia Hospitalaria, con la firma y DNI de todos los autores, en la que solicite la valoración del trabajo para su publicación en Farmacia Hospitalaria.

La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo
- La declaración explícita de 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 cuando el trabajo haya sido aceptado para publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para autores y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- 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, 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 Director 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 autor 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, para no incurrir en fraude científico.

En aquellos trabajos de consenso, multicéntricos, en los que hayan participado un número de autores superior al límite establecido en la revista, se podrá considerar la autoría colectiva. En este caso, se incluirá el nombre de los seis primeros autores, seguido del nombre que represente al Grupo o Proyecto. Los seis primeros autores aparecerán publicados en la cabecera del artículo, el resto se relacionarán como anexo, indicando su contribución de autoría.

Los autores se harán constar tanto en la primera página del título como en el apartado "Cesión de derechos" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío del trabajo, la declaración de que han leído y aprobado el manuscrito y que se cumplen los requisitos para la autoría. [http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

**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:** Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). 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 interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los autores, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. El Director podrá requerir a los autores 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 y se cumplimentará en el apartado "Financiación y conflicto de intereses" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

## Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen a los autores o la procedencia del trabajo.

**Resumen:** En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés.

El resumen debe poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él y estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexado en muchas bases de datos electrónicas y la única parte que leen muchos lectores, los autores deben asegurarse de que reflejen con precisión el contenido del artículo. La información en el resumen y texto debe ser coherente y no diferir.

Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto aquellas ampliamente conocidas. Se recomienda utilizar frases cortas y evitar las frases subordinadas. Redactar en pasado, exceptuando las conclusiones.

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de los participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible), y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones importantes y no sobre interpretar los hallazgos.

Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones.

**Palabras clave:** Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director que pueden o no llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.

- Las palabras clave 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>.

**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 lectores 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 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (también de 100 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general.

**Introducción:** Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar al lector en el estado actual del tema estudiado, 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 o su justificación.

**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, intervenciones realizadas, 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.

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes que finalizaron el estudio.

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.

Debe mencionarse la autorización del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica si procede. Además, se deben especificar de forma breve las normas éticas seguidas por los investigadores, al margen de la información que se facilite en el apartado "Responsabilidades éticas" incluido en el documento proforma que los autores deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos.

[http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\_paginal\\_del\\_titulo.doc](http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc)

**Resultados:** Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. 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. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de p). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. 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. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de los propios autores.
- Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
- Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
- Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, estas deben derivarse exclusivamente del estudio.

En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.

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. 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.

**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. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos ya que se publicaran siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

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 independiente de las tablas.

**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. Se procurará el empleo de referencias recientes, además de aquellas consideradas relevantes en el tema abordado. 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 electrónico 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). Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta <https://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.

A continuación, pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

#### 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, Urbieta 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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- 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. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

##### 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, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Diaz 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 y Tecnología Farmacéutica, 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, Urbieta 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, Iñiesta C, Urbieta 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, Genua 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/>

## Obligaciones del autor

### Responsabilidades éticas

Todos los autores firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas [disponible en [\[icmje.org/\]\(http://www.icmje.org/\) y en Farmacia Hospitalaria\) y cumplimentarán y enviarán el documento de responsabilidades, acuerdo de publicación y cesión de derechos \(disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual\) \[http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\\\_paginal\\\_del\\\_titulo.doc\]\(http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form\_paginal\_del\_titulo.doc\)](http://www.</a></p>
</div>
<div data-bbox=)

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica (CEIC) 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/>).

El autor es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo, como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

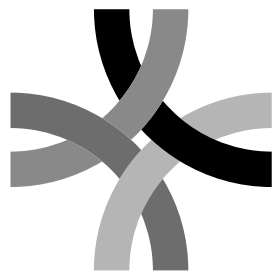
Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

### Obtención de permisos

Los autores son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la Editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

### Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan van a ser tratados en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo redactado por Vd. en la revista *Farm Hosp*. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo Vd. autoriza expresamente que sus datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farm Hosp* en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar con Vd.



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Sumario

Volumen 43. Número 2.

Marzo-Abril 2019

### Editorial

- 43 **Mejorar nuestra visibilidad como proyecto común**  
*Teresa Bermejo-Vicedo, Eduardo López-Briz*

### Originales

- 45 **Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento**  
*Eduardo Anitua, Francisco Muruzábal, Ana Riestra, María de la Fuente, Jesús Merayo-Llotes*

### Originales breves

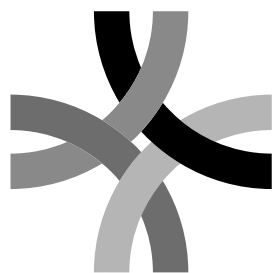
- 50 **Estabilidad a largo plazo del trastuzumab en plasma y suero almacenados bajo diferentes condiciones**  
*Jonathan González-García, Fernando Gutiérrez-Nicolás, Gloria Julia Nazco-Casariago, María Micaela Viña-Romero*
- 53 **Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacino en ancianos institucionalizados**  
*Pilar Taberner-Bonastre, Ana Moreno-Miralles, Isabel Quintana-Vargas, Juan Francisco Peris-Martí*
- 56 **Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX**  
*Julia Sánchez-Gundín, Ana María Fernández-Carballido, Ana Isabel Torres-Suárez, Dolores Barreda-Hernández*

### Revisiones

- 61 **Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos**  
*David Brandariz-Núñez, Virginia Hernández-Corredoira, Eva Guarc-Prades, Bárbara García-Navarro*
- 66 **Enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina: una revisión estructurada**  
*Pedro Amariles, Edwin J. Osorio-Bedoya, Diana Cardona*

### Caso clínico

- 74 **Neumonía en un paciente con trasplante renal tratado con alirocumab y everolimus**  
*Lucía Ordóñez-Fernández, Adrián Rodríguez-Ferreras, Carmen Carriles, Alba Martínez-Torrón, Eva Lázaro-López, María Carmen Rosado-María*



# Farmacia HOSPITALARIA

Órgano oficial de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

## Contents

Volume 43. Number 2.  
March-April 2019

### Editorial

- 43 Improving our visibility as a shared project  
*Teresa Bermejo-Vicedo, Eduardo López-Briz*

### Original

- 45 Galenic validation of plasma rich in growth factors eye drops  
*Eduardo Anitua, Francisco Muruzábal, Ana Riestra, María de la Fuente, Jesús Merayo-Llotes*

### Brief originals

- 50 Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions  
*Jonathan González-García, Fernando Gutiérrez-Nicolás, Gloria Julia Nazco-Casariago, María Micaela Viña-Romero*
- 53 Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients  
*Pilar Taberner-Bonastre, Ana Moreno-Miralles, Isabel Quintana-Vargas, Juan Francisco Peris-Martí*
- 56 Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy  
*Julia Sánchez-Gundín, Ana María Fernández-Carballido, Ana Isabel Torres-Suárez, Dolores Barreda-Hernández*

### Reviews

- 61 Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases  
*David Brandariz-Núñez, Virginia Hernández-Corredoira, Eva Guarc-Prades, Bárbara García-Navarro*
- 66 Teaching of pharmaceutical care in Latin America: a structured review  
*Pedro Amariles, Edwin J. Osorio-Bedoya, Diana Cardona*

### Clinical case

- 74 Pneumonia in a patient with kidney transplant treated with alirocumab and everolimus  
*Lucía Ordóñez-Fernández, Adrián Rodríguez-Ferreras, Carmen Carriles, Alba Martínez-Torrón, Eva Lázaro-López, María Carmen Rosado-María*



## EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

**Mejorar nuestra visibilidad como proyecto común****Improving our visibility as a shared project**Teresa Bermejo-Vicedo<sup>1</sup>, Eduardo López-Briz<sup>2</sup><sup>1</sup>Directora Farmacia Hospitalaria, <sup>2</sup>Miembro Comité Editorial Farmacia Hospitalaria.**Autor para correspondencia**Teresa Bermejo Vicedo  
Servicio de Farmacia Hospitalaria  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid. EspañaCorreo electrónico:  
teresa.bermejo@salud.madrid.orgRecibido el 9 de enero de 2019;  
aceptado el 9 de enero de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11195

**Cómo citar este trabajo**

Bermejo Vicedo T, López Briz E. Mejorar nuestra visibilidad como proyecto común. Farm Hosp. 2019;43(2):43-4.

Es evidente que las revistas se editan para ser leídas y que los artículos científicos se publican para difundir y compartir conocimientos y opiniones, y un índice de la medida en que estos objetivos se alcanzan es el factor de impacto (FI). El FI constituye un reflejo de la visibilidad de las publicaciones científicas medido básicamente a partir del número de citas que reciben en otras revistas con FI. Aunque la ecuación "visibilidad igual a calidad" no es de validez universal, estar indexados en el *Journal Citation Reports* (JCR), donde se encuentran las revistas científicas más prestigiosas, es un objetivo a conseguir para cualquier revista. *Farmacia Hospitalaria* (Farm Hosp), que no es ajena a estos hechos, ha situado la visibilidad como línea estratégica clave para su desarrollo.

En 2018 Farm Hosp ha sido incluida en las colecciones de revistas REDIB, Bibliovigilance, y en la iniciativa de Open Access para revistas internacionales Sherpa/Romeo, y Dulcinea para revistas nacionales. Asimismo, ha sido incluida en la base de datos EBSCO y en el índice MIAR.

De acuerdo con los datos de seguimiento del proceso editorial, el número de manuscritos recibidos en 2017 y 2018 fue de 158 y 130, respectivamente, publicándose en este periodo el 56,12% de ellos. Solamente un 4,32% provenían de autores extranjeros y el 90,65% de los autores que publicaron sus trabajos en Farm Hosp fueron externos al Comité Editorial. Un 49,82% de los manuscritos fueron rechazados por los revisores y el editor.

El tiempo promedio del proceso editorial en 2018 fue de 20 semanas, y entre la aceptación final y su publicación bilingüe transcurrió un tiempo medio de 13 semanas.

En el periodo de enero de 2017 a septiembre de 2018, la web de Farm Hosp recibió 142.656 visitas. Aunque mayoritariamente procedían

de servidores españoles, un 5,10% lo fueron desde Latinoamérica, un 4,27% de países europeos y un 0,98% de otros países. Dentro de los países latinoamericanos, los cuatro países con mayor número de usuarios fueron Méjico (7,0%), Colombia (5,3%), Perú (3,9%) y Argentina (3,3%).

Es un hecho constatado que las redes sociales son un instrumento idóneo para difundir de forma ágil contenidos y mensajes. Así, nuestra cuenta de Twitter (@farm\_hosp) en los últimos 18 meses ha reunido 2.637 seguidores, tiene 875 visitas por mes y un promedio de 62 nuevos seguidores por mes.

El plan estratégico de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria incluye alianzas con otras sociedades científicas a fin de compartir conocimiento y poner en valor el buen hacer profesional de los farmacéuticos de hospital. En este sentido, en 2018 hemos publicado documentos de consenso con la Sociedad Española de Urología, Sociedad Española de Oftalmología, Sociedad Española de Oncología Médica y Sociedad Española de Enfermería Oncológica, así como una editorial con la Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias. Para dar uniformidad a la publicación de estos documentos ha sido necesario actualizar las normas de publicación.

Desde 2018, todo el contenido de la revista se publica en español e inglés. Además, este año se ha habilitado una opción en la web para seleccionar en primer lugar el idioma en que se quiere leer el artículo, y descargarlo en formato pdf posteriormente. También para mejorar la visibilidad se ha añadido un apartado que incluye expresamente cómo citar los artículos. Esto facilitará que la cita bibliográfica realizada por otros autores sea la correcta.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Con objeto de facilitar a nuestros autores la catalogación de su manuscrito, se ha desarrollado una clasificación de los temas que habitualmente se publican en Farm Hosp a fin de que seleccionen aquel que estimen más adecuado. De esta forma, el Comité Editorial podrá seleccionar al revisor más experto, lo que sin duda redundará en una mayor calidad de la revisión. En este momento se está habilitando un desplegable en la plataforma editorial para poder realizar esta selección.

Aun con estos buenos datos y perspectivas, necesitamos mejorar la visibilidad de nuestra revista, y, como se anunciaba en el título, esta es una tarea en la que todos debemos implicarnos.

La Farmacia Hospitalaria es una especialidad relativamente joven y la inquietud investigadora de sus profesionales hace que su difusión en forma de publicaciones sea un hecho habitual en los Servicios de Farmacia, independientemente del nivel asistencial del hospital. Pero en un mundo tan acusadamente competitivo (*publish or perish*), los autores desean que su trabajo tenga el mayor alcance posible y que sea publicado y reconocido en revistas del mayor impacto, por lo que habitualmente se rehúye a las que no tienen FI o lo tienen bajo. Esto acaba dando lugar a un círculo vicioso que impide que las revistas que no están en el JCR lo estén alguna vez. *A contrario sensu*, aquellas que sí vienen recogidas en este índice se benefician de publicaciones y, a su vez, de más citas. Necesitamos que nuestros autores rompan esta espiral, enviando a Farm Hosp manuscritos de calidad para que sean citados en las mejores revistas. Estamos seguros de que esta simbiosis será mutuamente beneficiosa.

El objetivo final del Comité Editorial de Farm Hosp es publicar artículos del máximo interés científico para la práctica profesional, dando calidad a su publicación, lo que a la larga redundará en la consecución del FI. Una parte no desdeñable de la calidad de un artículo reside en una buena revisión por pares (*peer review*), como conocen y aplican otras revistas de prestigio. Esta buena revisión implica no solamente un análisis exhaustivo de los aspectos formales y metodológicos del artículo revisado, sino también una fluida comunicación con los editores de la revista

(comunicando aceptaciones o rechazos en tiempo y forma) para mejorar el proceso editorial.

En nuestra base de datos contamos actualmente con 153 revisores. En 2018 se han solicitado revisiones a 102 de ellos, de los cuales 64 emitieron decisión, y el resto no aceptaron revisar el artículo, tácita o explícitamente. Cada manuscrito ha sido revisado por una media de 2,45 revisores. Treinta y cinco revisores han realizado una revisión al año, 15 dos revisiones, 12 tres revisiones, uno cuatro revisiones y uno seis revisiones.

Nuestros revisores realizan su actividad fundamentalmente en hospitales públicos (83,5%). Un 6,86% trabajan en hospitales privados, y el resto proviene de la Universidad y del sector público. Para mejorar la uniformidad y calidad del proceso de *peer review*, se ha ofrecido y se ofrece a nuestros revisores un curso de formación. En abril de 2018 realizamos la tercera edición del mismo, habiéndose efectuado las dos primeras en 2017, y está programada una cuarta edición en febrero del presente año.

No sería justo dejar de agradecer explícitamente aquí la ayuda inestimable que nos prestan todos nuestros revisores. De su trabajo silencioso y desinteresado depende en gran medida la calidad de nuestra revista.

Cuando se nos asignó a la Dirección de la revista y al Comité Editorial la responsabilidad de gestionarla, nuestro horizonte se centró en un objetivo claramente prioritario: conseguir la inclusión en el JCR y ser valorados con FI. Aparte de las tareas editoriales habituales (pero no por ello menos importantes) de cualquier revista, la Dirección y el Comité Editorial han trabajado de firme para conseguir este objetivo, buscando autores de impacto, asegurando y manteniendo la calidad de los manuscritos y contactando con las instancias necesarias. El fin lo merece, y seguiremos trabajando sobre ello.

Pensamos que vamos por el buen camino, y la primera meta es la inclusión en el JCR. Pero no queremos parar ahí. Posicionar nuestra revista como referente entre las mejores de la farmacia hospitalaria será el siguiente reto. Como dijo A. de Saint-Exupéry, "el mundo entero se aparta cuando ve pasar a una persona que sabe a dónde va". Y nosotros sabemos dónde vamos.



## EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

**Improving our visibility as a shared project****Mejorar nuestra visibilidad como proyecto común**Teresa Bermejo-Vicedo<sup>1</sup>, Eduardo López-Briz<sup>2</sup><sup>1</sup>Managing Head Editor of Farmacia Hospitalaria, <sup>2</sup>Member of the Farmacia Hospitalaria Editorial Board.**Author of correspondence**Teresa Bermejo Vicedo  
Servicio de Farmacia Hospitalaria  
Hospital Ramón y Cajal  
Madrid. EspañaEmail:  
teresa.bermejo@salud.madrid.orgReceived 9 January 2019;  
Accepted 9 January 2019.

DOI: 10.7399/fh.11195

**How to cite this paper**

Bermejo Vicedo T, López Briz E. Improving our visibility as a shared project. Farm Hosp. 2019;43(2):43-4.

It is a truism that journals are created to be read and that scientific articles are published in order to spread and share knowledge and opinions. The impact factor (IF) is an index of the extent to which these objectives are achieved. The IF reflects the visibility of scientific publications and is based on the number of citations received in other journals with an IF. Although the equation "visibility is equal to quality" is not universally valid, being indexed in the Journal Citation Reports (JCR), in which the most prestigious scientific journals are found, is a goal to be achieved by any journal. The journal *Farmacia Hospitalaria* (Farm Hosp) is aware of these aspects and has placed visibility as a key strategy in its development.

In 2018, Farm Hosp was included in the REDIB journals collections, Bibliovigilance, and in the Sherpa/Romeo and Dulcinea Open Access initiatives for international and national journals, respectively. It has also been included in the EBSCO database and the MIAR index.

According to editorial process monitoring data, 158 and 130 manuscripts were received in 2017 and 2018, respectively, and 56.12% of them were published. Only 4.32% were submitted by non-Spanish authors and 90.65% of the authors who published their articles in Farm Hosp were not associated with the Editorial Board. In total, 49.82% of the manuscripts were rejected by the referees and the editor.

In 2018, the average time of the editorial process was 20 weeks, and the average time between final acceptance and bilingual publication was 13 weeks.

Between January 2017 and September 2018, the Farm Hosp website received 142 656 visits. Although most of these visits were from Spain, 5.10% came from Latin America, 4.27% from European countries, and 0.98% from

other countries. The four Latin American countries with the most visits were Mexico (7.0%), Colombia (5.3%), Peru (3.9%), and Argentina (3.3%).

It is a proven fact that social media are ideal tools to rapidly spread content and ideas. Thus, in the last 18 months, our Twitter account (@farm\_hosp) had 2637 followers, 875 monthly visits, and an average of 62 new followers per month.

The strategic plan of the Spanish Society of Hospital Pharmacy includes partnerships with other scientific societies in order to share knowledge and highlight the excellent professional work of hospital pharmacists. In this regard, in 2018, we published various consensus documents in collaboration with the Spanish Society of Urology, the Spanish Society of Ophthalmology, the Spanish Society of Medical Oncology, and the Spanish Society of Oncology Nursing, as well as an editorial with the SEMICYUC (the Spanish Society of Intensive Critical Care and Coronary Units). To standardize the publication of these documents, the publication guidelines were updated.

Since 2018, the entire content of the journal has been published in Spanish and English. The website clearly shows the language options such that the readers can select their preferred language and download the article in pdf format. To improve visibility, a section has been added with clear instructions on how to cite the articles. This will ensure that the citations made by other authors are correct.

The types of article that are typically published in Farm Hosp have been classified to help authors select the most appropriate section for their article. In this way, the Editorial Board can select a referee with a suitable level of expertise in the selected area, which will undoubtedly result in a high-quality



review. Currently, a drop-down menu is being implemented on the platform to enable this selection process.

Despite these promising statistics and outlook, we still need to improve the visibility of our journal, and to succeed in this we all need to get involved. Hence, the title of this editorial.

Although hospital pharmacy is a relatively new specialty, the specialists working in this field are very interested in conducting research. Sharing their results with colleagues is typical in Pharmacy Services, regardless of the hospitals' level of care. However, in such a fiercely competitive world, ("publish or perish"), authors want their work to reach the widest possible audience and to be published and recognized in the highest impact journals: thus, they tend to shy away from those without an IF or with a low IF. This results in a vicious circle that prevents journals that are not in the JCR from ever being included in this index. In contrast, those included benefit from yet more publications and in turn receive more citations. We need our authors to break this vicious circle by sending quality manuscripts to Farm Hosp such that they can eventually be cited in the best journals. We are confident that this symbiosis will be mutually beneficial.

The final objective of the Editorial Board of Farm Hosp is to publish articles of the highest scientific interest for professional practice and thus increase its quality. In the long run, this approach will lead to an IF. A large part of the quality of an article rests on good peer review, an aspect which is understood and applied by other prestigious journals. Good reviewing not only involves a detailed analysis of the formal and methodological aspects of the article in question, but also counts on fluid communication with the journal editors (e.g. communicating acceptance or rejection in a timely manner) to improve the editorial process.

To date, there are 153 reviewers in our database. In 2018, 102 reviewers were asked to review articles. Of these, 64 reviewers accepted

the offer, whereas the remainder did not tacitly or explicitly agree to revise the articles. Each manuscript has been reviewed by an average of 2.45 reviewers. In total, 35 reviewers conducted one review per year, 15 conducted two reviews, 12 conducted three reviews, one conducted four reviews, and one conducted six reviews.

Our reviewers work mainly in public hospitals (83.5%). The others either work in private hospitals (6.86%) or at universities and in other areas of the public sector. To help standardisation and improve the quality of the peer review process, the reviewers are offered a training course. Two editions of the course were run in 2017, another in April 2018, and a fourth edition is scheduled for March of this year.

At this point, it would be unfair to not explicitly thank the referees for their invaluable help. The quality of our journal depends to an enormous degree on their silent and altruistic work.

The current managing editors of the journal and the Editorial Board had a very clear priority from the beginning: to be included in the JCR and to be awarded an IF. Apart from the routine, but no less important, editorial tasks of any journal, the managing editors and the Editorial Board have worked hard to achieve this goal, by seeking out well-established authors, ensuring and preserving the quality of manuscripts, and making the necessary contacts. This is a worthy goal and we will continue to make every effort to achieve it.

We think we are on the right track, and the first goal is to be included in the JCR. However, we do not want to stop there. The next challenge will be to position our journal as a benchmark publication among the best in the world of hospital pharmacy. As Antoine de Saint-Exupéry said, "The whole world stands back from a person who knows where he is going." And we know where we are going.



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

## Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento

### Galenic validation of plasma rich in growth factors eye drops

Eduardo Anitua<sup>1,2</sup>, Francisco Muruzábal<sup>1,2</sup>, Ana Riestra<sup>3</sup>,  
María de la Fuente<sup>1,2</sup>, Jesús Merayo-Lloves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BTI Biotechnology Institute, Vitoria, España. <sup>2</sup>University Institute for Regenerative Medicine and Oral Implantology, UIRMI (UPV/EHU Fundación Eduardo Anitua), Vitoria, España. <sup>3</sup>Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Fundación de Investigación Oftalmológica, Universidad de Oviedo, Oviedo, España.

#### Autor para correspondencia

Eduardo Anitua  
BTI Biotechnology Institute.  
C/ Jacinto Quincoces, 39,  
01007 Vitoria (Álava), España.

Correo electrónico:  
eduardo@fundacioneduardoanitua.org

Recibido el 25 de junio de 2018;  
aceptado el 19 de octubre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11106

#### Cómo citar este trabajo

Anitua E, Muruzábal F, Riestra A, de-la-Fuente M, Merayo-Lloves J. Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento. Farm Hosp. 2019;43(2):45-9.

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluación galénica del proceso de obtención y almacenamiento del colirio de plasma rico en factores de crecimiento PRGF-Endoret®.

**Método:** Para evaluar la asepsia en la obtención del colirio de PRGF-Endoret® se realizó un ensayo de esterilidad siguiendo las normas descritas en la Farmacopea Europea y se analizó la estanqueidad de los dispensadores de colirio de PRGF-Endoret®. Asimismo, se estudiaron las propiedades químicas y biológicas del colirio tras su proceso de obtención y almacenamiento. Se incluyeron ensayos de filtración del colirio, de un ciclo de congelación a -20 °C y descongelación, así como de estabilidad durante tres y seis meses almacenados a -20 °C.

**Resultados:** Los ensayos de esterilidad mostraron que no hubo crecimiento microbiano en ninguno de los dispensadores analizados y se observó que el 100% de los monodosas analizados y el 98,4% de los tapones mantenían el hermetismo. Todos los factores de crecimiento analizados permanecieron constantes tras el filtrado del colirio de PRGF-Endoret®. Además, todos los estudios de estabilidad llevados a cabo con el colirio de PRGF-Endoret® en el presente estudio mostraron que no se produjeron cambios significativos en los niveles de factores de crecimiento, en la actividad proliferativa celular ni en las características químicas analizadas.

**Conclusiones:** El presente trabajo muestra que el proceso de elaboración del colirio de PRGF-Endoret® se lleva a cabo de forma controlada, aseptica y segura, siguiendo las normas descritas en la Farmacopea Europea. Además, el colirio de PRGF-Endoret® obtenido mantiene sus propiedades físico-químicas y biológicas tras someterlo a diferentes tiempos y temperaturas de almacenamiento.

#### PALABRAS CLAVE

Colirio; Córnea; Enfermedades corneales; Estandarización; Factores de crecimiento; Plasma rico en plaquetas.

#### KEYWORDS

Cornea; Corneal diseases; Eye drops; Growth factors; Platelet rich plasma; Standardization.

#### Abstract

**Objective:** Galenic evaluation of the process for obtaining and storing the platelet rich in growth factors PRGF-Endoret® eye drops.

**Method:** To assess whether the PRGF-Endoret® eye drops process is aseptically obtained, a sterility test was carried out on the eye drops; the tightness of the PRGF-Endoret® eye drops containers was also analyzed. Likewise, the chemical and biological properties of the PRGF-Endoret® eye drops were evaluated after the obtaining process and storage. Eye drop filtration tests, one cycle of freezing at -20 °C and thawing, and eye drop stability for three and six months stored at -20 °C were included.

**Results:** The results obtained in the sterility test showed no microbial contamination in any of the analyzed eyedropper; tightness test showed that 100% of the eyedrop containers and the 98.4% of the plugs analyzed remained hermetic. On the other hand, all the growth factors measured remained constant after filtering the PRGF-Endoret® eye drops. Furthermore, the different eye drop stability tests carried out in this study showed no significant changes in the growth factors levels, cell proliferative activity or in the chemical characteristics analyzed.

**Conclusions:** The PRGF-Endoret® eye drops are obtained in a safety and aseptic manner following the guidelines issued by the Spanish Agency for Drugs and Health Products and the Ministry of Health to obtain medicines for human use. The PRGF-Endoret® eye drops maintain their physical-chemical and biological properties after being subjected to different storage times and temperatures.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.



## Introducción

El uso de derivados hemáticos para el tratamiento de patologías de la superficie ocular se ha incrementado en el área de la oftalmología, ya que su composición es análoga a la de la lágrima natural<sup>1,2</sup>. En los últimos años, debido al reciente descubrimiento del papel que desempeñan las plaquetas en la reparación y regeneración tisular, se ha vivido una evolución desde el uso del suero autólogo hasta la aplicación de los denominados plasmas ricos en plaquetas (PRP)<sup>3</sup>.

El plasma rico en factores de crecimiento (PRGF) pertenece a los citados PRP. A partir de la sangre del paciente, se obtiene un plasma enriquecido en plaquetas que es activado con cloruro cálcico, de forma que se produce la liberación de un amplio abanico de factores de crecimiento (FC) y proteínas que participan en la regeneración tisular<sup>4</sup>. De esta manera, se obtiene un colirio rico en factores de crecimiento y proteínas que ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de diversas patologías de la superficie ocular<sup>5-10</sup>.

El 23 de mayo de 2013 se publicó la Resolución de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamento de uso humano para atender necesidades especiales<sup>11</sup>.

La actual clasificación de los derivados del plasma como medicamentos de uso humano hace que tengan que satisfacer todos los requisitos de calidad y seguridad exigidos para los medicamentos de aplicación por vía oftálmica. Además, la *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos* (GBPP) indica que se deben validar las preparaciones normalizadas, lo que conlleva la evaluación de las propiedades galénicas de la preparación en las condiciones reales definidas, desde el primer día hasta la fecha de máxima utilización establecida.

En el presente trabajo se aborda la validación de la asepsia en el proceso de obtención del colirio de PRGF-Endoret® mediante el kit de oftalmología de PRGF-Endoret® utilizando medio de cultivo. Además, se evalúa la idoneidad de los envases monodosis de acuerdo con los requisitos establecidos en la Real Farmacopea en cuanto a volumen extraíble y estanqueidad. Asimismo, se estudia cómo afecta la filtración esterilizante a la composición del colirio determinando los niveles de distintos factores de crecimiento antes y después de la filtración. Por último, se valora el efecto de la congelación/descongelación sobre el potencial biológico del colirio de PRGF-Endoret® en cultivos celulares.

## Métodos

El proceso de obtención de las formulaciones de PRGF utilizadas a lo largo del estudio se realizó en un ámbito clínico privado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki, revisada en 2008, y tras la aprobación del estudio por el correspondiente comité ético.

### Estudio de esterilidad del proceso de obtención del colirio de PRGF-Endoret®

El presente ensayo se realizó siguiendo las normas descritas en la Farmacopea Europea. En resumen, se utilizaron seis kits de oftalmología de PRGF-Endoret® y se utilizó caldo tripticasa de soja (*trypticase soy broth*, TSB) como medio de cultivo, que sustituyó a la sangre del paciente a lo largo de todo el proceso de preparación del colirio de PRGF-Endoret®. Tres de los seis kits fueron manipulados dentro de la cabina de flujo laminar (1800 BBS-V, TDI, España) y los otros tres fuera de ésta. Una vez finalizado el proceso de obtención del colirio, las muestras fueron incubadas a 23 °C durante los siete primeros días, y a 33 °C durante los siete días posteriores. Finalmente, el contenido de cada monodosis fue añadido a un tubo de ensayo transparente para su correcta visualización.

Como control del crecimiento microbiológico del medio de cultivo utilizado, se inoculó un pequeño número de unidades formadoras de colonias (10-100 UFC) de los siguientes microorganismos:

- *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538).
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027).
- *Bacillus subtilis* (ATCC 6633).
- *Candida albicans* (ATCC 10231).
- *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404).

Los distintos controles fueron incubados durante tres días a 37 °C en el caso de las bacterias y durante cinco días a 23 °C en el caso de los hongos.

### Ensayo del volumen de extracción

Para demostrar que se puede retirar el contenido nominal del envase monodosis se aplicó el ensayo de volumen extraíble a cinco envases del colirio de PRGF-Endoret®, utilizando una jeringa seca de 1 ml diferente para cada envase.

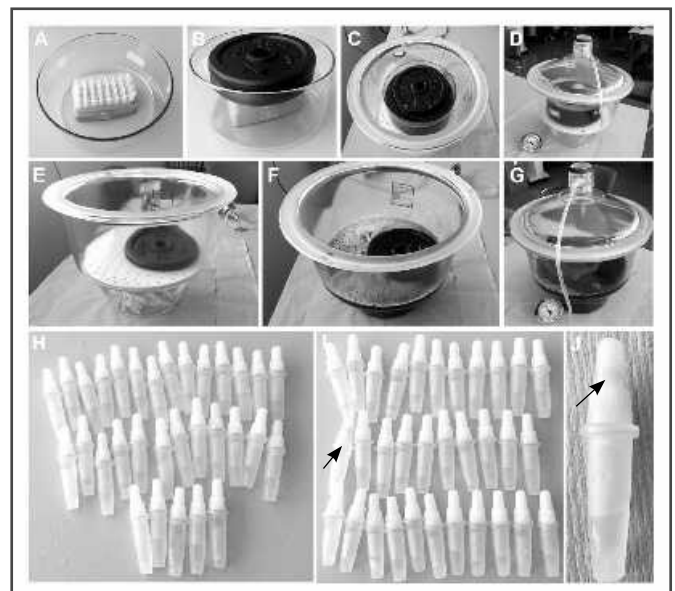
### Ensayo de estanqueidad del monodosis

Para realizar el ensayo de estanqueidad, las monodosis de dos kits de PRGF-Endoret® fueron rellenas con agua y conservadas en el congelador durante dos días. Posteriormente se descongelaron a temperatura ambiente durante 4 horas (Figura 1A). Se colocaron las monodosis en una cámara de vacío aplicando un peso para evitar que flotarían (Figura 1B) y se sumergieron en una solución de azul de toluidina (Figura 1C). Se aplicó un vacío de 0,65 bares durante 10 minutos (Figura 1D), y posteriormente los viales fueron cuidadosamente inspeccionados. Una vez examinados, las monodosis fueron nuevamente sumergidas sin el soporte (Figura 1E) en azul de toluidina aplicando un peso (Figura 1F), y se aplicaron 0,65 bares de presión durante 10 minutos (Figura 1G). Finalmente, las monodosis fueron de nuevo analizadas individualmente.

### Preparación del colirio de PRGF-Endoret®

Para la preparación del colirio de PRGF-Endoret® se extrajo sangre mediante venopunción a voluntarios sanos previa firma del consentimiento informado, tras la explicación de la naturaleza y posibles consecuencias del estudio.

Se utilizó el kit de oftalmología de PRGF-Endoret® (BTI, Vitoria, España) extrayendo la sangre en tubos de 9 ml con citrato sódico al 3,8% como anticoagulante. Las muestras de sangre fueron centrifugadas a 580 g durante 8 minutos, posteriormente se recogió la columna completa de plasma evitando la serie blanca (leucocitos). El plasma fue activado con cloruro cálcico al 10% y se incubó a 37 °C durante una hora. Finalmente,



**Figura 1.** Imágenes que reflejan el ensayo de estanqueidad. Monodosis en una cámara de vacío (A); peso aplicado en la parte superior para evitar que flote (B); soporte sumergido en una solución de azul de toluidina (C) y sellado de la cámara de vacío para aplicar vacío (D). Monodosis sumergidas sin el soporte (E) en azul de toluidina aplicando un peso (F); sellado y aplicación de presión (G). Detalle de las monodosis tras el ensayo de estanqueidad del primer soporte examinado (H) y del segundo soporte (I); detalle del tapón con coloración azul (J).

el sobrenadante fue filtrado y alícuotado en los dispensadores monodosis y congelado a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su uso.

## Análisis de la concentración de factores de crecimiento

En los diferentes ensayos llevados a cabo para la realización del presente trabajo, se midió la concentración de diversos factores de crecimiento involucrados en la regeneración de tejidos de la superficie ocular, entre ellos, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de crecimiento derivado de plaquetas-AB (PDGF-AB), el factor de crecimiento transformante-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), el factor de crecimiento similar a la insulina tipo-I (IGF-I), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), la endostatina (END), la angiopoyetina-1 (ANG-1) y la trombospondina-1 (TSP-1). Estos FC fueron analizados mediante el uso de kits comerciales de ensayos de inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de la compañía R&D Systems (Minneapolis, EE. UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante.

## Cultivos celulares

La actividad biológica de las muestras de colirio derivado de la tecnología PRGF-Endoret® obtenidas en los distintos ensayos fue estudiada en dos tipos de células primarias originarias de la superficie ocular, los queratocitos corneales (HK) y los fibroblastos conjuntivales (HCF) (ScienCell Research Laboratories, San Diego, EE. UU.). Ambos tipos celulares fueron cultivados en medio de fibroblastos suplementado con suplemento de crecimiento de fibroblastos (FGS), 2% de suero bovino fetal y antibióticos (penicilina/estreptomina) (ScienCell Research Laboratories, San Diego, EE. UU.). Tras alcanzar la confluencia, las células fueron despegadas usando una enzima comercial libre de trazas animales (TrypLE Select, Gibco-Invitrogen, Grand Island, EE. UU.). La viabilidad de las células se analizó mediante el método de tinción por exclusión con azul tripán.

## Proliferación celular

Las células de la superficie ocular fueron sembradas en una placa negra de 96 pocillos con fondo claro a una densidad de 10.000 células por  $\text{cm}^2$ , y se cultivaron durante 72 horas con medio libre de suero suplementado al 20% con las muestras de colirio de PRGF-Endoret® obtenidas en cada ensayo. La densidad de las células en cultivo se analizó mediante el uso del ensayo de proliferación celular CYQUANT (Invitrogen, Carlsbad, EE. UU.) siguiendo las instrucciones del fabricante. La fluorescencia de las muestras se midió utilizando un lector de fluorescencia (Twinkle LB 970, Berthold Technologies, Bad Wildbad, Alemania). En todas las cuantificaciones se incluyó una curva estándar de ADN (ng/ml) para establecer la correlación entre unidades de fluorescencia y concentración de ADN.

## Ensayo de filtración del colirio

Se realizó un ensayo de filtración del colirio a través de un filtro de PVDF  $0,22\text{ }\mu\text{m}$  para comprobar si dicha filtración provocaba una disminución en la concentración de los distintos FC analizados. Para ello, la mitad del volumen de colirio destinado a este ensayo se alícuotó y se congeló a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; mientras que la otra mitad se filtró con un filtro de PVDF de  $0,22\text{ }\mu\text{m}$  (Millipore, Tullagreen, Irlanda), y finalmente se alícuotó y se almacenó a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  hasta su uso. En dichas muestras se midió la concentración de EGF, PDGF-AB, TGF- $\beta$ 1, VEGF, FGF, END y TSP-1.

## Ensayo de un ciclo de congelación/descongelación

Para evaluar si un ciclo de descongelación y congelación afecta a la actividad biológica del colirio de PRGF-Endoret®, se utilizó un colirio filtrado, que se alícuotó y se almacenó durante dos semanas a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente, parte de las alícuotas se mantuvieron a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  (control a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) y otras se descongelaron a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  (un ciclo a  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) o a temperatura ambiente (un ciclo a RT) durante 18 horas. Tras este tiempo, las alícuotas de colirio descongeladas se volvieron a congelar a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se mantuvieron a esta temperatura hasta su uso. Posteriormente, se analizaron los factores de crecimiento PDGF-AB, EGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1, ANG-1, END y TSP-1, y se evaluó la actividad biológica de las mismas muestras mediante ensayos

de proliferación en HK y HCF. En el presente ensayo se optó por la determinación de la concentración de ANG-1, dada su mayor sensibilidad al proceso de congelación y descongelación<sup>12</sup>.

## Ensayo de estabilidad de la osmolaridad y pH del colirio de PRGF-Endoret®

Se determinó la osmolaridad por el método de descenso crioscópico (Osmostat® OM-6020, Kyoto, Daiichi) y se analizó el pH (pHmetro Crison Instruments S.A.) del colirio de PRGF-Endoret® inmediatamente tras su elaboración y después de tres y seis meses almacenados a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Todas las determinaciones analíticas se realizaron por triplicado.

## Análisis estadístico

Las diferencias significativas entre las distintas muestras de colirio fueron analizadas usando el procedimiento no-paramétrico de Kruskal-Wallis seguido de un test de Bonferroni para discriminar entre las medias. En el caso del ensayo de estabilidad, las diferencias significativas entre muestras a dos tiempos de almacenamiento se analizaron mediante un test no paramétrico de Wilcoxon.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando los niveles de *p* fueron inferiores a 0,05. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa SPSS (versión 15.0; SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

## Resultados

### Estudio de esterilidad del proceso de obtención del colirio de PRGF-Endoret®

Tras el tiempo de incubación a  $25$  y  $33\text{ }^{\circ}\text{C}$  de los distintos dispensadores oftálmicos analizados, no se detectó turbidez, indicadora de crecimiento microbiano, en ninguna de las 192 unidades analizadas, independientemente de que su manipulación se hubiera realizado dentro de la cabina de flujo laminar ( $n = 96$ ) o fuera ( $n = 96$ ).

Además, en los ensayos utilizados como control de crecimiento microbiológico, bacteriostasis y fungistasis, los resultados fueron todos positivos, observándose un crecimiento de todas las cepas a partir del segundo día de incubación.

### Volumen extraíble

Todos los envases monodosis satisficieron el ensayo de volumen extraíble, coincidiendo con el volumen nominal.

### Ensayo de estanqueidad del envase

Tras la aplicación de vacío no se observó azul de toluidina en el interior del vial o del tapón de ninguna de las 32 monodosis del primer soporte (Figura 1H). En el segundo soporte analizado, tampoco se observó coloración azul dentro de ninguno de los viales ensayados, pero sí se detectó coloración azul en el interior del tapón de un vial (Figuras 1I y 1J).

### Osmolaridad y pH

Las condiciones de almacenamiento de los colirios a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  aumentaron ligeramente los valores de osmolaridad con respecto a los niveles del colirio recién obtenido, pasando de un valor de  $321 \pm 7\text{ mOsm/l}$  en el momento de la elaboración a  $348 \pm 3\text{ mOsm/l}$  y  $360 \pm 12\text{ mOsm/l}$  tras tres y seis meses de almacenamiento, respectivamente. Del mismo modo, los niveles de pH se incrementaron de  $7,8 \pm 0,1$  en el momento de la elaboración a  $8,10 \pm 0,03$  y  $8,2 \pm 0,4$  tras el almacenamiento durante tres y seis meses a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ , respectivamente.

### Ensayo de filtración del colirio

Los resultados del presente ensayo mostraron que los niveles de los distintos factores de crecimiento analizados se mantuvieron constantes ( $p > 0,05$ ) tras el proceso de filtrado del colirio con filtro de PVDF de  $0,22\text{ }\mu\text{m}$  con respecto al colirio control no filtrado (Tabla 1).

**Tabla 1.** Niveles de los distintos factores de crecimiento medidos en las muestras de colirio de PRGF-Endoret® filtrado y no filtrado\*

Colirio	Niveles de factores de crecimiento						
	PDGF-AB (pg/ml)	EGF (pg/ml)	TGF-β1 (ng/ml)	VEGF (pg/ml)	END (ng/ml)	TSP-1 (µg/ml)	FGF (pg/ml)
No filtrado	8.598 ± 1.151	283 ± 80	30,3 ± 10,3	108 ± 63	81 ± 12	12,3 ± 3,6	5,5 ± 4,3
Filtrado	9.298 ± 2.034	280 ± 73	28,4 ± 10,4	106 ± 59	81 ± 7	12,2 ± 3,5	6,1 ± 5,2

\*No se observan diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) en ninguno de los factores de crecimiento analizados.

EGF: factor de crecimiento epidérmico; END: endostatina; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; PDGF-AB: factor de crecimiento derivado de plaquetas-AB; TGF-β1: factor de crecimiento transformante-beta 1; TSP-1: trombospondina-1; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

**Tabla 2.** Concentración de los distintos factores de crecimiento analizados en las muestras de colirio utilizadas en el ensayo de descongelación/congelación\*

Colirio	Niveles de factores de crecimiento						
	PDGF-AB (pg/ml)	EGF (pg/ml)	TGF-β1 (ng/ml)	VEGF (pg/ml)	END (ng/ml)	TSP-1 (µg/ml)	ANG-1 (µg/ml)
Control a -20 °C	10.354 ± 3.917	351 ± 193	7,9 ± 2,1	93 ± 80	133 ± 24	26,6 ± 10,0	31,8 ± 16,1
Un ciclo a 4 °C	10.807 ± 5.191	334 ± 169	7,4 ± 1,8	92 ± 77	127 ± 15	26,6 ± 9,5	29,6 ± 13,9
Un ciclo a RT	9.931 ± 5.154	336 ± 211	8,1 ± 2,5	88 ± 75	130 ± 23	26,6 ± 10,4	28,2 ± 14,0

\*No se observan diferencias significativas ( $p > 0,05$ ) entre ninguna de las muestras de colirio evaluadas en ninguno de los factores de crecimiento ensayados. ANG-1: angiopoyetina-1; EGF: factor de crecimiento epidérmico; END: endostatina; PDGF-AB: factor de crecimiento derivado de plaquetas-AB; RT: temperatura ambiente; TGF-β1: factor de crecimiento transformante-beta 1; TSP-1: trombospondina-1; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

## Ensayo de un ciclo de congelación/descongelación

Los resultados muestran que no se observaron cambios significativos ( $p > 0,05$ ) en los niveles de concentración de los distintos factores de crecimiento analizados en el estudio tras someter al colirio a un ciclo de descongelación a 4 °C y temperatura ambiente durante 18 horas y congelación posterior (Tabla 2).

Asimismo, el índice de proliferación de las células HK y HCF no se vio modificado tras el tratamiento con el colirio de PRGF-Endoret® sometido a un ciclo de descongelación y congelación a diferentes temperaturas con respecto al grupo control (Figura 2).

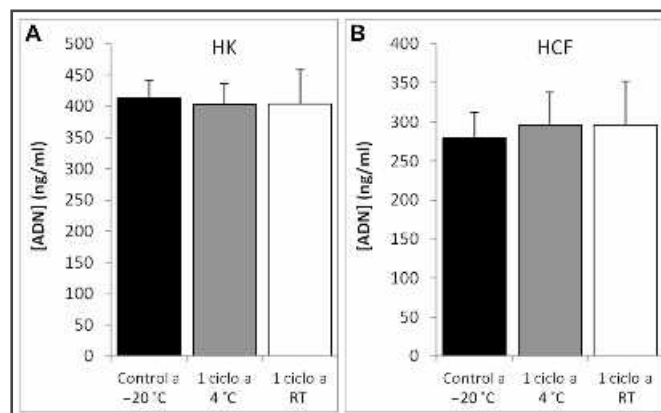
## Discusión

En el año 2013, la AEMPS dictó una resolución por la que estableció la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales (<http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>), por la que se regula por primera vez la utilización de PRP como medicamento de uso humano. Este marco legal permite el uso de terapias PRP con todas las garantías de calidad, eficacia, trazabilidad y farmacovigilancia. Con respecto a las garantías de calidad, al igual que ocurre con cualquier otro medicamento, es necesario establecer unas garantías mínimas durante todo el proceso de fabricación. Dentro de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos de Uso Humano de la Unión Europea, el capítulo 5 dicta, como norma general, que los productos y materiales deben protegerse de la contaminación microbiana<sup>13</sup>. A este respecto, los resultados del presente estudio muestran que el proceso de obtención del colirio de PRGF-Endoret® es aséptico, tanto si se realiza en campana de flujo laminar como si se realiza fuera de ésta. Además, de acuerdo con los resultados obtenidos en el ensayo de estanqueidad, el hermetismo de las monodosis es correcto, siendo del 100% en los viales ensayados y del 98,4% en el caso de los tapones.

Los colirios son las soluciones más empleadas en el tratamiento y diagnóstico de patologías oculares. Para evitar reacciones adversas, los colirios deben poseer características que se adapten a las condiciones fisiológicas

del ojo como son limpieza, isotonía, neutralidad y esterilidad. Para conseguir la limpieza en los colirios procedentes de derivados hemáticos, se realiza habitualmente un filtrado final del producto<sup>4,15</sup>. El principal inconveniente de este filtrado es la posible pérdida de FC por su potencial adhesión al filtro. El presente estudio muestra que el colirio de PRGF-Endoret® obtenido tras su filtración con filtros de PVDF de 0,22 µm conserva los niveles de todos los FC analizados.

Otro requisito en la producción de colirios es que sean isotónicos con respecto a la lágrima natural. La osmolaridad fisiológica de la lágrima humana se sitúa entre 302-318 mOsm/l<sup>16,17</sup>. El ojo sano puede tolerar soluciones con una presión osmótica de hasta 425 mOsm/l sin sensación de dolor ni lagr-



**Figura 2.** Ensayo de proliferación de células en la superficie ocular. Proliferación de células HK (A) y HCF (B) en respuesta a colirios de PRGF-Endoret®, mantenidos a -20 °C (control a -20 °C), descongelados a 4 °C (un ciclo a 4 °C) y descongelados a temperatura ambiente (un ciclo a RT). HCF: fibroblastos conjuntivales; HK: queratocitos corneales; RT: temperatura ambiente.

meo excesivo<sup>18</sup>. Nuestros resultados muestran que la osmolaridad obtenida del colirio de PRGF-Endoret® tras su congelación durante seis meses (321-360 mOsm/l) resulta adecuada para su administración oftálmica.

La lágrima en condiciones normales presenta un valor de pH comprendido entre 7,4 y 7,7, aunque las diferentes patologías pueden modificar el pH de la lágrima<sup>19</sup>. La capacidad tampón que poseen las lágrimas es suficiente para neutralizar con relativa rapidez soluciones en un amplio margen de pH (3,5-10,5), siempre que no se encuentren tamponadas. El pH del colirio de PRGF-Endoret® almacenado a -20 °C durante tres y seis meses se mantuvo dentro de este rango durante todo el período de estudio.

Por otro lado, tanto el informe de la AEMPS como la GBPP en servicios de farmacia hospitalaria expresan que es fundamental conocer la estabilidad de un producto con el fin de poder cumplir con las garantías de calidad de un medicamento. Estudios recientes han mostrado la estabilidad biológica del colirio de PRGF-Endoret® durante al menos seis meses congelado a -20 °C y mantenido posteriormente durante 72 horas refrigerado o a temperatura ambiente<sup>12</sup>. Asimismo, hay que tener en cuenta la estabilidad microbiológica. Como en todos los preparados medicamentosos, se debe aplicar la GBPP. En el caso de las preparaciones de colirio derivado de sangre, implica que el medicamento debe permanecer en las instalaciones productoras entre 7-14 días, hasta disponer de los resultados microbiológicos. Este almacenamiento debe ser a -20 °C. Una vez que el análisis microbiológico haya dado un resultado negativo, se le entregarán al paciente los diferentes recipientes de colirio y se le instruirá para que conserve la cadena de frío; en este trayecto, el colirio podría llegar a descongelarse y al llegar el paciente a su casa, lo volvería a congelar. Es bien conocido que los procesos de congelación-descongelación pueden degradar diferentes proteínas y factores de crecimiento<sup>20,21</sup>, pudiendo afectar este proceso a la actividad biológica del colirio derivado de sangre. El presente estudio muestra que el colirio de PRGF-Endoret® conserva intactos tanto los factores de crecimiento analizados como la actividad proliferativa tras un ciclo de descongelación y nueva congelación.

## Bibliografía

- Anitua E, Muruzábal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Llves J, *et al.* Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):e605-14. DOI: 10.1111/aos.12710
- Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74. DOI: 10.1136/bjo.2004.044347
- Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Llves J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(10):475-90. DOI: 10.1016/j.oftal.2016.03.001
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15. DOI: 10.1267/THRO04010004
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2010;29(8):843-8. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a81820
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2011;30(12):1312-7. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820d86d6
- Merayo-Llves J, Sánchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, *et al.* Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eyedrops in Refractory Cases of Ocular Surface Disorders. *Ophthalmic Res.* 2015;55(2):53-61. DOI: 10.1159/000439280
- Merayo-Llves J, Sánchez-Ávila RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, *et al.* Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res.* 2016;56(2):68-73. DOI: 10.1159/000444496
- Sánchez-Ávila RM, Merayo-Llves J, Riestra AC, Anitua E, Muruzábal F, Orive G, *et al.* The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjogren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(5):391-9. DOI: 10.1089/jop.2016.0166
- Sánchez-Ávila RM, Merayo-Llves J, Riestra AC, Fernández-Vega Cueto L, Anitua E, Begoña L, *et al.* Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret) eye-drops. *Int Ophthalmol.* 2017;38(3):193-204. DOI: 10.1007/s10792-017-0582-7
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [www.aemps.gob.es]. Informe/VI/23052013. Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales. 23 de mayo de 2013 [consultado 14/11/2017]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
- Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Llves J, Muruzábal F, Orive G. Preservation of Biological Activity of Plasma and Platelet-Derived Eye Drops After Their Different Time and Temperature Conditions of Storage. *Cornea.* 2015;34(9):1144-8. DOI: 10.1097/ico.0000000000000489
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [www.aemps.gob.es]. Guía de normas de correcta fabricación de la unión europea. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Capítulo 5. 25/2/2015 [consultado 14/11/2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosMed/capitulo-5.pdf>
- Fox RL, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-61.
- Anitua E, de la Fuente M, Muruzábal F, Riestra A, Merayo-Llves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015;135:118-26. DOI: 10.1016/j.exer.2015.02.016
- Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(9):1642-6.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309-15. DOI: 10.1167/iovs.05.1504
- Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, *et al.* A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3671-9. DOI: 10.1167/iovs.08.2689
- Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):549-52.
- Blumenstock FA, Valeri CR, Saba TM, Cho E, Melaragno A, Gray A, *et al.* Progressive loss of fibronectin-mediated opsonic activity in plasma cryoprecipitate with storage. Role of fibronectin fragmentation. *Vox Sang.* 1988;54(3):129-37.
- Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea.* 2009;28(2):200-5. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318186312e

## Financiación

Este estudio fue totalmente financiado por BTI Biotechnology Institute, una empresa de implantes dentales que investiga en los campos de la implantología oral y la tecnología PRGF-Endoret.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran el siguiente conflicto de interés: Eduardo Anitua es el director científico y Francisco Muruzábal y María de la Fuente son científicos en BTI Biotechnology Institute, una compañía de implantes dentales que investiga en el área de la implantología oral y la tecnología de PRGF-Endoret®. Ana Riestra y Jesús Merayo-Llves declaran que no poseen ningún conflicto de interés.

## Aportación a la literatura científica

En la actualidad, se está produciendo un aumento en la incidencia de patologías de la superficie ocular que requieren un tratamiento que mantenga y regenere dicha superficie. En este sentido, el colirio autólogo de PRGF-Endoret® se presenta como una excelente alternativa a las lágrimas artificiales empleadas frecuentemente. Dicho colirio debe cumplir una serie de directrices dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y el Ministerio de Sanidad, que garanticen su asepsia y seguridad, así como sus propiedades químicas y biológicas a lo largo del tiempo y tras someterlo a ciclos de congelación y descongelación.



## ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

## Galenic validation of plasma rich in growth factors eye drops

### Validación galénica del colirio de plasma rico en factores de crecimiento

Eduardo Anitua<sup>1,2</sup>, Francisco Muruzábal<sup>1,2</sup>, Ana Riestra<sup>3</sup>,  
María de la Fuente<sup>1,2</sup>, Jesús Merayo-Lloves<sup>3</sup>

<sup>1</sup>BTI Biotechnology Institute, Vitoria. Spain. <sup>2</sup>University Institute for Regenerative Medicine and Oral Implantology, UIRMI (UPV/EHU Fundación Eduardo Anitua), Vitoria. Spain. <sup>3</sup>Instituto Oftalmológico Fernández-Vega. Fundación de Investigación Oftalmológica, Universidad de Oviedo, Oviedo. Spain.

#### Author of correspondence

Eduardo Anitua  
BTI Biotechnology Institute.  
C/ Jacinto Quincoces, 39,  
01007 Vitoria (Álava), España.

Email:  
eduardo@fundacioneduardoanitua.org

Received 25 June 2018;  
Accepted 19 October 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11106

#### How to cite this paper

Anitua E, Muruzábal F, Riestra A, de-la-Fuente M, Merayo-Lloves J. Galenic validation of plasma rich in growth factors eye drops. Farm Hosp. 2019;43(2):45-9.

#### Abstract

**Objective:** Galenic evaluation of the process for obtaining and storing the platelet rich in growth factors PRGF-Endoret® eye drops.

**Method:** To assess whether the PRGF-Endoret® eye drops process is aseptically obtained, a sterility test was carried out on the eye drops; the tightness of the PRGF-Endoret® eye drops containers was also analyzed. Likewise, the chemical and biological properties of the PRGF-Endoret® eye drops were evaluated after the obtaining process and storage. Eye drop filtration tests, one cycle of freezing at -20 °C and thawing, and eye drop stability for three and six months stored at -20 °C were included.

**Results:** The results obtained in the sterility test showed no microbial contamination in any of the analyzed eyedropper; tightness test showed that 100% of the eyedrop containers and the 98.4% of the plugs analyzed remained hermetic. On the other hand, all the growth factors measured remained constant after filtering the PRGF-Endoret® eye drops. Furthermore, the different eye drop stability tests carried out in this study showed no significant changes in the growth factors levels, cell proliferative activity or in the chemical characteristics analyzed.

**Conclusions:** The PRGF-Endoret® eye drops are obtained in a safety and aseptic manner following the guidelines issued by the Spanish Agency for Drugs and Health Products and the Ministry of Health to obtain medicines for human use. The PRGF-Endoret® eye drops maintain their physical-chemical and biological properties after being subjected to different storage times and temperatures.

#### KEYWORDS

Cornea; Corneal diseases; Eye drops; Growth factors; Platelet rich plasma; Standardization.

#### PALABRAS CLAVE

Colirio; Córnea; Enfermedades corneales; Estandarización; Factores de crecimiento; Plasma rico en plaquetas.

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluación galénica del proceso de obtención y almacenamiento del colirio de plasma rico en factores de crecimiento PRGF-Endoret®.

**Método:** Para evaluar la asepsia en la obtención del colirio de PRGF-Endoret® se realizó un ensayo de esterilidad siguiendo las normas descritas en la Farmacopea Europea y se analizó la estanqueidad de los dispensadores de colirio de PRGF-Endoret®. Asimismo, se estudiaron las propiedades químicas y biológicas del colirio tras su proceso de obtención y almacenamiento. Se incluyeron ensayos de filtración del colirio, de un ciclo de congelación a -20 °C y descongelación, así como de estabilidad durante tres y seis meses almacenados a -20 °C.

**Resultados:** Los ensayos de esterilidad mostraron que no hubo crecimiento microbiano en ninguno de los dispensadores analizados y se observó que el 100% de los monodosis analizados y el 98,4% de los tapones mantenían el hermetismo. Todos los factores de crecimiento analizados permanecieron constantes tras el filtrado del colirio de PRGF-Endoret®. Además, todos los estudios de estabilidad llevaron a cabo con el colirio de PRGF-Endoret® en el presente estudio mostraron que no se produjeron cambios significativos en los niveles de factores de crecimiento, en la actividad proliferativa celular ni en las características químicas analizadas.

**Conclusiones:** El presente trabajo muestra que el proceso de elaboración del colirio de PRGF-Endoret® se lleva a cabo de forma controlada, aséptica y segura, siguiendo las normas descritas en la Farmacopea Europea. Además, el colirio de PRGF-Endoret® obtenido mantiene sus propiedades físico-químicas y biológicas tras someterlo a diferentes tiempos y temperaturas de almacenamiento.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

In the field of ophthalmology, there has been an increase in the use of blood derivatives for the treatment of ocular surface disease because their composition is analogous to natural tears<sup>1,2</sup>. The recent discovery of the role of platelets in tissue repair and regeneration has entailed a leap forward from the use of autologous serum to the application of so-called platelet-rich plasma (PRP)<sup>3</sup>.

Plasma rich in growth factors (PRGF) is a kind of these PRPs. Platelet-rich plasma is obtained from the patient's blood and then it is activated with calcium chloride releasing a wide range of growth factors (GFs) and proteins involved in tissue regeneration<sup>4</sup>. In this way, an eye-drops enriched in growth factors and proteins is obtained. This has been used successfully in the treatment of several ocular surface diseases<sup>5-10</sup>.

On May 23, 2013, the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS) published a resolution establishing the classification of the non-substitute therapeutic use of autologous plasma and its fractions, components, or derivatives as drugs for human use to attend special needs<sup>11</sup>.

The current classification of plasma derivatives as medicines for human use entails their fulfilling all the quality and safety requirements for ophthalmic drugs. In addition, the *Good Practice Guidelines for the Preparation of Medicines in Hospital Pharmacy Services* (Spanish: *Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*) published by the Spanish Ministry of Health establishes that standardized preparations must be validated. This process entails the evaluation of the pharmaceutical properties of the preparation under real conditions from the first day of preparation to the expiration date.

The present study addressed the performance of an asepsis validation process when obtaining PRGF-Endoret® eye drops (BTI, Vitoria, Spain) using the PRGF-Endoret® ophthalmology kit with culture medium. The study also evaluated the suitability of single-dose vials according to the requirements established in the Spanish Royal Pharmacopoeia on extractable volume of the eye drops vials and their tightness. The concentration levels of different GFs were also determined before and after sterilizing filtration of the PRGF eye drops. Furthermore, the effect of freezing/thawing on the biological potential of PRGF-Endoret® eye drops in cell cultures was also assessed.

## Methods

The PRGF formulations used throughout the study were obtained in a private clinical setting. The study was conducted according to the principles of the Declaration of Helsinki (revised 2008) following approval by the corresponding ethical committee.

### Sterility tests of the obtaining process of PRGF-Endoret® eye drops

Sterility tests were conducted according to the standards outlined in the European Pharmacopoeia. In summary, six PRGF-Endoret® ophthalmology kits were employed. Tryptica soy broth (TSB) was used as the culture medium, which substituted the patient's blood throughout the PRGF-Endoret® eye drops preparation process. Three of the six kits were handled inside a laminar flow hood (1800 BBS-V, TDI, Spain) and the other three outside it. After the eye drops were obtained, the samples were incubated at 23 °C for the first seven days and at 33 °C for the following seven days. Finally, the content of each single dose was collected in a transparent test tube for their correct visualization.

To test microbiological growth, the culture medium was inoculated with 10 to 100 colony forming units using the following microorganisms:

- *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538).
- *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027).
- *Bacillus subtilis* (ATCC 6633).
- *Candida albicans* (ATCC 10231).
- *Aspergillus brasiliensis* (ATCC 16404).

Bacteria and fungi were incubated for three days at 37 °C and five days at 23 °C, respectively.

### Extractable volume test

To demonstrate that the nominal content of the single-dose vial could be extracted, the extractable volume test was applied to 5 PRGF-Endoret® eye drops vials using a different 1-mL dry syringe for each vial.

### Single-dose vial tightness test

The tightness test was carried out by filling single-dose vials from two PRGF-Endoret® kits with water and placing them in a freezer for two days. Subsequently, they were thawed at room temperature for 4 hours (Figure 1A). The single-dose vials included in the rack of the kit were placed in a vacuum chamber, weighted down to avoid floating (Figure 1B), and immersed in toluidine blue solution (Figure 1C). A vacuum pressure of 0.65 bars was applied for 10 minutes (Figure 1D) and then each vial was carefully inspected. After this inspection, the single-dose vials were submerged without the rack (Figure 1E) in toluidine blue solution, weighed down (Figure 1F), and a vacuum pressure of 0.65 bars was again applied for 10 minutes (Figure 1G). Finally, the single-dose vials were again individually inspected.

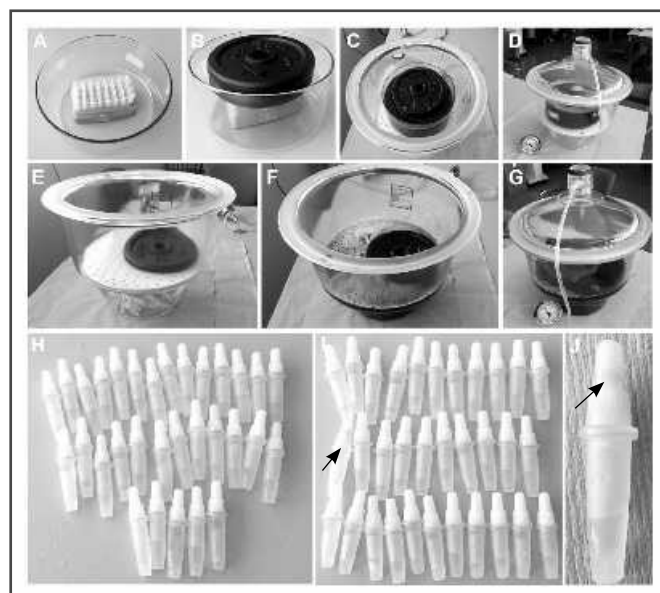
### Preparation of PRGF-Endoret® eye drops

The nature and potential consequences of the study were explained to healthy volunteers, who then gave their signed informed consent to participate. Blood samples were then extracted by venipuncture.

The PRGF-Endoret® ophthalmology kit was used, extracting blood into 9-mL tubes with 3.8% sodium citrate as anticoagulant. The blood samples were centrifuged at 580 g for 8 minutes and the complete plasma column was collected avoiding the buffy coat (leukocytes). Plasma was activated with 10% calcium chloride and incubated at 37 °C for one hour. Finally, the supernatant was filtered, aliquoted into single-dose dispensers, and frozen at -20 °C until use.

### Analysis of growth factor concentrations

We measured the concentrations of the GFs involved in the regeneration of ocular surface tissues. These GFs included epidermal growth factor (EGF), platelet-derived growth factor AB (PDGF-AB), transforming growth



**Figure 1.** Tightness test. A, Single-dose vials in the rack in the vacuum chamber. B, Vials weighted down to prevent floating. C, Rack submerged in a toluidine blue solution. D, Sealing the vacuum chamber to apply vacuum. E, Single-dose vials without the rack. F, Submersed single-dose vials without the rack in toluidine blue solution with weight. G, Sealing and applying pressure. H, Detail of single-dose vials after the tightness test of the first rack. I, Detail of single-dose vials after the tightness test of the second rack. J, Detail of the cap with blue coloration.

factor-beta 1 (TGF- $\beta$ 1), vascular endothelial growth factor (VEGF), insulin-like growth factor type I (IGF- I), fibroblast growth factor (FGF), endostatin (END), angiopoietin-1 (ANG-1), and thrombospondin-1 (TSP-1). These GFs were analysed using commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (R&D Systems, Minneapolis, USA) according to the manufacturer's instructions.

## Cell cultures

The biological activity of the eye drop samples was studied in two types of primary cells from the ocular surface: human keratocytes (HK) and human conjunctival fibroblasts (HCF) (ScienCell Research Laboratories, San Diego, USA). Both cell types were cultured in fibroblast medium supplemented with fibroblast growth supplement (FGS), 2% foetal bovine serum, and the antibiotics penicillin and streptomycin (ScienCell Research Laboratories, San Diego, USA). Upon confluence, the cells were detached using a commercial enzyme free of animal traces (TrypLE Select, Gibco-Invitrogen, Grand Island, USA). Cell viability was analysed using the trypan blue exclusion staining method.

## Cell proliferation

The ocular surface cells were seeded on a 96-well optical bottom black plates at 10,000 cells/cm<sup>2</sup> and cultured for 72 hours using serum-free medium supplemented with the 20% PRGF-Endoret<sup>®</sup> eye drops obtained in each test. Cell culture density was analysed using the CYQUANT cell proliferation assay (Invitrogen, Carlsbad, USA) according to the manufacturer's instructions. Sample fluorescence was measured using a fluorescence microplate reader (Twinkle LB 970, Berthold Technologies, Bad Wildbad, Germany). All quantifications included a DNA standard curve (ng/mL) to determine correlations between fluorescence units and DNA concentration.

## Eye drop filtration test

Potential decreases in GF concentrations were determined by conducting an eye drop filtration test using a 0.22  $\mu$ m PVDF filter (Millipore, Tullagreen, Ireland). Thus, half of the volume of the PRGF eye drops was aliquoted and frozen at -20 °C, whereas the other half was filtered using a 0.22  $\mu$ m PVDF filter, and then aliquoted and stored at -20 °C until use. The concentrations of EGF, PDGF-AB, TGF- $\beta$ 1, VEGF, FGF, END, and TSP-1 were measured in each sample.

## Freeze/thaw cycle test

Filtered PRGF-Endoret<sup>®</sup> eye drops were used to assess the effect of a freeze/thaw cycle on their biological activity. The filtered eye drops were aliquoted and stored at -20 °C for two weeks. Subsequently, some of the aliquots were kept at -20 °C (control at -20 °C), whereas others were thawed at 4 °C (one cycle at 4 °C) or at room temperature (1 cycle at RT) for 18 hours. The aliquots of thawed eye drops were then refrozen at -20 °C and kept at this temperature until use. Subsequently, we analysed PDGF-AB, EGF, VEGF, TGF- $\beta$ 1, ANG-1, END, and TSP-1 and the biological activity of the samples using HK and HCF proliferation assays. The concentration of ANG-1 was also measured, due to its greater sensitivity to the freeze/thaw process<sup>12</sup>.

## Osmolarity and pH stability tests

Immediately after obtaining PRGF eye drops and after their storage for three months and six months at -20 °C, osmolarity was determined using the freezing-point depression method (Osmostat, OM-6020, Daiichi Kogaku Co., Kyoto, Japan), and pH was measured using a pH-meter (Crison Instruments, SA, Spain). All analytical determinations were conducted in triplicate.

## Statistical analysis

Significant differences between eye drop samples were analysed using the Kruskal-Wallis nonparametric procedure followed by a Bonferroni test to compare differences between means. In the case of the stability test, significant differences between samples at two storage times were analysed using a nonparametric Wilcoxon test.

A *p*-value of < 0.05 was used as a cutoff for statistical significance. All statistical analyses were conducted using the SPSS software package (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, USA).

## Results

### Sterility tests of the obtaining process of PRGF-Endoret<sup>®</sup> eye drops

The ophthalmic dispensers were incubated at 25 °C and 33 °C. Following the incubation period, no turbidity, which is an indication of microbial growth, was detected in any of the 192 units analysed, regardless of whether they had been handled inside (*n* = 96) or outside (*n* = 96) the laminar flow hood.

In addition, the results of the microbiological growth used as a control, bacteriostasis and fungistasis tests, showed an increase in all strains from the second day of incubation.

### Extractable volume

The extractable volume test showed that all the single-dose contained the nominal volume.

### Vial tightness test

After applying the vacuum, there was no toluidine blue inside the vials or the caps of any of the 32 single-dose vials inside the rack (Figure 1H). Although there was no blue coloration in any of the vials without the rack, some coloration was detected inside of a vial cap (Figures 1I and 1J).

### Osmolarity and pH

There was a slight increase in osmolarity values from 321  $\pm$  7 mOsm/L at the time of processing to 348  $\pm$  3 mOsm/L and 360  $\pm$  12 mOsm/L after three months and six months of storage at -20 °C, respectively. Likewise, pH levels increased from 7.8  $\pm$  0.1 at the time of processing to 8.10  $\pm$  0.03 and 8.2  $\pm$  0.4 after three months and six months of storage at -20 °C, respectively.

### Eye drop filtration test

The results of this test showed that there were no differences between the GF concentrations in the filtered eye drops (*P* > 0.05) and the unfiltered eye drops (Table 1).

### Freeze/thaw cycle test

The results of this test showed that there were no significant changes (*P* > 0.05) in GF concentrations after the frozen eye drops had been thawed at 4 °C and at room temperature for 18 hours (Table 2) and after another frozen.

No changes were observed in the HK and HCF proliferation levels after treatment with PRGF eyedrops after one freeze/thaw cycle regarding to the control eye drops (Figure 2).

## Discussion

In 2013, the AEMPS issued a resolution establishing the classification of the non-substitute therapeutic use of autologous plasma and its fractions, components or derivatives as drugs for human use to meet special needs (<http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>). This resolution was the first to regulate the use of PRP as a medicine for human use. This legal framework allows the use of PRP therapies while guaranteeing quality, efficacy, traceability, and pharmacovigilance. As with any other drug, minimum quality guarantees must be established throughout the manufacturing process. The *Rules Governing Medicinal Products in the European Union* (chapter 5) states as a general rule that products and materials must be protected from microbial contamination<sup>13</sup> (<https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosMed/capitulo-5.pdf>). In this regard, the results show that the process of obtaining the PRGF-Endoret<sup>®</sup> eye drops is aseptic,

**Table 1.** Growth factor concentrations measured in filtered and unfiltered PRGF-Endoret® eye drop samples\*

Eye drops	Growth factor concentrations						
	PDGF-AB (pg/mL)	EGF (pg/mL)	TGF-β1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	END (ng/mL)	TSP-1 (µg/mL)	FGF (pg/mL)
Unfiltered	8,598 ± 1,151	283 ± 80	30.3 ± 10.3	108 ± 63	81 ± 12	12.3 ± 3.6	5.5 ± 4.3
Filtered	9,298 ± 2,034	280 ± 73	28.4 ± 10.4	106 ± 59	81 ± 7	12.2 ± 3.5	6.1 ± 5.2

\*No significant differences ( $P > 0.05$ ) were observed in growth factor concentrations between any of the eye drop samples analysed. EGF: epidermal growth factor; END: endostatin; FGF: fibroblast growth factor; PDGF-AB: platelet-derived growth factor AB; TGF-β1: transforming growth factor-beta 1; TSP-1: thrombospondin-1; VEGF: vascular endothelial growth factor.

**Table 2.** Growth factor concentrations in the eye drop samples used in the thaw/freeze test\*

Eye drops	Growth factor concentrations						
	PDGF-AB (pg/mL)	EGF (pg/mL)	TGF-β1 (ng/mL)	VEGF (pg/mL)	END (ng/mL)	TSP-1 (µg/mL)	ANG-1 (µg/mL)
Control at -20 °C	10,354 ± 3,917	351 ± 193	7.9 ± 2.1	93 ± 80	133 ± 24	26.6 ± 10.0	31.8 ± 16.1
One cycle at 4 °C	10,807 ± 5,191	334 ± 169	7.4 ± 1.8	92 ± 77	127 ± 15	26.6 ± 9.5	29.6 ± 13.9
One cycle at RT	9,931 ± 5,154	336 ± 211	8.1 ± 2.5	88 ± 75	130 ± 23	26.6 ± 10.4	28.2 ± 14.0

\*No significant differences ( $P > 0.05$ ) were observed in growth factor concentrations between any of the eye drop samples analysed. ANG-1: angiopoietin-1; EGF: epidermal growth factor; END: endostatin; PDGF-AB: platelet-derived growth factor AB; RT: room temperature; TGF-β1: transforming growth factor-beta 1; TSP-1: thrombospondin-1; VEGF: vascular endothelial growth factor.

whether conducted inside or outside an laminar flow hood. Furthermore, the results of the tightness test showed that all the single-dose vials (100%) and almost all the caps (98.4%) were completely sealed.

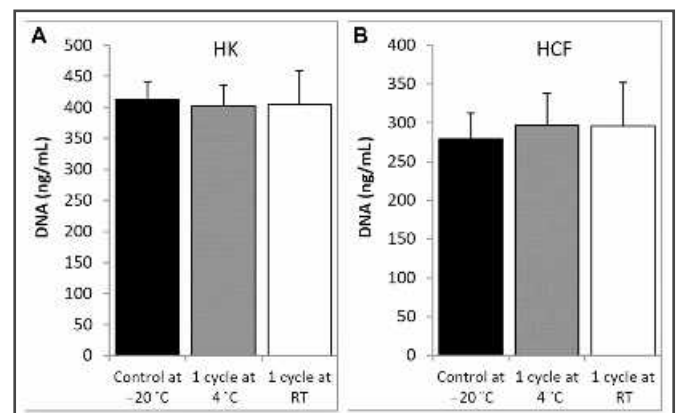
Eye drops are the most commonly used solutions in the treatment and diagnosis of eye disease. To avoid adverse reactions, eye drops should have characteristics —such as being clear, isotonic, neutral, and sterile— that adapt to the physiological conditions of the eye. Blood-derived eye drops typically undergo a final filtering process to achieve clarity<sup>4,15</sup>. The main drawback of this process is the potential loss of GFs due to their adhering to the filter. The results show that all the GF concentrations were preserved in the PRGF-Endoret® eye drops obtained after a filtering process with 0.22-µm PVDF filters.

Another key aspect of the eye drop production process is that they must be isotonic with natural tears. The physiological osmolarity of human tears ranges from 302 mOsm/L to 318 mOsm/L<sup>16,17</sup>. Healthy eyes can tolerate solutions with an osmotic pressure of up to 425 mOsm/L without pain or excessive tear production<sup>18</sup>. The results show that the osmolarity (321-360 mOsm/L) of the PRGF-Endoret® eye drops that had been frozen for six months was appropriate for ophthalmic administration.

Under normal conditions, tears have a pH of 7.4 to 7.7, although different diseases can modify their pH<sup>19</sup>. The buffer capacity of tears is enough to relatively quickly neutralize solutions over a wide range of pH values (3.5-10.5) providing the solutions are not buffered. The pH of the PRGF-Endoret® eye drops stored at -20°C for three months and six months remained within this range over the study period.

Regarding stability, the AEMPS report and the Spanish *Good Practice Guidelines for the Preparation of Medicines in Hospital Pharmacy Services* state that the stability of a drug must be known such that the quality guarantees can be fulfilled. A recent study has shown PRGF-Endoret® eye drops frozen for at least 6 months at -20°C and subsequently maintained for 72 hours refrigerated or at room temperature are biologically stable<sup>12</sup>. Microbiological stability must also be taken into account. As with all drug preparations, the Spanish *Good Practice Guidelines for the Preparation of Medicines in Hospital Pharmacy Services* should be applied. Thus, in the case of blood-derived eye drop preparations, the medication must remain

in the production facilities for 7 to 14 days while awaiting the results of the microbiological tests. The eye drops must be stored at -20 °C. If the results of the microbiological tests are negative, the patients are given the eye drop vials and instructed to maintain the cold chain, otherwise the eye drops could thaw and then be refrozen when the patients arrive home. It is well known that freeze-thaw processes can degrade different proteins and GFs<sup>20,21</sup>, and thus this process could affect the biological activity of blood-derived eye drops. The results show that PRGF-Endoret® eye drops preserve intact the GFs analysed and their proliferative activity after a thaw/re-freeze cycle.



**Figure 2.** Ocular surface cell proliferation assay. A, Proliferation of HK cells. B, Proliferation of HCF. Response to PRGF-Endoret® eye drops at -20 °C (control at -20 °C), thawed at 4 °C (one cycle at 4 °C), and thawed at RT (one cycle at RT). HK: human keratocytes; DNA: deoxyribonucleic acid; HCF: human conjunctival fibroblasts; RT, room temperature.



In summary, the PRGF-Endoret® eye drops obtaining process is safe when following the guidelines on medicines for human use issued by the AEMPS and the Spanish Ministry of Health. In addition, the chemical and biological characteristics of PRGF-Endoret® eye drops remain stable and at appropriate concentrations for their use in the setting of clinical ophthalmology.

## Funding

This study was fully funded by BTI Biotechnology Institute, a dental implant company that researches in the fields of oral implantology and PRGF-Endoret technology.

## Conflicts of interest

The authors declare the following conflicts of interest: Eduardo Anitua is the Scientific Director and Francisco Muruzábal and Maria de la Fuente

are scientists at the BTI Biotechnology Institute, a dental implants company conducting research in the area of oral implantology and PRGF-Endoret® technology. Ana Riestra and Jesús Merayo Lloves declare no conflicts of interest.

## Contribution to the scientific literature

Currently, there has been an increase in the incidence of ocular surface disease that requires treatment to maintain and regenerate the ocular surface. Autologous PRGF-Endoret® eye drops are an excellent alternative to the artificial tears in common use. These eye drops have to comply with a series of guidelines issued by the Spanish Agency for Medicines and Health Products and the Ministry of Health, to ensure their asepsis and safety as well as their chemical and biological properties over time after undergoing freeze/thaw cycles.

## Bibliography

- Anitua E, Muruzábal F, Tayebba A, Riestra A, Perez VL, Merayo-Lloves J, *et al.* Autologous serum and plasma rich in growth factors in ophthalmology: preclinical and clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):e605-14. DOI: 10.1111/aos.12710
- Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(11):1467-74. DOI: 10.1136/bjo.2004.044347
- Riestra AC, Alonso-Herreros JM, Merayo-Lloves J. Plasma rico en plaquetas en superficie ocular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2016;91(10):475-90. DOI: 10.1016/j.oftal.2016.03.001
- Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004;91(1):4-15. DOI: 10.1267/THRO04010004
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Etxebarria J, Durán JA. Plasma rich in growth factors as a therapeutic agent for persistent corneal epithelial defects. *Cornea.* 2010;29(8):843-8. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181a81820
- López-Plandolit S, Morales MC, Freire V, Grau AE, Durán JA. Efficacy of plasma rich in growth factors for the treatment of dry eye. *Cornea.* 2011;30(12):1312-7. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31820d86d6
- Merayo-Lloves J, Sánchez RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, *et al.* Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eyedrops in Refractory Cases of Ocular Surface Disorders. *Ophthalmic Res.* 2015;55(2):53-61. DOI: 10.1159/000439280
- Merayo-Lloves J, Sánchez-Ávila RM, Riestra AC, Anitua E, Begoña L, Orive G, *et al.* Safety and Efficacy of Autologous Plasma Rich in Growth Factors Eye Drops for the Treatment of Evaporative Dry Eye. *Ophthalmic Res.* 2016;56(2):68-73. DOI: 10.1159/000444496
- Sánchez-Ávila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, Anitua E, Muruzábal F, Orive G, *et al.* The Effect of Immunologically Safe Plasma Rich in Growth Factor Eye Drops in Patients with Sjögren Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(5):391-9. DOI: 10.1089/jop.2016.0166
- Sánchez-Ávila RM, Merayo-Lloves J, Riestra AC, Fernández-Vega Cueto L, Anitua E, Begoña L, *et al.* Treatment of patients with neurotrophic keratitis stages 2 and 3 with plasma rich in growth factors (PRGF-Endoret®) eye-drops. *Int Ophthalmol.* 2017;38(3):1193-204. DOI: 10.1007/s10792-017-0582-7
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [www.aemps.gob.es]. Informe/VI/23052013. Resolución por la que se establece la clasificación del uso terapéutico no sustitutivo del plasma autólogo y sus fracciones, componentes o derivados, como medicamentos de uso humano para atender necesidades especiales. 23 de mayo de 2013 [accessed 14/11/2017]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/medicamentosUsoHumano/docs/medEspeciales/resolucion-PRP.pdf>
- Anitua E, de la Fuente M, Riestra A, Merayo-Lloves J, Muruzábal F, Orive G. Preservation of Biological Activity of Plasma and Platelet-Derived Eye Drops After Their Different Time and Temperature Conditions of Storage. *Cornea.* 2015;34(9):1144-8. DOI: 10.1097/ico.0000000000000489
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar social [www.aemps.gob.es]. Guía de normas de correcta fabricación de la unión europea. Medicamentos de uso humano y uso veterinario. Capítulo 5. 25/2/2015 [accessed 14/11/2017]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/reqBasicosMed/capitulo-5.pdf>
- Fox RL, Chan R, Michelson JB, Belmont JB, Michelson PE. Beneficial effect of artificial tears made with autologous serum in patients with keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):459-61.
- Anitua E, de la Fuente M, Muruzábal F, Riestra A, Merayo-Lloves J, Orive G. Plasma rich in growth factors (PRGF) eye drops stimulates scarless regeneration compared to autologous serum in the ocular surface stromal fibroblasts. *Exp Eye Res.* 2015;135:118-26. DOI: 10.1016/j.exer.2015.02.016
- Gilbard JP, Farris RL. Tear osmolarity and ocular surface disease in keratoconjunctivitis sicca. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(9):1642-6.
- Tomlinson A, Khanal S, Ramaesh K, Diaper C, McFadyen A. Tear film osmolarity: determination of a referent for dry eye diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4309-15. DOI: 10.1167/iops.05-1504
- Liu H, Begley C, Chen M, Bradley A, Bonanno J, McNamara NA, *et al.* A link between tear instability and hyperosmolarity in dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(8):3671-9. DOI: 10.1167/iops.08-2689
- Coles WH, Jaros PA. Dynamics of ocular surface pH. *Br J Ophthalmol.* 1984;68(8):549-52.
- Blumenstock FA, Valeri CR, Saba TM, Cho E, Melaragno A, Gray A, *et al.* Progressive loss of fibronectin-mediated opsonic activity in plasma cryoprecipitate with storage. Role of fibronectin fragmentation. *Vox Sang.* 1988;54(3):129-37.
- Bradley JC, Simoni J, Bradley RH, McCartney DL, Brown SM. Time- and temperature-dependent stability of growth factor peptides in human autologous serum eye drops. *Cornea.* 2009;28(2):200-5. DOI: 10.1097/ICO.0b013e318186321e



BRIEF ORIGINAL

English

**Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions**

**Estabilidad a largo plazo del trastuzumab en plasma y suero almacenados bajo diferentes condiciones**

Jonathan González-García<sup>1</sup>, Fernando Gutiérrez-Nicolás<sup>1</sup>,  
Gloria Julia Nazco-Casariago<sup>1</sup>, María Micaela Viña-Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, San Cristóbal de La Laguna, Tenerife. Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Spain.

**Author of correspondence**

Fernando Gutiérrez Nicolás  
Complejo Hospitalario Universitario  
de Canarias.  
Ctra. General La Cuesta s/n (38320),  
San Cristóbal de La Laguna, Tenerife.  
Spain.

Email:  
fgunico@hotmail.com

Received 27 June 2018;  
Accepted 30 December 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11110

**How to cite this paper**

González-García J, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariago GJ, Viña-Romero MM. Long-term stability of trastuzumab in plasma and whole blood samples stored under different conditions. Farm Hosp. 2019;43(2):50-2.

**Abstract**

**Objective:** The present work analyzed the stability of trastuzumab concentrations in blood and plasma samples stored at 4 °C and -20 °C.

**Method:** Blood samples of patients treated with trastuzumab (Herceptin®) were analyzed. Stability of trastuzumab was analyzed under different conditions: whole blood stored at 4 °C during 72 hours, blood plasma stored at 4 °C during 120 hours and blood plasma stored at -20 °C during 365 days.

**Results:** In whole blood trastuzumab concentration at 72 hours was 99.01 ± 0.02%, and in plasma samples at 120 hours it was 98.6 ± 2.0%. The concentration of trastuzumab was 95.22 ± 3.20% after 12 months' storage at -20 °C.

**Conclusions:** The concentration of trastuzumab remains stable for at least 72 hours in whole blood stored at 4 °C, five days in plasma stored at 4 °C and one year in plasma stored at -20 °C.

**Resumen**

**Objetivo:** Analizar la estabilidad del trastuzumab en sangre y plasma a 4 °C y -20 °C.

**Método:** Se determinó la concentración plasmática de trastuzumab en las muestras de sangre y plasma de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo tratados con trastuzumab (Herceptin®). Se analizó la estabilidad del trastuzumab en sangre a 4 °C durante 72 horas. En el caso de las muestras de plasma, se estudió la estabilidad a 4 °C durante 72 y 120 horas, así como durante 365 días congeladas a -20 °C.

**Resultados:** En sangre, la concentración de trastuzumab a las 72 horas fue de 99,01 ± 0,02%, y en las muestras de plasma a las 120 horas fue de 98,6 ± 2,0%. La concentración de trastuzumab fue de 95,22 ± 3,20% después de 12 meses de almacenamiento a -20 °C.

**Conclusiones:** El trastuzumab permanece estable durante al menos 72 horas en sangre total almacenada a 4 °C, cinco días en plasma almacenado a 4 °C y un año en plasma almacenado a -20 °C.

**KEYWORDS**

Blood plasma; Blood serum; Stability; Storage; Trastuzumab.

**PALABRAS CLAVE**

Almacenamiento; Estabilidad; Plasma; Suero; Trastuzumab.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Trastuzumab is a monoclonal antibody used in the treatment of breast and gastric cancer where neoplastic tissue overexpresses the epidermal growth factor receptor HER2<sup>1,4</sup>. Recently, a link has been established between trough levels ( $C_{min}$ ) of trastuzumab and effectiveness<sup>5-8</sup>, which has attracted interest in monitoring the pharmacokinetics of this drug.

One of the prerequisites for pharmacokinetic study is to determine the stability of the drug in blood samples, because sometimes they cannot be processed immediately after extraction and are stored. To date, there are no data on the long-term stability of trastuzumab in whole blood and/or plasma stored under different conditions. The present work analyzes the stability of trastuzumab concentrations in blood and plasma samples stored at 4 °C and -20 °C, during different points of time (24, 72, 120 hours and one year).

## Methods

### Study design and sample collection

We performed a single-center, prospective, observational study of a year of duration, in which blood samples (5 mL) of HER2 positive breast cancer patients treated with trastuzumab (Herceptin®) were analyzed. The samples were collected in K<sub>2</sub>EDTA tubes (Becton Dickson Company®, USA) and centrifuged at 3,000 g for 5 minutes to obtain blood plasma.

We analyzed the stability of the samples stored under different conditions:

- Analysis 1: whole blood stored at 4 °C during time zero (C<sub>0</sub>), at 24 and 72 hours.
- Analysis 2: blood plasma stored at 4 °C during C<sub>0</sub>, 24, 72 and 120 hours.
- Analysis 3: blood plasma stored at -20 °C, during C<sub>0</sub>, 60, 180 and 365 days.

Trastuzumab concentration measured at time zero (C<sub>0</sub>), i.e. immediately after extraction, was considered the reference value; all determinations were

performed in duplicate. The results are expressed as mean ± standard deviation (SD) for both.

Statistical analysis was performed using IBM SPSS v22 (IBM Corporation, Armonk, NY).

### Compliance with ethical standards

The present analysis was part of a wider study (EPA-SP with code FER-TRA-2015-01), approved by the Clinical Research Ethics Committee of our hospital for implementation in February 2015. Written informed consent was obtained from all patients before inclusion in the study.

### Determination of trastuzumab concentrations

Plasma concentrations of trastuzumab were determined using ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay), following the manufacturer's specifications (Shikari® q-tras)®, employing ELISA triturus autoanalyzer (Grifols®). The samples were diluted 20 or 80 times (depending on the estimated concentration) with buffer solution (commercial kit) in duplicate to minimize pipetting errors and intrinsic variations of the method.

### Stability of trastuzumab

For the analysis of the stability of trastuzumab in blood samples, the drug concentration calculated at time zero (C<sub>0</sub>) was taken as the reference value. Thus the stability of the drug in samples stored for different times was expressed as a percentage of the C<sub>0</sub> value. A stability limit of 90% was established as acceptable.

For the analysis of stability at 4 °C (whole blood and plasma) we used three samples (A, B and C) and for the study of stability at -20 °C (plasma) we used five samples (D, E, F, G and H).

## Results

A total of 82 determinations were made, with the following results:

**Table 1.** Mean concentrations of trastuzumab in whole blood and plasma samples stored at 4 °C for periods ranging from 0 to 120 hours

	Mean concentration µg/mL (± SD)					
	Sample A		Sample B		Sample C	
	Blood	Plasma	Blood	Plasma	Blood	Plasma
C <sub>0</sub>	34.6 (0.9)	34.7 (0.3)	24.8 (1.8)	25.4 (0.3)	46.3 (0)	46.1 (0.4)
24 hours	35.5 (1.8)	33.3 (0.6)	26.0 (0.2)	26.2 (0.3)	46.5 (0.5)	47.7 (0.6)
72 hours	36.1 (0.4)	33.9 (0.6)	24.4 (0.1)	26.7 (0.6)	47.1 (0.2)	44.6 (0.5)
120 hours	ND	33.3 (0.1)	ND	26.1 (0.3)	ND	44.5 (0.3)
% C <sub>0</sub>	<b>100</b>	<b>95.7</b>	<b>98.1</b>	<b>97.2</b>	<b>98.4</b>	<b>96.6</b>

C<sub>0</sub>: Concentration of trastuzumab measured immediately after blood sample extraction (time zero); ND: not data.

**Table 2.** Mean concentrations of trastuzumab in plasma samples stored at -20 °C for periods ranging from 0 to 12 months

	Sample D		Sample E		Sample F		Sample G		Sample H	
	Conc. (± SD)	% C <sub>0</sub>	Conc. (± SD)	% C <sub>0</sub>	Conc. (± SD)	% C <sub>0</sub>	Conc. (± SD)	% C <sub>0</sub>	Conc. (± SD)	% C <sub>0</sub>
C <sub>0</sub>	46.2 (0.1)	-	27.2 (1.9)	-	37.7 (0.6)	-	111.0 (1.1)	-	62.6 (0.3)	-
2 months	48.4 (0.1)	95.2	26.7 (0.8)	98.3	38.2 (0.1)	98.5	103.9 (6.2)	93.6	62.1 (1.1)	98.9
6 months	46.5 (1.1)	99.2	28.4 (0.9)	95.4	36.4 (0.3)	96.5	111.3 (1.4)	99.8	59.9 (0.6)	95.3
12 months	45.3 (1.5)	98.2	24.9 (0.3)	91.5	34.6 (0.6)	91.9	108.1 (1.1)	97.3	61.1 (0.4)	97.2

C<sub>0</sub>: plasma concentration of trastuzumab measured immediately after blood sample extraction (time zero). Conc.: concentration (µg/mL).

## Stability of trastuzumab in samples stored at 4 °C

The mean concentrations of trastuzumab are shown in Table 1. In whole blood at 72 hours this was  $99.01 \pm 0.02$ , and in plasma samples at 120 hours it was  $98.6 \pm 2.0\%$  (Table 1).

## Stability of trastuzumab in plasma samples stored at -20 °C

The mean concentration of trastuzumab was  $96.9 \pm 1.7\%$ ;  $97.2 \pm 0.9\%$  and  $95.22 \pm 3.20\%$ , after two, six and 12 months' storage at -20 °C respectively (Table 2).

## Discussion

Monitoring plasma levels of drugs has been shown to be an effective tool to improve clinical outcomes of treatments<sup>10</sup>. However, this is not always easy, as there are often limitations such as the processing and storage of samples<sup>11</sup>. Jamieson *et al.*<sup>9</sup> have shown that trastuzumab is stable after 72 hours and 10 weeks in plasma samples stored at 4 °C and -20 °C, respectively. With this work we wished to show that sample storage time can exceed 120 hours at 4 °C and that plasma samples can even be stored for one year at -20 °C. The present study not only analyzed trastuzumab

stability in blood plasma, but also confirmed its stability in whole blood samples stored for 72 hours at 4 °C. These data are of particular interest to health centers that lack the technical means for processing the samples which are then sent to external laboratories.

In conclusion, the concentration of trastuzumab remains stable for at least 72 hours in whole blood stored at 4 °C, five days in plasma stored at 4 °C and one year in plasma stored at -20 °C.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

The stability of trastuzumab in blood or plasma has not been assessed. Such assessment is fundamental to conducting pharmacokinetic studies. The present study shows that the drug is stable in serum for 5 days when stored between 0°C and 5°C and up to 1 year when stored at -20°C.

## Bibliography

1. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, *et al.* Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9742):687-97.
2. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpressed HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
3. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, *et al.* Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2639-48.
4. Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, Gutheil JC, Harris LN, Fehrenbacher L, *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):719-26.
5. Cosson VF, Ng VW, Lehle M, Lum BL. Population pharmacokinetics and exposure-response analyses of trastuzumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2014;73(4):737-47.
6. Kyi C, Shah MA. A case report of trastuzumab dose in gastric cancer. *J Gastrointest Oncol*. 2013;4(4):E19-22.
7. González-García J, Alonso-Álvarez B, Nazco-Casariégo GJ, Batista-López N, Gutiérrez-Nicolás F. Plasma levels of trastuzumab in gastric cancer: Case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(8):635-7.
8. González García J, Gutiérrez Nicolás F, Nazco Casariégo GJ, Batista López JN, Ceballos Lenza I, Ramos Díaz R, *et al.* Influence of Anthropometric Characteristics in Patients With Her2-Positive Breast Cancer on Initial Plasma Concentrations of Trastuzumab. *Ann Pharmacother*. 2017;51(11):976-80.
9. Jamieson D, Cresti N, Verrill MW, Boddy AV. Development and validation of cell-based ELISA for the quantification of trastuzumab in human plasma. *J Immunol Methods*. 2009;345(1-2):106-11.
10. Lesko IJ, Schmidt S. Individualization of drug therapy: history, present state, and opportunities for the future. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):458-66.
11. Ramos-Díaz R, Gutiérrez-Nicolás F, Nazco-Casariégo GJ, González-Perera I, Pérez-Pérez JA. Validation of a fast and low-cost alkaline lysis method for gDNA extraction in a pharmacogenetic context. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;75(5):1095-8.



## ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

## Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacin en ancianos institucionalizados

### Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients

Pilar Taberner-Bonastre<sup>1</sup>, Ana Moreno-Miralles<sup>2</sup>, Isabel Quintana-Vargas<sup>2</sup>, Juan Francisco Peris-Martí<sup>2</sup><sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Santa María, Lleida. España. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Residencia para Personas Mayores Dependientes La Cañada, Paterna, Valencia. España.

## Autor para correspondencia

Ana Moreno Miralles  
Servicio de Farmacia.  
Residencia para Personas Mayores  
Dependientes La Cañada. C/561 s/n.  
La Cañada (Paterna), 46182, Valencia.  
España.Correo electrónico:  
moreno\_ana@gva.esRecibido el 29 de junio de 2018;  
aceptado el 13 de octubre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11111

## Cómo citar este trabajo

Taberner-Bonastre P, Moreno-Miralles A, Quintana-Vargas I, Peris-Martí JF. Análisis de la interacción de acenocumarol y levofloxacin en ancianos institucionalizados. Farm Hosp. 2019;43(2):53-5.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar la interacción levofloxacin-acenocumarol en ancianos y determinar la influencia de la hypoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo en ancianos institucionalizados que recibieron simultáneamente acenocumarol y levofloxacin. Se analizó la variación del *international normalized ratio* durante el tratamiento con levofloxacin mediante la prueba t-Student. Se estudió la relación entre la albuminemia y la variación del *international normalized ratio* mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

**Resultados:** La media del *international normalized ratio* previa al tratamiento con levofloxacin fue de 2,5 (desviación estándar 0,6) y durante el tratamiento fue de 4,7 (desviación estándar 1,9) ( $p < 0,05$ ). En el 54,3% de los casos el valor del *international normalized ratio* fue igual o superior a 4,5. La prueba de Pearson no mostró asociación lineal entre la albuminemia y el incremento del *international normalized ratio* ( $R = -0,16$ ).

**Conclusiones:** En más de la mitad de las ocasiones, el *international normalized ratio* alcanzó valores de relevancia clínica ( $\geq 4,5$ ). No se evidenció influencia de la hypoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

## Abstract

**Objective:** To analyze the interaction between acenocoumarol and levofloxacin in the elderly. We also assessed how hypoalbuminemia affects international normalized ratio variation.

**Method:** Retrospective study carried on elderly institutionalized patients who were prescribed levofloxacin concomitantly with acenocoumarol. International normalized ratio variation during levofloxacin treatment was analyzed with the t-Student test. Correlation between albuminemia and international normalized ratio variation was calculated using Pearson's correlation coefficient.

**Results:** The mean international normalized ratio previous to treatment with levofloxacin was 2.5 (standard deviation: 0.6) and during treatment it was 4.7 (standard deviation: 1.9) ( $p < 0.05$ ). In 54.3% of the cases, the international normalized ratio value was equal to or greater than 4.5. Not linear association between albuminemia and international normalized ratio increase was found using Pearson's test ( $R = -0.16$ ).

**Conclusions:** In more than half of the occasions international normalized ratio raised to clinically relevant values ( $\geq 4.5$ ). No influence of hypoalbuminemia in the increase in international normalized ratio was shown.

## PALABRAS CLAVE

Acenocumarol; Ancianos; Interacción; Levofloxacin; Sociosanitario.

## KEYWORDS

Acenocoumarol; Elderly; Interaction; Levofloxacin; Nursing home.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

El acenocumarol es un anticoagulante oral que inhibe la acción de la vitamina K presente en los factores II, VII, IX y X de la coagulación<sup>1</sup>. Este mecanismo de acción coincide con el de la warfarina. Ambos están indicados en el tratamiento y prevención de las afecciones tromboembólicas. Estos anticoagulantes presentan una elevada variabilidad intra e interindividual (edad, sexo, peso, dieta, hábitos tóxicos, polimorfismos genéticos)<sup>2</sup> y un estrecho rango terapéutico. Además, debido a las características farmacocinéticas de estos fármacos, como la unión a proteínas plasmáticas y su metabolización hepática a través de los citocromos CYP2C9, CYP2C19 o CYP1A2<sup>1</sup>, interactúan con múltiples fármacos.

El efecto de los antagonistas de la vitamina K (AVK) se evalúa mediante la determinación del tiempo de protombina, expresado mediante el *international normalized ratio* (INR). Algunos trabajos muestran que, en pacientes tratados con AVK, la incidencia de hemorragia aumenta exponencialmente para valores de INR superiores a 4,5<sup>3</sup>.

La mayoría de los estudios de interacciones farmacológicas se han realizado con warfarina y los resultados se extrapolan para acenocumarol. Los trabajos publicados que analizan la interacción con fluorquinolonas muestran un incremento del efecto anticoagulante. Para determinadas quinolonas, algunos autores proponen el desplazamiento de los sitios de unión a las proteínas plasmáticas como mecanismo de acción de esta interacción<sup>4,5</sup>. Algunos trabajos se centran en la interacción con levofloxacino, antibiótico ampliamente prescrito. Sin embargo, estos estudios son escasos y la mayoría son series cortas de casos<sup>6-8</sup>.

Los pacientes ancianos con frecuencia presentan comorbilidad y polifarmacia, factores que predisponen a la aparición de interacciones farmacológicas. Además, la edad, *per se*, se considera un factor de riesgo de hemorragia durante el tratamiento con AVK<sup>9</sup>. Por otra parte, los niveles de albúmina generalmente son más bajos en la población anciana<sup>10</sup>. Por todo ello, resulta de interés el estudio de las interacciones con acenocumarol en esta población.

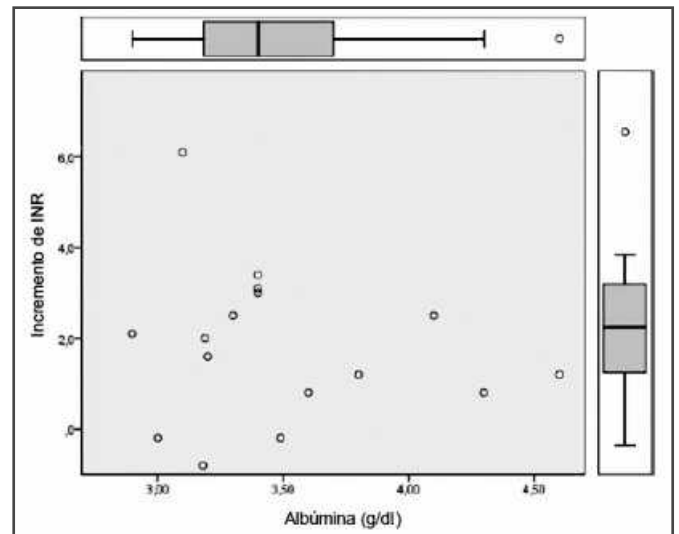
Nuestro objetivo es analizar la interacción levofloxacino-acenocumarol en pacientes mayores institucionalizados. Como objetivo secundario se planteó determinar la influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del INR.

## Métodos

Estudio observacional retrospectivo (octubre 2011-enero 2016) realizado en pacientes mayores institucionalizados en residencias para personas mayores dependientes incluidos en un programa de seguimiento del tratamiento anticoagulante oral coordinado desde un Servicio de Farmacia. Se estudiaron los casos en los que los pacientes recibieron simultáneamente acenocumarol y levofloxacino. Se excluyeron los casos en los que no se disponía del valor de INR durante el tratamiento con levofloxacino. De las historias clínicas se extrajeron: variables demográficas (sexo, edad), número de fármacos, patologías relevantes, indicación del tratamiento anticoagulante y valores analíticos de creatinina y albúmina sérica. Para el análisis descriptivo de estos datos se calculó la mediana y rango en el caso de variables cuantitativas continuas, y la frecuencia relativa (porcentaje) en

**Tabla 1.** Variables demográficas, medicación concomitante y patologías relevantes

Variable	
Sexo	58,3% varones 41,7% mujeres
Edad (años) (mediana [rango])	82 (57-92)
Número de fármacos (mediana [rango])	9 (4-17)
Insuficiencia cardiaca	63,6%
Hipertensión arterial	63,6%
Eventos trombóticos previos	40,9%
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	27,3%
Cardiopatía isquémica	27,3%
Dislipemia	22,7%



**Figura 1.** Gráfica de la prueba de correlación de Pearson entre los valores de albúmina y el incremento del *international normalized ratio* (INR) durante el tratamiento con levofloxacino.

el caso de las variables categóricas. Se revisaron las historias farmacoterapéuticas para identificar tratamientos que pudieran interactuar con acenocumarol.

Para cada caso de administración concomitante levofloxacino-acenocumarol se recogieron los valores de INR, previos y durante el tratamiento antibiótico. El INR previo y durante el tratamiento con levofloxacino se comparó mediante la prueba t-Student para muestras relacionadas. Como criterio de relevancia clínica se consideró un valor de INR  $\geq 4,5$ . Se aplicó el algoritmo de causalidad *drug interaction probability scale* (DIPS)<sup>11</sup> para cada caso de interacción (puntuación: > 8 altamente probable, 5-8 probable, 2-4 posible, < 2 dudosa). Además, se registró si fue necesaria la administración de vitamina K, y se calculó la modificación realizada en la dosis semanal de acenocumarol.

Se analizó la relación entre los niveles de albúmina de los pacientes y la variación del INR mediante el coeficiente de correlación de Pearson, aplicando una prueba de significación estadística unilateral.

Los datos se procesaron mediante el programa estadístico SPSS® versión 23.0.

## Resultados

Se identificaron 48 casos de administración simultánea levofloxacino-acenocumarol en 27 pacientes. Se excluyeron 13 casos por no disponer del valor de INR durante la administración de levofloxacino. Finalmente, 24 pacientes (35 casos) fueron incluidos en el estudio.

En la tabla 1 se recoge la información sobre variables demográficas, patologías relevantes y medicación concomitante (tratamientos para patologías crónicas en el momento de la interacción). La indicación del tratamiento anticoagulante fue fibrilación auricular en el 88,9% de los pacientes y trombosis venosa profunda en el 11,1%. En relación con la función renal, el valor de la creatinina sérica estuvo disponible en 24 casos (media: 0,9 mg/dl, desviación estándar [DE]: 0,4). Solo en tres casos la creatinina fue superior a 1,2 mg/dl. Según la información contenida en las historias farmacológicas, se identificaron tres fármacos adicionales que potencialmente podían interactuar con acenocumarol (amiodarona, levotiroxina y acetato de megestrol), aunque durante el tratamiento con levofloxacino no se realizaron cambios en la posología de estos fármacos.

La media de INR previa al tratamiento con levofloxacino fue 2,5 (DE: 0,6) y durante el tratamiento fue 4,7 (DE: 1,9), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). En el 54,3% de los casos el valor de INR durante el tratamiento antibiótico fue igual o superior a 4,5, en el 31,4% fue superior a 3 e inferior a 4,5 y en el 14,3% fue igual o inferior a 3. Tras aplicar la escala DIPS se obtuvo una puntuación de 5, indicando que la interacción es "probable".

En cinco casos se administró vitamina K para revertir el efecto anticoagulante, cuatro de ellos por alcanzar un INR > 8 y uno por presentar hematuria e INR = 6. Ningún paciente presentó hemorragia mayor. La dosis de acenocumarol se redujo durante el tratamiento con levofloxacino en 29 de los 30 casos en los que el INR alcanzado fue superior a 3. En los casos en que se obtuvo un valor de INR  $\geq 4,5$ , la mediana del porcentaje de reducción de la dosis fue de 25,5% (rango: 9,3-57,2), y del 10% (rango: 0,0-16,7) en los casos en que  $3 < \text{INR} < 4,5$ .

Se registró el valor de albúmina en 16 casos, con una media de 3,49 g/dl (DE: 0,48). En el grupo de 14 pacientes en los que se alcanzó INR  $\geq 4,5$ , se registraron siete valores de albúmina, seis de los cuales eran inferiores a 3,5 g/dl. Con los datos disponibles no se encontró correlación lineal entre la albuminemia y el incremento de INR durante el tratamiento con levofloxacino ( $R = -0,16$ ) (Figura 1).

## Discusión

En este trabajo se evidencia un incremento estadísticamente significativo del INR durante la administración de levofloxacino. Si bien no se encontraron datos en pacientes institucionalizados, nuestros resultados son acordes con lo publicado en un estudio sobre la interacción de warfarina con levofloxacino en un grupo de 30 pacientes hospitalizados en el que se encontraron diferencias significativas ( $p = 0,001$ ) entre la mediana del INR previo (1,85; 1,01-4,08) y durante (2,64; 1,00-6,32) el tratamiento con levofloxacino<sup>12</sup>. Nuestro estudio muestra, además, que en más de la mitad de las ocasiones en las que se administra levofloxacino junto a acenocumarol, el INR aumenta, alcanzando valores de relevancia clínica (INR  $\geq 4,5$ ).

Mediante la revisión de los tratamientos farmacológicos, se descartó que se hubieran modificado otros tratamientos que pudieran interactuar con acenocumarol durante el tratamiento antibiótico, por lo que en los casos de nuestro estudio, levofloxacino parece tener un papel relevante en la interacción.

Este estudio está realizado en pacientes institucionalizados, en los que determinados factores que pueden afectar a la coagulación, como los hábitos tóxicos, se encuentran controlados, y los cambios en la dieta no son significativos. No se disponía de suficientes datos para valorar la influencia de la insuficiencia renal sobre los cambios en la coagulación.

Si bien algunos estudios realizados en pacientes anticoagulados con warfarina muestran que la probabilidad de tener un INR por encima del objetivo terapéutico es mayor en pacientes con hipoalbuminemia<sup>13,14</sup>, nuestros

datos no evidenciaron influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del INR. Sin embargo, nuestra información es limitada y serían necesarios nuevos estudios que permitan valorar la influencia de la hipoalbuminemia en esta interacción.

Dado que levofloxacino es un antibiótico ampliamente utilizado en nuestro ámbito, la administración concomitante con acenocumarol es bastante frecuente. Respecto al manejo de la interacción, no se considera necesario evitar el uso concomitante de quinolonas y anticoagulantes AVK<sup>4</sup>, pero es aconsejable monitorizar el efecto anticoagulante con mayor frecuencia. Además, los pacientes ancianos son más sensibles a la terapia anticoagulante, por lo que son necesarios estudios de este tipo que permitan establecer recomendaciones para el abordaje de esta interacción que incluyan pautas de monitorización de la coagulación, así como propuestas de reducción del anticoagulante previa a la administración del antibiótico en los casos de mayor riesgo.

## Financiación

Sin financiación

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Los ancianos son muy sensibles a la terapia anticoagulante, por lo que resulta de interés el estudio de la interacción de levofloxacino con acenocumarol en esta población. Este trabajo aporta nuevos datos sobre las características de esta interacción en la población anciana y sobre la influencia de la hipoalbuminemia en dicha interacción.

Nuestros resultados muestran que en una elevada proporción de casos la interacción alcanza valores de *international normalized ratio* de relevancia clínica. Por ello, en los pacientes ancianos tratados con acenocumarol es necesario establecer recomendaciones para el abordaje de esta interacción. Sería necesario ampliar el estudio para determinar si la hipoalbuminemia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de efectos adversos del anticoagulante cuando se administran ambos fármacos.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Sintrom® [página web]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [actualizado enero 2017; consultado 4/5/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT\\_58994.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html#1-nombre-del-medicamento)
2. Gschwind L, Rollason V, Lovis C, Boehlen F, Bonnabry P, Dayer P, et al. Identification and weighting of the most critical "real-life" drug-drug interactions with acenocumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):617-27.
3. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996;348(9025):423-8.
4. Stockley IH. Anticoagulant drug interactions. En: *Stockley's drug interactions*. 6ª ed. London: Pharmaceutical Press; 2002; p. 288-9.
5. Rehulková O. Interactions of warfarin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001;145(2):27-38.
6. Jones CD, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1554-7.
7. Ravnan S, Locke C. Levofloxacin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy*. 2001;21(7):884-5.
8. Palacios-Zabalza I, Bustos-Martínez M, Peral-Aguirregoitia J, Martínez-Bengochea MJ, Aguirre Gómez C. Probable interaction between acenocumarol and levofloxacin: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):693-5.
9. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
10. Grandinson MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(3):271-90.
11. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
12. Mercadal Orfila G, Gracia García B, Leiva Badosa E, Perayre Badía M, Reynaldo Martínez C, Jodar Masanés R. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin. *Pharm World Sci*. 2009;31(2):224-9.
13. Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation. *Am J Med*. 2002;112(3):247-8.
14. Mesa Urdinola A. Hipoalbuminemia como factor asociado con sobreanticoagulación por warfarina durante los primeros 4 días de tratamiento en pacientes mayores de 60 años. [Tesis de maestría]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2013.



## BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition English/Spanish

## Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients

### Análisis de la interacción de acenocoumarol y levofloxacino en ancianos institucionalizados

Pilar Taberner-Bonastre<sup>1</sup>, Ana Moreno-Mirallés<sup>2</sup>, Isabel Quintana-Vargas<sup>2</sup>,  
Juan Francisco Peris-Martí<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Santa María, Lleida. Spain. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Residencia para Personas Mayores Dependientes La Cañada, Paterna, Valencia. Spain.

#### Author of correspondence

Ana Moreno Miralles  
Servicio de Farmacia.  
Residencia para Personas Mayores  
Dependientes La Cañada. C/561 s/n.  
La Cañada (Paterna), 46182, Valencia.  
España.

Email:  
moreno\_ana@gva.es

Received 29 June 2018;  
Accepted 13 October 2018.

DOI: 10.7399/fh.11111

#### How to cite this paper

Taberner-Bonastre P, Moreno-Mirallés A, Quintana-Vargas I, Peris-Martí JF. Analysis of acenocoumarol and levofloxacin interaction in elderly institutionalized patients. Farm Hosp. 2019;43(2):53-5.

#### Abstract

**Objective:** To analyze the interaction between acenocoumarol and levofloxacin in the elderly. We also assessed how hypoalbuminemia affects international normalized ratio variation.

**Method:** Retrospective study carried on elderly institutionalized patients who were prescribed levofloxacin concomitantly with acenocoumarol. International normalized ratio variation during levofloxacin treatment was analyzed with the t-Student test. Correlation between albuminemia and international normalized ratio variation was calculated using Pearson's correlation coefficient.

**Results:** The mean international normalized ratio previous to treatment with levofloxacin was 2.5 (standard deviation: 0.6) and during treatment it was 4.7 (standard deviation: 1.9) ( $p < 0.05$ ). In 54.3% of the cases, the international normalized ratio value was equal to or greater than 4.5. Not linear association between albuminemia and international normalized ratio increase was found using Pearson's test ( $R = -0.16$ ).

**Conclusions:** In more than half of the occasions international normalized ratio raised to clinically relevant values ( $\geq 4.5$ ). No influence of hypoalbuminemia in the increase in international normalized ratio was shown.

#### Resumen

**Objetivo:** Analizar la interacción levofloxacino-acenocoumarol en ancianos y determinar la influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

**Método:** Estudio observacional retrospectivo en ancianos institucionalizados que recibieron simultáneamente acenocoumarol y levofloxacino. Se analizó la variación del *international normalized ratio* durante el tratamiento con levofloxacino mediante la prueba t-Student. Se estudió la relación entre la albuminemia y la variación del *international normalized ratio* mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

**Resultados:** La media de *international normalized ratio* previa al tratamiento con levofloxacino fue de 2,5 (desviación estándar 0,6) y durante el tratamiento fue de 4,7 (desviación estándar 1,9) ( $p < 0,05$ ). En el 54,3% de los casos el valor de *international normalized ratio* fue igual o superior a 4,5. La prueba de Pearson no mostró asociación lineal entre la albuminemia y el incremento de *international normalized ratio* ( $R = -0,16$ ).

**Conclusiones:** En más de la mitad de las ocasiones, el *international normalized ratio* alcanzó valores de relevancia clínica ( $\geq 4,5$ ). No se evidenció influencia de la hipoalbuminemia en el incremento del *international normalized ratio*.

#### KEYWORDS

Acenocoumarol; Elderly; Interaction; Levofloxacin;  
Nursing home.

#### PALABRAS CLAVE

Acenocoumarol; Ancianos; Interacción; Levofloxacino;  
Sociosanitario.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.



## Introduction

Acenocoumarol is an oral anticoagulant that inhibits the action of vitamin K present in coagulation factors II, VII, IX, and X<sup>1</sup>. This mechanism of action is the same as that of warfarin. Both anticoagulants are indicated for the prevention and treatment of thromboembolic disorders. These anticoagulants have high intra- and interindividual variability due to environmental and genetic factors (e.g. age, sex, weight, diet, substance use, genetic polymorphisms)<sup>2</sup> and narrow therapeutic indexes. In addition, they interact with many drugs due to their pharmacokinetic characteristics, such as binding to plasma proteins and hepatic metabolism through cytochromes CYP2C9, CYP2C19, or CYP1A2<sup>1</sup>.

The effect of vitamin K antagonists (VKA) was assessed by determining the prothrombin time, which was expressed as the international normalized ratio (INR). It has been found that in patients treated with VKA the incidence of bleeding exponentially increases for INR values greater than 4.5<sup>3</sup>.

Most drug interaction studies have been conducted using warfarin, and the results have been extrapolated to acenocoumarol. Published studies that have analysed their interaction with fluoroquinolones have found an increase in their anticoagulant effect. For certain quinolones, it has been suggested that the mechanism of action of this interaction is displacement from their binding sites to plasma proteins<sup>4,5</sup>. Some studies have addressed interactions with levofloxacin, which is a widely prescribed antibiotic. However, such studies are scarce and most of them are short case series<sup>6-8</sup>.

Elderly patients often have comorbidity and polypharmacy, which are risk factors for drug interactions. In addition, age itself is considered to be a risk factor for bleeding during VKA treatment<sup>9</sup>. Furthermore, albumin levels are generally lower in the elderly population<sup>10</sup>. Therefore, the study of acenocoumarol interactions in this population is of interest.

The main objective of this study was to analyse levofloxacin-acenocoumarol interactions in institutionalized elderly patients. The secondary objective was to assess the role of hypoalbuminemia in increased INR values.

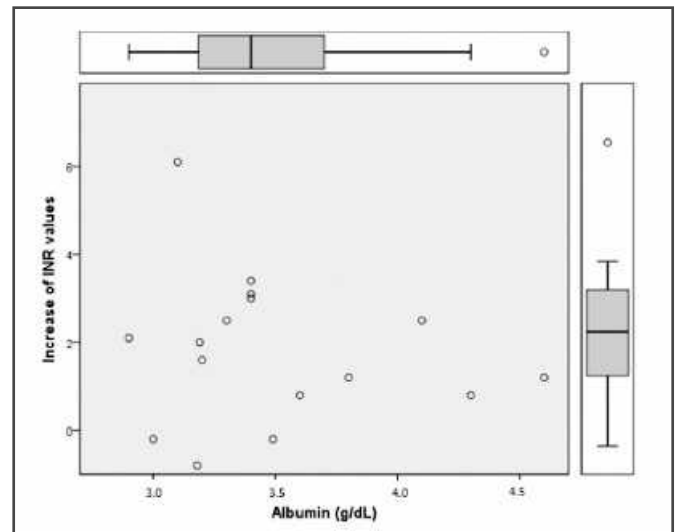
## Methods

A retrospective observational study (October 2011-January 2016) of institutionalized elderly patients in nursing homes for dependent elderly individuals included in a coordinated oral anticoagulant treatment follow-up program conducted by a Pharmacy Service. Cases were included in which the patients had received concomitant acenocoumarol and levofloxacin. We excluded cases in which the INR value was not available during levofloxacin treatment. The following variables were obtained from the medical records: demographic variables (sex, age), number of drugs, relevant disease, indications for anticoagulant treatment, and analytical values of serum creatinine and albumin. In the descriptive analysis of these data, continuous quantitative variables are expressed as median and range, and categorical variables are expressed as relative frequency (percentage). Pharmacotherapeutic histories were reviewed to identify treatments that could interact with acenocoumarol.

In each case of the concomitant administration of levofloxacin-acenocoumarol, the INR values were measured before and during antibiotic treatment. The two ranges were compared using the Student *t* test for

**Tabla 1.** Demographic variables, concomitant medication, and relevant disease.

Variable	
Sex	58.3% men 41.7% women
Age, years (median [range])	82 (57-92)
Number of drugs (median [range])	9 (4-17)
Heart failure	63.6%
Hypertension	63.6%
Previous thrombotic events	40.9%
Chronic obstructive pulmonary disease	27.3%
Ischemic heart disease	27.3%
Dyslipidaemia	22.7%



**Figure 1.** Pearson correlation test of albumin values and increased INR during levofloxacin treatment.

related samples. An INR value  $\geq 4.5$  was used as a cutoff for statistical significance. The drug interaction probability scale (DIPS)<sup>11</sup> algorithm was applied in each case of interaction (score:  $> 8$  highly probable, 5-8 probable, 2-4 possible,  $< 2$  doubtful). We also recorded if vitamin K administration was needed, and calculated changes to the weekly dose of acenocoumarol.

The relationship between the patients' albumin levels and variations in the INR was analysed using the Pearson correlation coefficient, applying a one-tailed test of statistical significance.

All data were analysed using the SPSS® version 23.0 software package.

## Results

We identified 48 cases of the concomitant administration of levofloxacin-acenocoumarol in 27 patients. Thirteen cases were excluded because the INR value was not determined during levofloxacin administration. The final sample comprised included 24 patients (35 cases).

Table 1 shows the demographic variables, relevant diseases, and concomitant medication (treatment for chronic disease at the time of interaction). Indications for anticoagulant treatment were atrial fibrillation and deep vein thrombosis in 88.9% and 11.1% of the patients, respectively. Regarding renal function, serum creatinine values were available in 24 cases (mean: 0.9 mg/dL, standard deviation [SD]: 0.4). The creatinine value exceeded 1.2 mg/dL in just three cases. According to the information contained in the pharmacological histories, three additional medications were identified that could potentially interact with acenocoumarol (amiodarone, levothyroxine, and megestrol acetate). However, no changes were made to the dosage of these drugs during levofloxacin treatment.

The mean INRs before and during levofloxacin treatment were 2.5 (SD: 0.6) and 4.7 (SD: 1.9), respectively. This difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). During antibiotic treatment, the INR values were equal to or more than 4.5 in 54.3% of cases, more than 3 and less than 4.5 in 31.4% of cases, and equal to or less than 3 in 14.3% of cases. Application of the DIPS scale yielded a score of 5, which indicates that the interaction was "probable".

In five cases vitamin K was administered to reverse the anticoagulant effect. This was done in four cases because the INR was more than 8 and in one case because of haematuria with an INR equal to 6. No patient experienced major bleeding. The acenocoumarol dose was reduced during levofloxacin treatment in 29 of the 30 cases in which the INR was more than 3. In cases in which the INR was more than or equal to 4.5, the median percentage reduction of the dose was 25.5% (range: 0.0-16.7), and in cases in which it was more than 3 but less than 4.5 the reduction was 10% (range: 9.3-57.2).

In 16 cases, the mean albumin level was 3.49 g/dL (SD: 0.48). In the 14 patients with an INR equal to or more than 4.5, 7 albumin values were recorded, six of which were below 3.5 g/dL. No linear correlation was found between albuminemia and increased INR during levofloxacin treatment ( $R = -0.16$ ) (Figure 1).

## Discussion

A statistically significant increase in INR values was found during levofloxacin administration. Although a literature search found no other studies on institutionalized patients, the results are consistent with those found in a study on warfarin-levofloxacin interaction in a group of 30 hospitalized patients. The study found significant differences ( $P = 0.001$ ) between the median of the INR before treatment with levofloxacin (1.85, 1.01-4.08) and the median during (2.64; 1.00-6.32) treatment<sup>2</sup>. The present study also found that when the patients received concomitant levofloxacin and acenocoumarol, the INR increased to clinically relevant levels ( $\geq 4.5$ ) in more than half of the cases.

A review of the pharmacological treatments ruled out the possibility that the other treatments could have been changed such that they could have interacted with acenocoumarol during antibiotic treatment; thus, in the study patients, levofloxacin appears to have had a relevant role in this interaction.

The present study was conducted in institutionalized patients in whom specific factors that could affect coagulation (e.g. substance use) were controlled. Changes in diet were minimal. There were insufficient data to be able to assess the influence of kidney failure on changes in coagulation.

Although some studies conducted in patients anticoagulated with warfarin show that the probability of reaching an INR value above the therapeutic target is higher in patients with hypoalbuminemia<sup>13,14</sup>, the results of the present study do not support an association between hypoalbuminemia and increased INR values. However, our data are limited and new studies would be needed to assess the role of hypoalbuminemia in this interaction.

## References

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro información online de medicamentos (CIMA). Ficha técnica del medicamento: Sintrom® [web page]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [updated January 2017; accessed 4/5/2018]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT\\_58994.html#1-nombre-del-medicamento](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58994/FT_58994.html#1-nombre-del-medicamento)
2. Gschwind L, Rollason V, Lovis C, Boehlen F, Bonnabry P, Dayer P, et al. Identification and weighting of the most critical "real-life" drug-drug interactions with acenocoumarol in a tertiary care hospital. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):617-27.
3. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet*. 1996;348(9025):423-8.
4. Stockley IH. Anticoagulant drug interactions. En: *Stockley's drug interactions*. 6th ed. London: Pharmaceutical Press; 2002; p. 288-9.
5. Rehulková O. Interactions of warfarin. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2001;145(2):27-38.
6. Jones CD, Fugate SE. Levofloxacin and warfarin interaction. *Ann Pharmacother*. 2002;36(10):1554-7.
7. Ravnan S, Locke C. Levofloxacin and warfarin interaction. *Pharmacotherapy*. 2001;21(7):884-5.
8. Palacios-Zabalza I, Bustos-Martínez M, Peral-Aguirregoitia J, Martínez-Bengochea MJ, Aguirre Gómez C. Probable interaction between acenocoumarol and levofloxacin: a case series. *J Clin Pharm Ther*. 2015;40(6):693-5.
9. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy – Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost*. 2009;102(2):268-78.
10. Grandinson MK, Boudinot FD. Age-related changes in protein binding of drugs: implications for therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2000;38(3):271-90.
11. Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother*. 2007;41(4):674-80.
12. Mercadal Orfila G, Gracia García B, Leiva Badosa E, Perayre Badía M, Reynaldo Martínez C, Jodar Masanés R. Retrospective assessment of potential interaction between levofloxacin and warfarin. *Pharm World Sci*. 2009;31(2):224-9.
13. Tincani E, Mazzali F, Morini L. Hypoalbuminemia as a risk factor for over-anticoagulation. *Am J Med*. 2002;112(3):247-8.
14. Mesa Urdinola A. Hipalbuminemia como factor asociado con sobreanticoagulación por warfarina durante los primeros 4 días de tratamiento en pacientes mayores de 60 años. [Master's Thesis]. Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana; 2013.

In our setting, levofloxacin is a widely used antibiotic and the concomitant administration of acenocoumarol is common. Regarding the management of this interaction, although there is no need to avoid the concomitant use of quinolones and VKA anticoagulants<sup>4</sup>, it is advisable to monitor the anticoagulant effect with greater frequency. Given that elderly patients are more sensitive to anticoagulant therapy, further studies of this type are needed to establish recommendations on the management of this interaction. Such recommendations should include guidelines on coagulation monitoring and proposals for reducing the anticoagulant before the administration of the antibiotic in patients at higher risk of adverse events.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Contribution to the scientific literature

Elderly patients are very sensitive to anticoagulant therapy, and thus it is of interest to study levofloxacin-acenocoumarol interactions in this population. This study provides new data on the characteristics of this interaction in the elderly population and on the role of hypoalbuminemia in this interaction.

The results show that in a high proportion of cases the interaction was associated with an increase in INR values to clinically relevant levels. Therefore, recommendations are needed on the management of this interaction in elderly patients treated with acenocoumarol. Further studies are needed on hypoalbuminemia as a potential risk factor for adverse effects of the anticoagulant when both drugs are concomitantly administered.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

## Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX

### Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy

Julia Sánchez-Gundín<sup>1,2</sup>, Ana María Fernández-Carballido<sup>2,3</sup>,  
Ana Isabel Torres-Suárez<sup>2,3</sup>, Dolores Barreda-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. España. <sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España. <sup>3</sup>Instituto de Farmacia Industrial, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España.

**Autor para correspondencia**

Julia Sánchez Gundín  
Hospital Virgen de la Luz,  
c/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n,  
16002 Cuenca. España.

Correo electrónico:  
julia.sanchez.gundin@gmail.com

Recibido el 1 de octubre de 2018;  
aceptado el 17 de diciembre de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11156

#### Cómo citar este trabajo

Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI, Barreda-Hernández D. Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX. *Farm Hosp.* 2019;43(2):56-60.

#### Resumen

**Objetivo:** Evaluar y comparar la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal no metastásico tratados con el esquema FOLFOX o XELOX.

**Método:** Estudio descriptivo prospectivo de 24 meses de duración (octubre 2015-octubre 2017) en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico en tratamiento quimioterápico adyuvante. Se pasó a los pacientes el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 al inicio del tratamiento y a las 12 semanas. Variables recogidas: exposición (esquema quimioterápico), control (datos demográficos, de la enfermedad y del tratamiento) y respuesta (puntuaciones del cuestionario). El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS® 15.0.

**Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a las 12 semanas de tratamiento (FOLFOX 92 puntos versus XELOX 82 puntos;  $p=0,036$ ). Además, los pacientes tratados con FOLFOX presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio; mientras que los tratados con XELOX mostraron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

**Conclusiones:** Los pacientes tratados con el esquema XELOX se encontraron peor emocionalmente a las 12 semanas del tratamiento adyuvante que los tratados con FOLFOX y presentaron empeoramiento en fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

#### PALABRAS CLAVE

Calidad de vida; Cáncer colorrectal; FOLFOX; Seguridad; Tratamiento adyuvante; XELOX.

#### KEYWORDS

Adjuvant treatment; Colorectal cancer; FOLFOX; Quality of life; Safety; XELOX.

#### Abstract

**Objective:** To evaluate and to compare quality of life of patients with non-metastatic colorectal cancer treated either with FOLFOX or with XELOX scheme.

**Method:** Descriptive prospective study during 24 months (October 2015-October 2017) for patients with non-metastatic colorectal cancer in chemotherapy adjuvant treatment. EORTC QLQ-C30 questionnaire was filled by patients at the beginning and at week 12 of adjuvant treatment. Variables collected: exposure (chemotherapeutic scheme administered), control (demographic data, disease data, treatment data) and response (scores obtained from the questionnaire). The data statistical analysis was carried out with the SPSS® 15.0 programme.

**Results:** 30 patients were included. Statistically significant differences were found in emotional role item at the middle of the treatment (FOLFOX 92 points vs. XELOX 82 points;  $p=0,036$ ). Patients with FOLFOX presented a clinically relevant worsening in terms of daily activities, constipation and insomnia. Patients treated with XELOX a clinically relevant worsening in daily activities, constipation, fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea were observed.

**Conclusions:** Patients with XELOX scheme referred to have worse emotionally status in the middle of the adjuvant treatment than patients treated with FOLFOX scheme and presented a worsening in items fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea.



## Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y su control es actualmente una de las prioridades en salud pública, dadas la mortalidad y morbilidad que produce. El tratamiento farmacológico ha evolucionado mucho en los últimos años y 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento para pacientes con CCR no metastásico (CCRNm). 5-FU se ha combinado con otros agentes para aumentar la supervivencia, concretamente con ácido folínico o leucovorina (LV) y posteriormente con oxaliplatino<sup>2</sup>.

Otro fármaco empleado en estos pacientes es capecitabina, precursor del 5-FU<sup>3</sup>. Numerosos estudios han demostrado que cuando capecitabina se usa en pacientes con CCRNm, es una alternativa tan eficaz y bien tolerada como 5-FU/LV<sup>4</sup>, de manera que 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina oral. La asociación de capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX) también ha demostrado mejorar la supervivencia comparándose con 5-FU/LV<sup>5</sup>. Al comparar los esquemas FOLFOX y XELOX, el estudio de Schmoll HJ *et al.* demuestra que el tratamiento adyuvante con 5-FU/LV o capecitabina con o sin oxaliplatino proporciona resultados óptimos, concluyendo que ambos esquemas presentan eficacias equivalentes<sup>6</sup>.

Sin embargo, también es importante analizar la calidad de vida (CdV) de los pacientes para conocer la experiencia del paciente con la enfermedad y el tratamiento y poder elegir un esquema quimioterápico sobre otro<sup>7</sup>. Por tanto, el objetivo del estudio es evaluar y comparar la CdV de pacientes diagnosticados de CCRNm tratados con el esquema FOLFOX o XELOX, sobre la base del cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.0.

## Métodos

Estudio descriptivo prospectivo de pacientes diagnosticados de CCRNm en tratamiento quimioterápico adyuvante con los esquemas FOLFOX y XELOX. El esquema adyuvante FOLFOX (oxaliplatino intravenoso más 5-FU/LV intravenoso) consiste en 12 ciclos de 14 días durante 24 semanas y el esquema adyuvante XELOX (oxaliplatino intravenoso más capecitabina oral) en 8 ciclos de 21 días durante 24 semanas<sup>8</sup>. En los pacientes con cáncer de recto se podría administrar un número inferior de ciclos en caso de existir quimiorradioterapia previa a la cirugía<sup>9</sup>.

El estudio fue llevado a cabo en un hospital de segundo nivel durante 24 meses (octubre 2015-octubre 2017) previa autorización del Comité Ético de Investigación Clínica. Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron y completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante y que firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron pacientes cuyo deterioro cognitivo les impidiese entender y responder a

los cuestionarios, pacientes con incapacidad de entender el castellano y pacientes que no accediesen a participar.

Los pacientes fueron seleccionados en el momento de la validación farmacéutica de los tratamientos quimioterápicos y a continuación, tras la firma del consentimiento informado, se les facilitaba el cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.0 en ese momento y a la semana 12 del tratamiento adyuvante. Se trata de un cuestionario validado y desarrollado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of Life* para medir la CdV de pacientes oncológicos. Consta de 30 preguntas repartidas en tres escalas: funcional, sintomática y estado global de salud<sup>9,10</sup>. Posteriormente, se revisaban la historia clínica informatizada (Mambrino XXI<sup>®</sup>) y las historias fármaco-terapéuticas (Farmatools-Dominion<sup>®</sup> y Farhos-Oncología<sup>®</sup> v. 5.0).

Se recogieron variables de exposición (esquema quimioterápico administrado), variables de control (edad, sexo, localización y estadio de la enfermedad, escala ECOG, existencia o no de quimiorradiación previa, número de ciclos recibidos, meses desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento adyuvante, dosis de inicio, reducciones de dosis y sus motivos y suspensiones de tratamientos y sus motivos) y variables de respuesta (puntuaciones del cuestionario). En cuanto a los cuestionarios, las puntuaciones se estandarizaron: valores altos en la escala funcional y escala de estado global de salud indicaban una mejor CdV, y valores altos en la escala de síntomas indicaban una peor CdV<sup>11</sup>. Cambios en los ítems y/o escalas superiores a 10 puntos de las puntuaciones basales se consideraron clínicamente relevantes. Alteraciones de 5 a 10 puntos conllevaban un "pequeño" cambio, alteraciones de 10 a 20 puntos informaban de cambios "moderados" y más de 20 puntos de diferencia implicaban "mucho" cambio<sup>12</sup>; de esta manera, sólo los cambios "moderados" y "mucho" implicaban relevancia clínica.

Respecto al análisis estadístico de los datos, éste se efectuó con el programa SPSS<sup>®</sup> 15.0 (versión para Windows<sup>®</sup>). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas o cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas.

En cuanto a la evaluación de la CdV, el valor medio de cada uno de los ítems del cuestionario se obtuvo a partir de la media de las preguntas que los componían. La comparación de medias de una variable cuantitativa por otra cualitativa dicotómica se realizó con la *prueba T para muestras independientes*. Se consideró estadísticamente significativa la  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se seleccionaron 36 pacientes, de los cuales uno fue excluido del estudio por incapacidad para entender el castellano. De los 35 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, cinco abandonaron el estudio una vez

**Tabla 1.** Características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido

	Esquema FOLFOX (n = 11) N (%)	Esquema XELOX (n = 19) N (%)	Valor p
<b>Edad (años)</b>			
Media (rango)	59 (38-70)	62 (21-76)	p = 0,589
<b>Sexo</b>			
Varón	9 (82%)	13 (68%)	p = 0,415
Mujer	2 (18%)	6 (32%)	
<b>Localización</b>			
Rectal	7 (64%)	10 (53%)	p = 0,389
Colónica	4 (36%)	9 (47%)	
<b>Estadio</b>			
2	3 (27%)	5 (26%)	p = 0,954
3	8 (73%)	14 (74%)	
<b>Quimiorradiación previa</b>			
Sí	5 (45%)	7 (37%)	p = 0,643
No	6 (55%)	12 (63%)	
<b>Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (meses)</b>			
Mediana (rango)	2 (1-4)	2 (1-3)	p = 0,436
<b>Dosis de inicio</b>			
Completas	10 (91%)	16 (84%)	p = 0,594
Reducidas	1 (9%)	3 (16%)	

iniciado el tratamiento adyuvante: un paciente suspendió el tratamiento tras el primer ciclo por cardiotoxicidad, dos pacientes por progresión de la enfermedad y otros dos pacientes por no completar la adyuvancia con el mismo esquema quimioterápico, alternando esquema FOLFOX y XELOX.

Por tanto, 30 pacientes fueron incluidos en el análisis y sus características en función del esquema quimioterápico recibido quedan recogidas en la tabla 1, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

Respecto a las reducciones de dosis o suspensiones al final del tratamiento adyuvante, 22 (73%) pacientes habían reducido dosis y cinco (17%) pacientes habían suspendido el tratamiento. El principal motivo fue la aparición de reacciones adversas, mayoritariamente neurotoxicidad (11 pacientes; 37%), trombopenia (9 pacientes; 30%), neutropenia (9 pacientes; 30%) y mucositis (3 pacientes; 10%).

Los resultados del análisis de los distintos ítems del cuestionario de CdV EORTC QLQ-C30 quedan recogidos en la tabla 2, sin encontrarse diferen-

**Tabla 2.** Análisis de los distintos ítems del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30

	Esquema FOLFOX		Esquema XELOX		Valor p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
<b>Función física</b>					
Inicio	93	13,5	89	18,1	p=0,609
Mitad del tratamiento	89	13,7	87	19,1	p=0,777
<b>Actividades cotidianas</b>					
Inicio	95	15,1	92	18,7	p=0,618
Mitad del tratamiento	82	33,7	79	30,3	p=0,812
<b>Rol emocional</b>					
Inicio	86	13,4	84	12,5	p=0,705
Mitad del tratamiento	92	10,1	82	14,2	p=0,036*
<b>Función cognitiva</b>					
Inicio	94	11,2	96	11,9	p=0,569
Mitad del tratamiento	92	11,3	93	13,9	p=0,916
<b>Función social</b>					
Inicio	86	19,5	88	19,2	p=0,855
Mitad del tratamiento	85	21,7	85	18,3	p=0,976
<b>Escala funcional global</b>					
Inicio	93	5,9	92	7,3	p=0,732
Mitad del tratamiento	93	7,3	90	7,9	p=0,283
<b>Fatiga</b>					
Inicio	15	17,4	18	20,3	p=0,686
Mitad del tratamiento	21	18,2	28	19,1	p=0,345
<b>Dolor</b>					
Inicio	6	8,3	10	17,8	p=0,438
Mitad del tratamiento	9	17,2	10	14,8	p=0,819
<b>Náuseas/vómitos</b>					
Inicio	0	0,0	3	8,8	p=0,104
Mitad del tratamiento	5	10,8	13	15,2	p=0,086
<b>Disnea</b>					
Inicio	0	0,0	2	7,6	p=0,456
Mitad del tratamiento	9	15,4	5	16,7	p=0,550
<b>Insomnio</b>					
Inicio	2	39,0	24	34,9	p=0,839
Mitad del tratamiento	24	39,7	24	31,2	p=0,979
<b>Anorexia</b>					
Inicio	12	30,8	10	19,4	p=0,861
Mitad del tratamiento	15	31,1	30	24,7	p=0,165
<b>Estreñimiento</b>					
Inicio	9	15,4	3	10,4	p=0,307
Mitad del tratamiento	21	22,4	14	23,1	p=0,420
<b>Diarrea</b>					
Inicio	12	27,1	9	18,7	p=0,684
Mitad del tratamiento	21	34,2	24	21,8	p=0,753
<b>Impacto económico</b>					
Inicio	18	34,6	14	32,0	p=0,740
Mitad del tratamiento	15	27,4	9	24,4	p=0,511
<b>Escala sintomática global</b>					
Inicio	10	9,4	11	10,1	p=0,841
Mitad del tratamiento	15	13,6	18	17,1	p=0,468
<b>Estado de salud global</b>					
Inicio	65	16,2	68	14,0	p=0,682
Mitad del tratamiento	69	15,3	66	16,7	p=0,663

\*p < 0,05.

cias estadísticamente significativas en la mayoría de los ítems. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a las 12 semanas del tratamiento, punto en el que los pacientes tratados con FOLFOX se encontraban mejor emocionalmente que los tratados con XELOX (FOLFOX 92 puntos *versus* XELOX 82 puntos;  $p=0,036$ ).

Al analizar los cambios que perciben los pacientes a lo largo del tratamiento sí se encontraron diferencias clínicamente relevantes respecto al valor basal en ambos grupos de pacientes. Los pacientes tratados con FOLFOX presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en las actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio. El empeoramiento para los dos primeros ítems se consideró "moderado" y para el último "mucho". También se halló un empeoramiento considerado "pequeño", y por tanto no clínicamente relevante, para los ítems fatiga, náuseas, vómitos, disnea y diarrea. Al analizar los pacientes tratados con XELOX, se observó un empeoramiento clínicamente relevante y "moderado" en las actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. También se halló un empeoramiento considerado "pequeño" para el impacto económico y por tanto no clínicamente relevante.

En los ítems de función física, función cognitiva, función social y dolor no se encontraron diferencias en ninguno de los grupos de pacientes. Respecto a la escala funcional, escala sintomática y escala de salud global, la segunda de ellas empeoró en ambos grupos, sin ser en ninguno clínicamente relevante, considerándose el cambio "pequeño", y las dos últimas no variaron, sin encontrarse diferencias en ninguno de los grupos de pacientes a lo largo del tratamiento adyuvante.

## Discusión

En este estudio se observa que los pacientes tratados con XELOX se encontraron peor emocionalmente en la semana 12 del tratamiento adyuvante que los tratados con FOLFOX y presentaron empeoramiento en fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

En comparación con otros estudios ya publicados, éstos han demostrado que los pacientes con FOLFOX presentan mayor incidencia de insomnio y disnea frente a XELOX<sup>4,13</sup>. El trabajo de Comella P *et al.* en pacientes con CCR metastásico (CCRm) muestran una mejora del insomnio a lo largo del tratamiento en los pacientes con FOLFOX y un empeoramiento de la disnea con XELOX<sup>14</sup>. En cuanto a los trabajos de Lin JK *et al.* y Comella P *et al.*, hay que destacar que, en el primero, los pacientes con FOLFOX presentan mejoría de la función social y con XELOX mejoría de la función cognitiva y dolor, y en el segundo estudio, se observa una mejora en el ítem estreñimiento de los pacientes con CCRm y XELOX<sup>4,14</sup>.

Respecto a la anorexia, el estudio de Chen HH *et al.* halló diferencias entre ambos esquemas, pues los pacientes tratados con FOLFOX presentan mayor incidencia de anorexia, tanto al inicio como a las 12 semanas de

tratamiento<sup>15</sup>. En nuestro estudio, se observa que en los pacientes tratados con FOLFOX no empeora dicho ítem a lo largo de la adyuvancia y sí empeora en los tratados con XELOX. Esta diferencia puede deberse al perfil de pacientes que constituye cada estudio, pues el estudio de Chen HH *et al.* analizó pacientes diagnosticados de CCRm, los cuales presentan de base una mayor incidencia de anorexia que los pacientes con CCRnm<sup>15</sup>.

Finalmente, la principal limitación del estudio es el tamaño muestral, hecho que limita el poder sacar conclusiones estadísticamente significativas. Un mayor estudio aleatorizado podría realizarse para confirmar estos resultados.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Presentación en Congresos

Este trabajo ha sido presentado en las XII Jornadas de la Sociedad Castellano-Manchega de Farmacia Hospitalaria celebradas los días 21 y 22 de abril de 2017 en Alcázar de San Juan (Ciudad Real, España).

## Aportación a la literatura científica

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y su control es actualmente una de las prioridades en salud pública dada la mortalidad y morbilidad que produce. La calidad de vida en Oncología está cada vez cobrando un mayor auge y es importante analizarla para tener una mejor perspectiva de cómo el tratamiento quimioterápico influye en los resultados de los pacientes y por tanto, elegir un esquema quimioterápico sobre otro. Por ello, resulta innovador comparar la calidad de vida asociada a los esquemas FOLFOX y XELOX en los pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico. La calidad de vida de los pacientes tratados con XELOX parece ser peor que la de los tratados con FOLFOX. El mayor empeoramiento que presentaron de su estado emocional los pacientes tratados con XELOX a lo largo del tratamiento fue consecuencia de su mayor percepción de fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Por ello, a la hora de elegir un esquema quimioterápico sobre otro hay que tener en cuenta a parte del estado general del paciente, su estilo de vida, edad y nivel de formación, la calidad de vida asociada a cada esquema quimioterápico.

## Bibliografía

1. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, Machover D, Erlichman C, Carlson RW, *et al.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):896-903. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.896
2. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771
3. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, *et al.* Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4539
4. Lin JK, Tan EC, Yang MC. Comparing the effectiveness of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30 and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:61. DOI: 10.1186/s12955-015-0261-1
5. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297
6. Schmall HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, *et al.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92. DOI: 10.1016/S1473-2045(14)70486-3
7. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, *et al.* Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3116-22. DOI: 10.1093/annonc/mds208
8. National Comprehensive Cancer Network guidelines [página web]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network [1/7/2018; 26/7/2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
10. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res.* 1993;2(4):287-95.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, *en representación del EORTC Quality of Life Group.* The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3.ª ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
13. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, Ducreux M, Ychou M, Llèdo G, *et al.* Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):59-67. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605442
14. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Farris A, Natale D, Barberis G, *et al.* Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(2):217-26. DOI: 10.1007/s00432-008-0454-7
15. Chen HH, Chen WT, Lee HC, Lin JK, Fang CY, Chou YH, *et al.* Health-related quality of life and cost comparison of adjuvant capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in stage III colorectal cancer patients. *Qual Life Res.* 2015;24(2):473-84. DOI: 10.1007/s11136-014-0773-x



BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition English/Spanish

**Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy**

**Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX**

Julia Sánchez-Gundín<sup>1,2</sup>, Ana María Fernández-Carballido<sup>2,3</sup>,  
Ana Isabel Torres-Suárez<sup>2,3</sup>, Dolores Barreda-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Pharmacy Department, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. Spain. <sup>2</sup>Pharmacy and Food Technology Department, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Spain. <sup>3</sup>Industrial Pharmacy Institute, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Spain.

**Author of correspondence**

Julia Sánchez Gundín  
Hospital Virgen de la Luz,  
c/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n,  
16002 Cuenca. España.

Email:  
julia.sanchez.gundin@gmail.com

Received 1 October 2018;  
Accepted 17 December 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11156

**How to cite this paper**

Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI, Barreda-Hernández D. Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy. Farm Hosp. 2019;43(2):56-60.

**Abstract**

**Objective:** To evaluate and to compare quality of life of patients with non-metastatic colorectal cancer treated either with FOLFOX or with XELOX scheme.

**Method:** Descriptive prospective study during 24 months (October 2015-October 2017) for patients with non-metastatic colorectal cancer in chemotherapy adjuvant treatment. EORTC QLQ-C30 questionnaire was filled by patients at the beginning and at week 12 of adjuvant treatment. Variables collected: exposure (chemotherapeutic scheme administered), control (demographic data, disease data, treatment data) and response (scores obtained from the questionnaire). The data statistical analysis was carried out with the SPSS® 15.0 programme.

**Results:** 30 patients were included. Statistically significant differences were found in emotional role item at the middle of the treatment (FOLFOX 92 points vs. XELOX 82 points;  $p=0,036$ ). Patients with FOLFOX presented a clinically relevant worsening in terms of daily activities, constipation and insomnia. Patients treated with XELOX a clinically relevant worsening in daily activities, constipation, fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea were observed.

**Conclusions:** Patients with XELOX scheme referred to have worse emotional status in the middle of the adjuvant treatment than patients treated with FOLFOX scheme and presented a worsening in items fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea.

**Resumen**

**Objetivo:** Evaluar y comparar la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal no metastásico tratados con el esquema FOLFOX o XELOX.

**Método:** Estudio descriptivo prospectivo de 24 meses de duración (octubre 2015-octubre 2017) en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico en tratamiento quimioterápico adyuvante. Se pasó a los pacientes el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 al inicio del tratamiento y a las 12 semanas. Variables recogidas: exposición (esquema quimioterápico), control (datos demográficos, de la enfermedad y del tratamiento) y respuesta (puntuaciones del cuestionario). El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS® 15.0.

**Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a las 12 semanas de tratamiento (FOLFOX 92 puntos versus XELOX 82 puntos;  $p=0,036$ ). Además, los pacientes tratados con FOLFOX presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio; mientras que los tratados con XELOX mostraron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

**Conclusiones:** Los pacientes tratados con el esquema XELOX se encontraron peor emocionalmente a las 12 semanas del tratamiento adyuvante que los tratados con FOLFOX y presentaron empeoramiento en fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

**KEYWORDS**

Adjuvant treatment; Colorectal cancer; FOLFOX;  
Quality of life; Safety; XELOX.

**PALABRAS CLAVE**

Calidad de vida; Cáncer colorrectal; FOLFOX; Seguridad;  
Tratamiento adyuvante; XELOX.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.



## Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent neoplasia in the digestive system, and its control is currently one of the priorities within public health, given the mortality and morbidity caused. There has been a great evolution in pharmacological treatment during recent years, and 5-fluorouracil (5-FU) has become the basic treatment for patients with non-metastatic CRC (nmCRC). 5-FU has been used in combination with other agents in order to increase survival, specifically with folinic acid or leucovorin (LV)<sup>1</sup>, and subsequently with oxaliplatin<sup>2</sup>.

Another drug used for these patients is capecitabine, a precursor of 5-FU<sup>3</sup>. Several studies have demonstrated that the use of capecitabine in patients with nmCRC is an alternative option as effective and well tolerated as 5-FU/LV<sup>4</sup>; therefore, intravenous 5-FU can be replaced by oral capecitabine. The combination of capecitabine and oxaliplatin (XELOX regimen) has also demonstrated an improvement in survival, and has been compared with 5-FU/LV<sup>5</sup>. When comparing the FOLFOX and XELOX regimens, the study by Schmoll *et al.* demonstrated that adjuvant treatment with 5-FU/LV or capecitabine with or without oxaliplatin provided optimal results; the conclusion was that both regimens presented equivalent efficacy<sup>6</sup>.

However, it is also important to analyze the quality of life (QoL) of patients in order to understand the experience of the patient with their disease and its treatment, and to be able to choose a chemotherapy regimen over another<sup>7</sup>. Therefore, the objective of the study is to evaluate and compare the QoL of patients diagnosed with nmCRC treated with the FOLFOX or XELOX regimen, based on the EORTC QLQ-C30 questionnaire, version 3.0.

## Methods

A descriptive prospective study on patients diagnosed with nmCRC receiving adjuvant chemotherapy treatment with the FOLFOX and XELOX regimens. The FOLFOX adjuvant regimen (intravenous oxaliplatin + intravenous 5-FU/LV) consists of 12 14-day cycles during 24 weeks, and the XELOX adjuvant regimen (intravenous oxaliplatin + oral capecitabine) consists of 8 21-day cycles during 24 weeks<sup>8</sup>. A lower number of cycles could be administered to patients with rectal cancer, if they had received chemo-radiotherapy before surgery<sup>9</sup>.

The study was conducted in a second level hospital during 24 months (October, 2015 to October, 2017), after being authorized by the Ethics Committee for Clinical Research. All patients who initiated and completed the adjuvant chemotherapy treatment and signed the informed consent for participation were included in the study. The patients excluded were those with cognitive impairment that prevented them from understanding and answering questionnaires, patients unable to understand Spanish, and those who did not agree to participate.

Patients were selected at the time of pharmacy validation of their chemotherapy treatments; after signing the Informed Consent, they were given the EORTC QLQ-C30 questionnaire, version 3.0, at that time and at week 12 of initiating adjuvant treatment. This is a questionnaire validated and developed by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life, in order to measure the QoL of oncology patients; it consists of 30 questions split into three scales: functional, symptomatic, and overall health status<sup>9,10</sup>. Afterwards, there was a review of the computerized clinical record (Mambrino XXI<sup>®</sup>) and pharmacotherapeutic records (Farmatools-Dominion<sup>®</sup> and Farhos-Oncología<sup>®</sup> v.5.0).

Exposure variables were collected (chemotherapy regimen administered), as well as control variables (age, gender, location and stage of the disease, ECOG, existence or not of previous chemo-radiation, number of cycles received, months since diagnosis until initiation of adjuvant treatment, initiation dose, dose reductions and reasons, and treatment interruptions and reasons), and response variables (questionnaire scores). Regarding the questionnaires, scores were standardized: high values in the functional scale and the overall health status scale pointed at a better QoL, and high values in the symptom scales pointed at a worse QoL<sup>11</sup>. Any changes in the items and/or scales superior by 10 points to the basal scores were considered clinically relevant. Alterations from 5 to 10 points entailed a "small" change, alterations from 10 to 20 points reported "moderate" changes, and a difference > 20 points involved "high" change<sup>12</sup>; therefore, only "moderate" and "high" changes involved clinical relevance.

Statistical analysis of data was conducted with the SPSS<sup>®</sup> 15.0 program (version for Windows<sup>®</sup>). A descriptive analysis of continuous or numerical variables was conducted by using central tendency and dispersion measures, while absolute and relative frequencies were used for categorical or qualitative variables.

Regarding QoL assessment, the mean value of each of the questionnaire items was obtained from the mean of the questions included. The comparison between mean values in a quantitative variable by another dichotomous qualitative was conducted with the T test for independent samples. A  $p < 0.05$  value was considered statistically significant.

## Results

Thirty-six (36) patients were selected; one of them was excluded from the study because he was unable to understand Spanish. Of those 35 patients initially included in the study, five withdrew from the study once adjuvant treatment was initiated: one patient interrupted treatment after the first cycle due to cardiotoxicity, two patients due to disease progression, and another two patients because they did not complete the adjuvant treatment with the same chemotherapy regimen, alternating the FOLFOX and XELOX regimens.

**Table 1.** Characteristics of patients according to the chemotherapy regimen received

	FOLFOX regimen (n = 11) N (%)	XELOX regimen (n = 19) N (%)	p-value
<b>Age (years)</b>			
Mean (range)	59 (38-70)	62 (21-76)	$p = 0.589$
<b>Gender</b>			
Male	9 (82%)	13 (68%)	$p = 0.415$
Female	2 (18%)	6 (32%)	
<b>Location</b>			
Rectal	7 (64%)	10 (53%)	$p = 0.389$
Colon	4 (36%)	9 (47%)	
<b>Stage</b>			
2	3 (27%)	5 (26%)	$p = 0.954$
3	8 (73%)	14 (74%)	
<b>Previous chemo-radiotherapy</b>			
Yes	5 (45%)	7 (37%)	$p = 0.643$
No	6 (55%)	12 (63%)	
<b>Time from diagnosis until treatment initiation (months)</b>			
Median (range)	2 (1-4)	2 (1-3)	$p = 0.436$
<b>Initial dose</b>			
Complete	10 (91%)	16 (84%)	$p = 0.594$
Reduced	1 (9%)	3 (16%)	

Therefore, 30 patients were included in the analysis; their characteristics, according to the chemotherapy regimen received, appear in table 1, and no statistically significant differences were found between the different variables.

Regarding dose reductions or interruptions at the end of adjuvant treatment: 22 (73%) patients had reduced their dose and five (17%) patients had interrupted treatment. The main reason was the development of adverse reactions, mostly neurotoxicity (11 patients; 37%), thrombopenia (9 patients; 30%), neutropenia (9 patients; 30%) and mucositis (3 patients; 10%).

The results of the analysis of the different items in the EORTC QLQ-C30 QoL questionnaire appear in table 2; no statistically significant differences were found in the majority of items. There were statistically significant differences in the emotional role item at 12 weeks of treatment; at this point, patients treated with FOLFOX were better emotionally than those treated with XELOX (FOLFOX 92 points vs. XELOX 82 points;  $p=0.036$ ).

When analyzing the changes perceived by patients throughout their treatment, there were clinically relevant differences regarding the basal

**Table 2.** Analysis of the different items in the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire

	FOLFOX regimen		XELOX regimen		p-value
	Mean	Standard deviation	Mean	Standard deviation	
<b>Physical function</b>					
Initiation	93	13.5	89	18.1	$p=0.609$
Mid-treatment	89	13.7	87	19.1	$p=0.777$
<b>Daily activities</b>					
Initiation	95	15.1	92	18.7	$p=0.618$
Mid-treatment	82	33.7	79	30.3	$p=0.812$
<b>Emotional role</b>					
Initiation	86	13.4	84	12.5	$p=0.705$
Mid-treatment	92	10.1	82	14.2	$p=0.036^*$
<b>Cognitive function</b>					
Initiation	94	11.2	96	11.9	$p=0.569$
Mid-treatment	92	11.3	93	13.9	$p=0.916$
<b>Social function</b>					
Initiation	86	19.5	88	19.2	$p=0.855$
Mid-treatment	85	21.7	85	18.3	$p=0.976$
<b>Overall functional scale</b>					
Initiation	93	5.9	92	7.3	$p=0.732$
Mid-treatment	93	7.3	90	7.9	$p=0.283$
<b>Fatigue</b>					
Initiation	15	17.4	18	20.3	$p=0.686$
Mid-treatment	21	18.2	28	19.1	$p=0.345$
<b>Pain</b>					
Initiation	6	8.3	10	17.8	$p=0.438$
Mid-treatment	9	17.2	10	14.8	$p=0.819$
<b>Nausea / Vomiting</b>					
Initiation	0	0.0	3	8.8	$p=0.104$
Mid-treatment	5	10.8	13	15.2	$p=0.086$
<b>Dyspnea</b>					
Initiation	0	0.0	2	7.6	$p=0.456$
Mid-treatment	9	15.4	5	16.7	$p=0.550$
<b>Insomnia</b>					
Initiation	2	39.0	24	34.9	$p=0.839$
Mid-treatment	24	39.7	24	31.2	$p=0.979$
<b>Anorexia</b>					
Initiation	12	30.8	10	19.4	$p=0.861$
Mid-treatment	15	31.1	30	24.7	$p=0.165$
<b>Constipation</b>					
Initiation	9	15.4	3	10.4	$p=0.307$
Mid-treatment	21	22.4	14	23.1	$p=0.420$
<b>Diarrhea</b>					
Initiation	12	27.1	9	18.7	$p=0.684$
Mid-treatment	21	34.2	24	21.8	$p=0.753$
<b>Economic impact</b>					
Initiation	18	34.6	14	32.0	$p=0.740$
Mid-treatment	15	27.4	9	24.4	$p=0.511$
<b>Overall symptomatic scale</b>					
Initiation	10	9.4	11	10.1	$p=0.841$
Mid-treatment	15	13.6	18	17.1	$p=0.468$
<b>Overall health status</b>					
Initiation	65	16.2	68	14.0	$p=0.682$
Mid-treatment	69	15.3	66	16.7	$p=0.663$

\* $p < 0.05$ .

value in both patient arms. Patients on FOLFOX presented a clinically relevant worsening in daily activities, constipation and insomnia. Worsening was considered "moderate" for the first two items, and "high" for the last one. There was also a worsening classified as "small", and therefore not clinically relevant, for the following items: fatigue, nausea, vomiting, dyspnea and diarrhea. When analyzing patients on XELOX, a clinically relevant worsening was observed, and "moderate" in daily activities, constipation, fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhea. There was also a worsening considered "small" in economic impact; and therefore, not clinically relevant.

No differences were found in any patient group for these items: physical function, cognitive function, social function, and pain. Regarding the functional scale, symptomatic scale, and overall health scale, there was worsening in the second for both groups, but it was not clinically relevant in any, the change was considered "small"; there was no variation in the other two, with no differences found in any of the patient groups throughout adjuvant treatment.

## Discussion

In this study, it was observed that patients treated with XELOX were worse emotionally at week 12 of treatment than those treated with FOLFOX, and presented worsening in fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhea.

In comparison with other studies already published, these have demonstrated that patients on FOLFOX presented higher incidence of insomnia and dyspnea vs. XELOX<sup>4,13</sup>. The study by Comella P *et al.* in patients with metastatic CRC (mCRC) showed an improvement in insomnia throughout treatment in patients on FOLFOX, and worsening in dyspnea with XELOX<sup>14</sup>. Regarding the studies by Lin JK *et al.* and Comella P *et al.*, it should be highlighted that patients on FOLFOX presented an improvement in social function in the first one, and improvement on cognitive function and pain in the second one; while in the second study, there was an improvement in the constipation item for mCRC patients on XELOX<sup>4,14</sup>.

Regarding anorexia, the study by Chen HH *et al.* found differences between both regimens, because patients on FOLFOX presented a higher incidence of anorexia both at treatment initiation and at 12 weeks<sup>15</sup>. In our study, it was observed that there was no worsening in said item throughout adjuvancy with FOLFOX, while there was worsening with XELOX. This difference can be due to the patient profile in each study, because the study by

Chen HH *et al.* analyzed patients diagnosed with mCRC, who presented a higher basal incidence of anorexia than nmCRC patients<sup>15</sup>.

Finally, the main limitation of the study was its sample size; this fact limits the ability to draw statistically significant conclusions. A larger randomized study could be conducted in order to confirm these results.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

## Presentation in Congresses

This study has been presented at the 12th Conference of the Castilian-Manchego Society of Hospital Pharmacy, Alcázar de San Juan (Ciudad Real, Spain), on April, 21st and 22nd, 2017.

## Contribution to the scientific literature

Colorectal cancer is the most frequent neoplasia in the digestive system, and its control is currently one of the priorities within public health, given the mortality and morbidity caused. Quality of Life is becoming increasingly considered in Oncology, and it is important to analyze it in order to have a better understanding of the impact of chemotherapy treatment on patient results and, therefore, selecting one chemotherapy regimen over another. To this aim, it is innovative to compare the quality of life associated with the FOLFOX and XELOX regimens in patients with non-metastatic colorectal carcinoma. The quality of life in patients treated with XELOX seems to be worse than that of patients treated with FOLFOX. The highest worsening presented throughout their treatment in the emotional situation of patients on XELOX was caused by a higher perception of fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhea. Therefore, at the time of selecting one chemotherapy regimen over another, the quality of life associated with each chemotherapy regimen must be taken into account, besides the patients' performance status, their lifestyle, age and education level.

## Bibliography

1. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, Machover D, Erlichman C, Carlson RW, *et al.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project.* *J Clin Oncol.* 1992;10(6):896-903. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.896
2. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, *et al.* Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771
3. Yothers G, O'Connell MJ, Allegria CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, *et al.* Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4539
4. Lin JK, Tan EC, Yang MC. Comparing the effectiveness of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30 and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:61. DOI: 10.1186/s12955-015-0261-1
5. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297
6. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, *et al.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70486-3
7. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, *et al.* Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3116-22. DOI: 10.1093/annonc/mds208
8. National Comprehensive Cancer Network guidelines [web page]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network [1/7/2018; 26/7/2018]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duesz NJ, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
10. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res.* 1993;2(4):287-95.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3.<sup>rd</sup> ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
13. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, Ducreux M, Ychou M, Lledo G, *et al.* Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):59-67. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605442
14. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Farris A, Natale D, Barberis G, *et al.* Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(2):217-26. DOI: 10.1007/s00432-008-0454-7
15. Chen HH, Chen WT, Lee HC, Lin JK, Fang CY, Chou YH, *et al.* Health-related quality of life and cost comparison of adjuvant capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in stage III colorectal cancer patients. *Qual Life Res.* 2015;24(2):473-84. DOI: 10.1007/s11136-014-0773-x



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

### Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos

### Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases

David Brandariz-Núñez, Virginia Hernández-Corredoira, Eva Guarc-Prades,  
Bárbara García-Navarro

Servicio de Farmacia, Hospital Quironsalud Barcelona, Barcelona. España.

### Autor para correspondencia

David Brandariz Núñez  
Plaça d'Alfonso Comín, 5-7,  
08023, Barcelona. España.

Correo electrónico:  
vrandariz@gmail.com

Recibido el 25 de julio de 2018;  
aceptado el 25 de noviembre de 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11133

### Cómo citar este trabajo

Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos. Farm Hosp. 2019;43(2):61-5.

## Resumen

**Objetivo:** Recoger y analizar todos los casos descritos de neuropatía óptica asociada a linezolid.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática de casos mediante una búsqueda en PubMed-Medline, Embase y ScienceDirect, entre septiembre de 2002 y abril de 2018. Se evaluaron las características demográficas, clínicas y oftalmológicas de cada paciente.

**Resultados:** Se analizaron un total de 33 casos procedentes de 26 artículos independientes. La media de edad fue de  $44,97 \pm 21,40$  años (rango: 6-79) y 16 (50%) de los 32 casos fueron mujeres. La duración del tratamiento con linezolid hasta el comienzo de los síntomas fue superior a 28 días en 29 (90,6%) de los 32 casos documentados. El tiempo medio de exposición hasta el comienzo de los síntomas fue de  $8,5 \pm 8,6$  meses (rango: 0,33-50). Un total de 12 de 26 pacientes adultos recibieron linezolid 600 mg/24 h de inicio. En 30 (90,9%) pacientes se documentó pérdida de la agudeza visual. Se retiró linezolid en todos los casos una vez confirmado el diagnóstico, con mejoría clínica en 31 (93,9%) casos.

**Conclusiones:** La neuropatía óptica es una complicación reversible relacionada con el uso prolongado de linezolid e independiente de la dosis. Recomendamos realizar un seguimiento a los pacientes con tratamientos largos (> 28 días) y exploración oftalmológica en aquellos con alteraciones visuales para el diagnóstico temprano de la neuropatía y la retirada precoz de linezolid.

## Abstract

**Objective:** Collect and analyze all the described cases of optic neuropathy associated with linezolid.

**Method:** A systematic review of cases was carried out through a search in PubMed-Medline, Embase and ScienceDirect, between September 2002 and April 2018. The demographic, clinical and ophthalmology characteristics of each patient were evaluated.

**Results:** A total of 33 cases from 26 independent articles were analyzed. The mean age was  $44.97 \pm 21.40$  years (range: 6-79) and 16 (50%) of 32 cases were women. The duration of treatment with linezolid until onset of symptoms was greater than 28 days in 29 (90.6%) of 32 documented cases. The mean time of exposure to onset of symptoms was  $8.5 \pm 8.6$  months (range: 0.33-50). A total of 12 of 26 adult patients received linezolid 600 mg/24 h, starting. In 30 (90.9%) patients loss of visual acuity was documented. Linezolid was withdrawn in all cases once the diagnosis was confirmed, with clinical improvement in 31 (93.9%) cases.

**Conclusions:** Optic neuropathy is a reversible complication related to the prolonged use of linezolid and regardless of the dose. We recommend follow-up in patients with long treatments (> 28 days) and ophthalmological exploration in those with visual alterations for the early diagnosis of neuropathy and early withdrawal of linezolid.

## PALABRAS CLAVE

Efectos adversos; Linezolid; Neuropatía óptica;  
Oxazolidinonas; Tuberculosis multirresistente.

## KEYWORDS

Linezolid; Multidrug resistant tuberculosis; Optic neuropathy;  
Oxazolidinones; Side effects.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

Linezolid es un antibiótico sintético perteneciente a la familia de las oxazolidinonas, con actividad frente a bacterias grampositivas y micobacterias. Su espectro antibacteriano incluye *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina y *Enterococcus* resistente a vancomicina<sup>1</sup>. Está aprobado en neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e infección de piel y partes blandas y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de infecciones osteoarticulares y de material protésico<sup>2</sup>. Por otro lado, según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud, pertenece al grupo 5 de agentes antituberculosos empleados como segunda línea en tuberculosis multirresistente, causada por *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente (MDR-TB) y *Mycobacterium tuberculosis* extremadamente resistente (XDR-TB)<sup>3</sup>.

Linezolid es un antibiótico con buen perfil de seguridad, aunque se han descrito efectos adversos como: diarrea, vómitos, dolor de cabeza, anemia, trombocitopenia, acidosis láctica, neuropatía periférica y óptica. En la práctica clínica, se ha utilizado en infecciones complicadas con necesidad de tratamientos prolongados. Sin embargo, la seguridad en tratamientos superiores a 28 días no ha sido evaluada sistemáticamente en ensayos clínicos controlados. En general, la neuropatía óptica y periférica son efectos secundarios observados en tratamientos prolongados. La neuropatía óptica se define como un síndrome clínico caracterizado por visión borrosa, pérdida de agudeza visual (AV), daño en el haz papilomacular, presencia de escotomas centrales o cetocentrales en el campo visual y alteración de los colores<sup>4</sup>.

El linezolid actúa inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión específica de la subunidad 50S ribosomal. Este bloqueo apenas afecta a proteínas de mamíferos, pero con tratamientos prolongados puede interferir en la síntesis proteica de la mitocondria, causando disfunción de la misma<sup>5</sup>. La alteración del metabolismo oxidativo mitocondrial en el nervio óptico es la hipótesis que sostiene la etiología de la neuropatía óptica por linezolid.

Entre otras causas que pueden originar neuropatía óptica, destacan agentes quimioterápicos como etambutol, isoniazida, inhibidores de la fosfodiesterasa, agentes antifactor de necrosis tumoral, agentes tóxicos como el metanol y el mercurio, abuso de alcohol y tabaco, además de carencias nutricionales, como déficit de vitamina B12, tiamina y ácido fólico<sup>6</sup>.

Los datos de frecuencia de neuropatía óptica asociada a linezolid son limitados. Estudios de cohortes y de series de casos describieron una prevalencia relativamente baja que oscila entre 1,3% y 3,3%<sup>7,9</sup>. Sin embargo, en un metaanálisis realizado en 2012 se observó un aumento en la prevalencia de 13,2%<sup>10</sup> y en otro más reciente de 2015, de 8%<sup>11</sup>.

El objetivo de la presente revisión fue recoger todos los casos descritos de neuropatía óptica asociada a linezolid publicados en la literatura y analizar las características demográficas, clínicas y oftalmológicas del conjunto de los pacientes.

## Métodos

Se realizó una revisión sistemática cualitativa de casos de neuropatía óptica asociada a linezolid, siguiendo las directrices establecidas por PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se incluyeron en el análisis pacientes procedentes de casos clínicos o series de casos de artículos originales. La búsqueda se realizó utilizando las bases de datos PubMed-Medline, Embase y ScienceDirect entre septiembre de 2002 y abril de 2018. Los términos de búsqueda fueron "linezolid" y "optic neuropathy", realizada para "All field". La ecuación de búsqueda para Medline fue: (linezolid[MeSH Terms]) AND optic neuropathy[MeSH Terms]. Para el proceso de selección se emplearon los títulos y los resúmenes de los artículos. Se analizaron artículos en español, inglés, francés y alemán. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de selección de los casos.

Se recogieron y analizaron características demográficas y clínicas de cada paciente: edad, sexo, antecedentes, tratamiento concomitante, tipo de infección y bacteria implicada, dosis diaria de linezolid y dosis total acumulada, tiempo de exposición a linezolid hasta el comienzo de los síntomas y tiempo de exposición hasta la retirada del mismo, tratamiento de la neuropatía óptica y eficacia, presencia de otros efectos adversos atribuidos a linezolid y tiempo de seguimiento desde la retirada del antibiótico. También se recogieron y analizaron características clínicas oftalmológicas: presencia de visión borrosa, tipo de alteración ocular (bilateral o unilateral), presencia de alteración de los colores, AV, tipo de alteración en el fondo de ojo y en el campo visual.

Se realizó un análisis descriptivo mediante el programa SPSS (versión 20.0). Las variables cualitativas fueron expresadas en porcentajes y las variables cuantitativas en media ( $\pm$  desviación estándar).

## Resultados

Según los criterios de búsqueda, se obtuvieron un total de 59 estudios. En el proceso de selección, se excluyeron 33 artículos y se incluyeron para el análisis un total de 26 casos de neuropatía óptica asociada a linezolid, procedentes de 26 artículos independientes (Figura 1).

En la tabla 1 se muestran las características clínicas y demográficas de los 26 casos. En total, 16 de 26 (61,5%) pacientes fueron mujeres y dos fueron pacientes pediátricos. La media de edad fue de  $44,97 \pm 21,40$  años (rango: 6-79). La duración del tratamiento con linezolid hasta el comienzo de los síntomas fue superior a 28 días, en 29 (90,6%) de 32 casos documentados. El tiempo medio de exposición hasta el comienzo de los síntomas y el tiempo medio de exposición hasta la retirada de linezolid fueron  $8,5 \pm 8,6$  meses (rango: 0,33-50) y  $10,1 \pm 10,3$  meses (rango: 0,53-56), respectivamente. El tiempo medio de seguimiento fue de  $5,6 \pm 5,0$  meses (rango: 1-23). Se documentaron 14 pacientes a dosis de  $\leq 600$  mg/24 h de linezolid (incluidos los dos pacientes pediátricos), 8 a 600 mg/12 h y dos que iniciaron a 600 mg/12 h y redujeron a 600 mg/24 h. En el resto

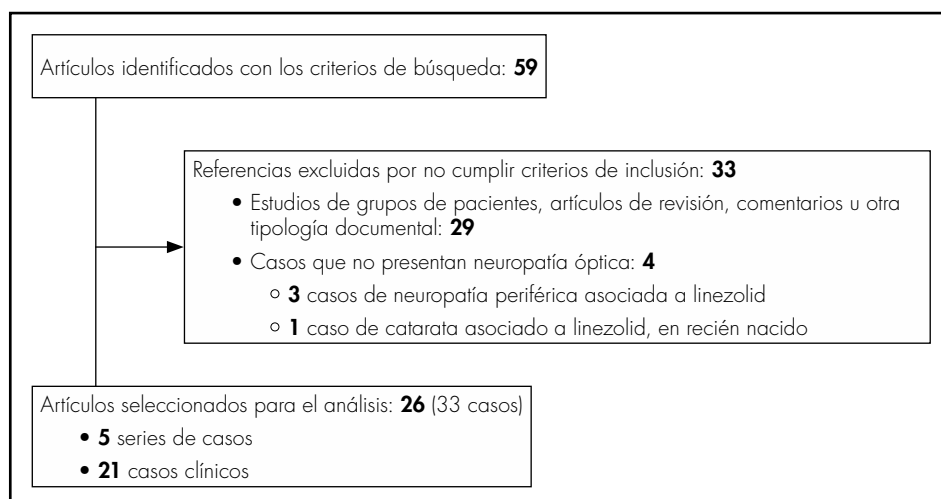


Figura 1. Diagrama de flujo de selección de las referencias.

**Tabla 1.** Características demográficas y clínicas de los 33 casos de neuropatía óptica asociada a linezolid

Caso/Referencia	Edad/Sexo	Tipo de infección/Bacteria	Tiempo exposición hasta síntomas/Tiempo exposición hasta retirada (m)	Dosis linezolid (mg)	Dosis linezolid acumulada (g)
1/12	71/M	Infección prótesis/SARM	10,00/10,50	-	-
2/12	45/H	Infección prótesis. Vertebral/SARM	10,00/11,00	-	-
3/13	72/M	Infección prótesis/SERM	10,25/11,00	-	-
4/14	75/M	Neumonía/ <i>Mycobacterium abscesus</i>	11,00/16,00	600/24 h	288,0
5/14	73/M	Neumonía/MAI	8,00/11,00	600/24 h	198,0
6/15	27/M	Osteomielitis/SARM	5,13/6,40	-	139,5
7/16	56/H	Osteomielitis/SARM	50,00/56,00	600/12 h →600/24*	1.230,0
8/17	28/M	Neumonía/SARM	0,53/0,53	600/12 h	19,5
9/5	6/H	Osteomielitis (mastoiditis)/SARM	12,00/-	340	124,1
10/18	70/M	Osteomielitis/SARM	-	600/12 h →600/24*	-
11/19	45/H	Tuberculosis/TB-XDR	6,00/7,00	600/24 h	126,0
12/20	19/H	Tuberculosis/TB-MDR	0,33/1,00	600/24 h	18,0
13/20	40/M	Tuberculosis/TB-MDR	7,00/9,00	600/24 h	162,0
14/20	48/M	Tuberculosis/TB-MDR	6,00/7,00	600/24 h	126,0
15/21	30/H	Tuberculosis/TB-MDR	9,00/-	600/24 h	162,0
16/22	22/H	Tuberculosis meníngea/TB-MDR	1,00/-	600/24 h	18,0
17/23	61/H	Tuberculosis/TB-MDR	6,00/-	-	-
18/24	49/M	Artritis séptica cadera/SARM	7,00/7,50	-	-
19/25	68/H	Tuberculosis/ <i>Mycobacterium bovis</i>	5,00/6,00	600/12 h	216,0
20/26	41/M	Tuberculosis/TB-MDR	17,00/20,00	-	-
21/27	43/M	Tuberculosis diseminada ganglionar/TB-MDR	3,00/-	-	-
22/28	28/H	Tuberculosis/TB-MDR	9,00/-	600/24 h	162,0
23/29	29/M	Neumonía/ <i>Enterococcus vancomicina-resistente</i>	0,53/0,53	600/12 h	19,5
24/30	15/H	Deficiencia IL-12RB1/ <i>Mycobacterium bovis</i>	8,00/-	-	-
25/31	40/M	Infección herida, absceso lóbulo frontal/SARM	6,00/6,50	600/12 h	234,0
26/31	66/H	Infección desfibrilador, Bacteriemia/SARM	5,00/5,00	600/12 h	180,0
27/31	79/M	Infección herida/SARM	10,00/10,00	600/12 h	360,0
28/32	63/M	Infección prótesis/SARM	4,00/4,00	600/12 h	144,0
29/33	76/-	Infección prótesis/SARM	6,00/6,00	600/12 h	216,0
30/34	32/H	Tuberculosis/TB-XDR	10,00/10,25	600/24 h	184,5
31/34	26/H	Tuberculosis/TB-XDR	5,00/5,33	600/24 h	96,0
32/35	7/H	Tuberculosis ganglionar/ <i>Mycobacterium nonchomogenicum</i>	6,00/7,00	10 mg/kg/12 h	-
33/36	34/H	Tuberculosis/TB-MDR	18,00/19,00	600/24 h	342,0

H: hombre; M: mujer; m: meses; MAI: *Mycobacterium avium intracellulare*; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SERM: *Staphylococcus epidermidis* resistente a meticilina; TB-MDR: *Mycobacterium tuberculosis* multiresistente; TB-XDR: *Mycobacterium tuberculosis* extremadamente resistente.

\*Inicio de tratamiento a 1.200 mg/24 h y reducción de dosis a 600 mg/24 h.

de los casos no se dispone de la dosis utilizada. La dosis media acumulada fue de  $201,6 \pm 222,9$  g (rango: 18-1.230).

En 30 de los 33 (90,9%) pacientes se observó pérdida de la AV; 28 (93,3%) de 30 casos documentados presentaron alteración de la AV bilateral y dos unilateral; y 19 (82,7%) de 23 casos documentados sufrieron alteración de los colores. En cuanto a la exploración de fondo de ojo, se detectaron alteraciones del disco óptico en 23 (79,3%) de 29 casos documentados. En el examen de campo visual recogieron defectos en 22 (95,7%) de 23 pacientes documentados, registrándose: siete escotomas centrales, siete cetocentrales, dos con constricciones periféricas y uno con afeción de campo generalizada.

Se retiró el linezolid en todos los casos una vez confirmado el diagnóstico, observándose mejoría clínica en 31 de los 33 (93,9%) pacientes. En un caso hubo empeoramiento de los síntomas y en otro, pérdida total e irreversible de la visión a pesar de discontinuar el linezolid. En un paciente fue reintroducido el linezolid con posterior retirada definitiva, debido a una rápida recaída de la sintomatología.

En cinco pacientes se inició tratamiento con corticoides, de los cuales tres recibieron corticoides sistémicos, uno corticoides tópicos oftálmicos y uno ambos. En dos se observó mejoría clínica con la administración de corticoides una vez retirado el linezolid, mientras que en los otros tres no se alcanzó una respuesta clínica satisfactoria, sino un empeoramiento de la neuropatía previo a la retirada de linezolid, e incluso en uno se produjo una pérdida total e irreversible de la visión, como ya se mencionó.

En 17 (48,5%) casos se observaron síntomas compatibles con neuropatía periférica, mientras que solo en cinco (14,3%) hubo confirmación mediante electrodiagnóstico. Solo en cuatro de 13 (30,8%) casos se documentó recuperación de los síntomas, en uno de ellos de forma parcial y en otro de forma lenta y progresiva.

Dos pacientes sufrieron elevación del ácido láctico y uno de ellos además cursó con encefalopatía hepática, miopatía e insuficiencia renal. En un caso se describió mielosupresión (anemia y neutropenia) secundaria a linezolid.

En cuanto al estado nutricional, un caso tuvo déficit de vitamina B12 en relación con una gastritis crónica y otro déficit leve de ácido fólico.

Por otro lado, tres casos recibieron tratamiento concomitante con etambutol, dos con capreomicina, siete con quinolonas, dos con isoniazida y uno recibió tratamiento previo con vincristina.

## Discusión

El incremento en la incidencia de tuberculosis multirresistente en las últimas dos décadas ha supuesto un contratiempo para el control de la epidemia de tuberculosis a nivel mundial, obligando al empleo de antitubercu-  
lostáticos de segunda línea, como linezolid. La duración del tratamiento ha propiciado el aumento de efectos adversos relacionados con exposiciones prolongadas, como la neuropatía óptica. En nuestra revisión, hemos recopilado y analizado un total de 33 casos de neuropatía óptica asociada a linezolid, cuyas principales infecciones fueron causadas por tuberculosis multirresistente, entre otras.

La neuropatía óptica secundaria a linezolid se asocia a un uso prolongado del mismo. En el metaanálisis de Zhang *et al.*, con 23 neuropatías ópticas y 79 periféricas, la duración del tratamiento con linezolid fue superior a cinco meses<sup>11</sup>. En otro estudio de una cohorte retrospectiva con cinco casos de neuropatía óptica, el tiempo de administración de linezolid fue superior a los siete meses en todos los casos y el tiempo medio de administración fue de 10 meses<sup>37</sup>. De acuerdo con los resultados mencionados, en nuestro estudio la media de tratamiento fue de 10 meses. Por otro lado,

cabe destacar la presencia de tres casos de neuropatía óptica asociados a tratamientos cortos, inferiores a 28 días<sup>17,20,29</sup>.

La dosis  $\leq 600$  mg/24 h en comparación con  $\geq 600$  mg/24 h, en el metaanálisis de Sotgiu *et al.*, redujo la frecuencia de neuropatía óptica y otros efectos adversos, sin comprometer la eficacia en pacientes con tuberculosis multirresistente<sup>10</sup>. Posteriormente, en el metaanálisis de Zhang anteriormente comentado, la dosis  $\leq 600$  mg/24 h no reflejó una reducción de la neuropatía óptica en este tipo de pacientes<sup>11</sup>. En nuestro estudio, nos encontramos hasta 12 casos de adulto con dosis de inicio de 600 mg/24 h, que experimentaron neuropatía óptica a pesar de la dosis reducida, lo cual indica la necesidad de seguimiento y monitorización oftalmológica de todos los pacientes con tratamientos prolongados, independientemente de la dosis.

La neuropatía óptica relacionada con linezolid es en la mayoría de los casos un proceso reversible, con mejoría de los síntomas una vez retirado el antibiótico. En nuestra revisión, solo un caso sufrió empeoramiento a pesar de discontinuar el linezolid<sup>20</sup>, y otro caso sufrió pérdida total de la visión<sup>17</sup>. La neuropatía periférica, en cambio, suele ser un proceso irreversible, donde no se observa un beneficio clínico a pesar de la interrupción del antibiótico<sup>38</sup>. Solo cuatro casos compatibles con neuropatía periférica experimentaron mejoría en nuestro estudio<sup>21,25,28,30</sup>.

La eficacia del tratamiento con corticoides es una cuestión controvertida. Mehta *et al.*, en su estudio, observaron una mejoría clínica tanto en los pacientes tratados con corticoides como en los no tratados<sup>37</sup>. En nuestra revisión, dos casos se beneficiaron de la administración de corticoides<sup>12,13</sup>, mientras que en otros tres se agravó el cuadro de neuropatía<sup>15,17,35</sup>. Por lo tanto, se necesitan más estudios con una población más amplia para poder obtener unas conclusiones definitivas sobre el beneficio de los corticoides.

Por último, cabe destacar la baja incidencia de mielotoxicidad (anemia y trombocitopenia) asociada a linezolid en nuestra serie, con solo un paciente documentado. Esto puede explicarse por una diferencia de mecanismo respecto a la inhibición mitocondrial en la neuropatía óptica.

Nuestra revisión está sujeta a algunas limitaciones. En primer lugar, disponemos de un tamaño de muestra pequeño, además de evaluar casos de artículos con un posible sesgo de publicación. En segundo lugar, el nivel de detalle proporcionado en cada caso no fue homogéneo y, por lo tanto, estaba sujeto a un cierto grado de interpretación de datos. A pesar de las limitaciones, creemos que esta revisión proporciona información útil.

En conclusión, la neuropatía óptica es una complicación relacionada con el uso prolongado de linezolid, independientemente de la dosis recibida y reversible en la mayoría de los casos. Con la creciente utilización de linezolid en esquemas para el tratamiento de tuberculosis multirresistente e infecciones complicadas producidas por grampositivos resistentes, la incidencia de neuropatía óptica relacionada con uso prolongado de linezolid está en aumento. Por lo tanto, es importante realizar un seguimiento multidisciplinar en pacientes con regímenes de tratamiento largo superiores a 28 días, especialmente en aquellos con alteraciones visuales. Sería conveniente efectuar una exploración oftalmológica exhaustiva (evaluar AV, campo visual, visión de los colores y realizar fondo de ojo) para diagnosticar de manera precoz la neuropatía óptica y poder retirar el linezolid de manera temprana.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1129-40.
2. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:173-9.
3. Schecter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:49-55.
4. Glaser JS. Nutritional and toxic optic neuropathies. En: Glaser JS, ed. *Neuro-Ophthalmology.* 3ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 181-6.
5. Javaheri M, Khurana RN, O'hearn TM, Lai MM, Sadun AA. Linezolid induced optic neuropathy: a mitochondria disorder? *Br J Ophthalmol.* 2007;91:111-5.
6. Grzybowski A, Zülsdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: An updated review. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(5):402-10.



7. Schecter GF, Scott C, True L, Rafferty A, Flood J, Mase S. Linezolid in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2010;50(1):49-55.
8. Udawadia ZF, Sen T, Moharil G. Assessment of linezolid efficacy and safety in MDR- and XDR-TB: an Indian perspective. *Eur Respir J*. 2010;35(4):936-8.
9. Hughes J, Isaakidis P, Andries A, Mansoor H, Cox V, Meintjes G, *et al*. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected and uninfected patients. *Eur Respir J*. 2015;46(1):271-4.
10. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, *et al*. Efficacy, safety and tolerability of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):603-15.
11. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):603-15.
12. Lee E, Burger S, Shah J, Melton C, Mullen M, Warren F, *et al*. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1389-91.
13. Frippiat F, Bergiers C, Michel C, Dujardin JP, Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(6):1114-5.
14. McKinley S, Foroozan R. Optic Neuropathy Associated with Linezolid Treatment. *J Neuroophthalmol*. 2005;25:18-21.
15. Saijo T, Hayashi K, Yamada H, Wakakura M. Linezolid-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1114-6.
16. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1664-5.
17. Azamferei L, Copotoiu SM, Branzaniuc K, Szederjesi J, Copotoiu R, Berteanu C. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 [consultado 5/3/2018];16(4):402-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1320>
18. Kiuchi K, Miyashiro M, Kitagawa C, Wada S. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(4):420-4.
19. Karuppannasamy D, Raghuram A, Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:497-500.
20. Khadiolkar SV, Yadav RS, Rajan S. Linezolid Optic Neuropathy: Be Careful and Quick. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(11):866-7.
21. Chaitali P, Suresh R. Comment on linezolid induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:75-6.
22. Agrawal R, Addison P, Saihan Z, Pefkianaki M, Pavesio C. Optic neuropathy secondary to linezolid for multidrug-resistant mycobacterial spinal tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):90-2.
23. Park DH, Park TK, Ohn YH, Park JS, Chang JH. Linezolid induced retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2015;131(3):237-44.
24. Ishii N, Kinouchi R, Inoue M, Yoshida A. Linezolid-induced optic neuropathy with a rare pathological change in the inner retina. *Int Ophthalmol*. 2016;36(6):761-6.
25. Hernández Prats C, Linares Tello F, Climent Grana E, Fernández Aracil C. Peripheral and optic neuropathy associated to linezolid in multidrug resistant *Mycobacterium bovis* infection. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:797-8.
26. Han J, Lee K, Rhiu S, Lee JB, Han SH. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with drug-resistant tuberculosis. *J Neuroophthalmol*. 2013;33:316-8.
27. Eisenack J, Landau K, Wildberger H, Knecht P. Linezolid-associated optic neuropathy?. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229:433-4.
28. Xerri O, Lemaire B, Nasser G, Rousseau-Huvev B, Labetoulle M, Rousseau A. Neuropathie optique toxique grave liée au linézolide. *J Fr Ophthalmol*. 2015;38(3):55-8.
29. Joshi L, Taylor SRJ, Large O, Yacoub S, Lightman S. A Case of Optic Neuropathy after Short-Term Linezolid Use in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2009 [consultado 5/3/2018];48(7):73-4. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597298>
30. Rosenzweig SD, Yancoski J, Bernasconi A, Krasovec S, Marciano BE, Casimir L, *et al*. Thirteen years of culture-positive *M. bovis*-BCG infection in an IL-12RB1 deficient patient: Treatment and outcome. *J Infect*. 2006;52(3):10-3.
31. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid associated toxic optic neuropathy. *Neurology*. 2006;66:595-8.
32. De Vriese A, Coster R, Smet J, Seneca S, Lowering A, Van Haute LL *et al*. Linezolid-Induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1111-7.
33. Corallo C, Paull A. Linezolid-induced neuropathy. *Med J Aust*. 2002;177:332.
34. Srivastava A, Kshetrimayum S, Gupta SK, Kant S. Linezolid-induced optic neuropathy in XDR pulmonary TB: A case series. *Indian J Tuberc [Internet]*. 2017 [consultado 5/3/2018];64(2):129-33. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.010>
35. González Saldaña N, Galvis Trujillo DM, Borbolla Pertierra AM, Mondragón Pineda AI, Juárez Olgún H. Linezolid-associated optic neuropathy in a pediatric patient with *Mycobacterium nonchromogenicum*: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9200.
36. Kreps EO, Brown L, Rennie IG. Clinical recovery in linezolid-induced optic nerve toxicity. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):341-2.
37. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, Thi SS, Isaakidis P. Linezolid-associated optic neuropathy in drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India. *PLoS One [Internet]*. 2016 [consultado 5/3/2018];11(9):1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162138>
38. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):528-31.



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases

### Neuropatía óptica asociada a linezolid: revisión sistemática de casos

David Brandariz-Núñez, Virginia Hernández-Corredoira, Eva Guarc-Prades, Bárbara García-Navarro

Pharmacy Unit, Hospital Quironsalud Barcelona, Barcelona. Spain.

#### Author of correspondence

David Brandariz Núñez  
Plaça d'Alfonso Comín, 5-7,  
08023, Barcelona. España.

Email:  
vrandariz@gmail.com

Received 25 July 2018;  
Accepted 25 November 2018.  
DOI: 10.7399/fh.11133

#### How to cite this paper

Brandariz-Núñez D, Hernández-Corredoira V, Guarc-Prades E, García-Navarro B. Optic neuropathy associated with linezolid: systematic review of cases. *Farm Hosp*. 2019;43(2):61-5.

#### Abstract

**Objective:** Collect and analyze all the described cases of optic neuropathy associated with linezolid.

**Method:** A systematic review of cases was carried out through a search in PubMed-Medline, Embase and ScienceDirect, between September 2002 and April 2018. The demographic, clinical and ophthalmology characteristics of each patient were evaluated.

**Results:** A total of 33 cases from 26 independent articles were analyzed. The mean age was  $44.97 \pm 21.40$  years (range: 6-79) and 16 (50%) of 32 cases were women. The duration of treatment with linezolid until onset of symptoms was greater than 28 days in 29 (90.6%) of 32 documented cases. The mean time of exposure to onset of symptoms was  $8.5 \pm 8.6$  months (range: 0.33-50). A total of 12 of 26 adult patients received linezolid 600 mg/24 h, starting. In 30 (90.9%) patients loss of visual acuity was documented. Linezolid was withdrawn in all cases once the diagnosis was confirmed, with clinical improvement in 31 (93.9%) cases.

**Conclusions:** Optic neuropathy is a reversible complication related to the prolonged use of linezolid and regardless of the dose. We recommend follow-up in patients with long treatments (> 28 days) and ophthalmological exploration in those with visual alterations for the early diagnosis of neuropathy and early withdrawal of linezolid.

#### Resumen

**Objetivo:** Recoger y analizar todos los casos descritos de neuropatía óptica asociada a linezolid.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática de casos mediante una búsqueda en PubMed-Medline, Embase y ScienceDirect, entre septiembre de 2002 y abril de 2018. Se evaluaron las características demográficas, clínicas y oftalmológicas de cada paciente.

**Resultados:** Se analizaron un total de 33 casos procedentes de 26 artículos independientes. La media de edad fue de  $44,97 \pm 21,40$  años (rango: 6-79) y 16 (50%) de los 32 casos fueron mujeres. La duración del tratamiento con linezolid hasta el comienzo de los síntomas fue superior a 28 días en 29 (90,6%) de los 32 casos documentados. El tiempo medio de exposición hasta el comienzo de los síntomas fue de  $8,5 \pm 8,6$  meses (rango: 0,33-50). Un total de 12 de 26 pacientes adultos recibieron linezolid 600 mg/24 h de inicio. En 30 (90,9%) pacientes se documentó pérdida de la agudeza visual. Se retiró linezolid en todos los casos una vez confirmado el diagnóstico, con mejoría clínica en 31 (93,9%) casos.

**Conclusiones:** la neuropatía óptica es una complicación reversible relacionada con el uso prolongado de linezolid e independiente de la dosis. Recomendamos realizar un seguimiento a los pacientes con tratamientos largos (> 28 días) y exploración oftalmológica en aquellos con alteraciones visuales para el diagnóstico temprano de la neuropatía y la retirada precoz de linezolid.

#### KEYWORDS

Linezolid; Multidrug resistant tuberculosis; Optic neuropathy; Oxazolidinones; Side effects.

#### PALABRAS CLAVE

Efectos adversos; Linezolid; Neuropatía óptica; Oxazolidinonas; Tuberculosis multirresistente.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Linezolid is a synthetic antibiotic within the oxazolidinone class, with activity against gram positive bacteria and mycobacteria. Its antibacterial spectrum includes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) and vancomycin-resistant *Enterococcus*<sup>1</sup>. It is approved for use in nosocomial pneumonia, community-acquired pneumonia and skin and soft tissue infection (SSTI), and it has demonstrated efficacy in the treatment of osteoarticular and prosthetic materials infections<sup>2</sup>. On the other hand, according to the classification by the World Health Organization, it belongs to Group 5 of anti-tuberculosis agents used as 2<sup>nd</sup> line in multi-drug resistant tuberculosis, caused by multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* (MDR-TB) and extensively-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB)<sup>3</sup>.

Linezolid is an antibiotic with a good safety profile, though adverse effects have been described, such as: diarrhea, vomiting, headache, anaemia, thrombocytopenia, lactic acidosis, and peripheral and optic neuropathy. In clinical practice, it has been used for complicated infections requiring prolonged treatment. However, its safety in >28-day treatments has not been systematically evaluated in controlled clinical trials. Overall, optic and peripheral neuropathies are side effects observed in prolonged treatments. Optic neuropathy is defined as a clinical syndrome characterized by blurry vision, loss of visual acuity, damage in the papillomacular bundle, presence of central or ketocentral scotoma in the range of vision, and alteration of colors<sup>4</sup>.

Linezolid acts by inhibiting the synthesis of bacterial proteins through the specific binding of the ribosomal sub-unit 50S. This blockade has almost no impact on mammal proteins, but with prolonged treatments it can interfere in the protein synthesis of mitochondria, causing its dysfunction<sup>5</sup>. The alteration of the mitochondrial oxidative metabolism in the optic nerve is the hypothesis supporting the etiology of optic neuropathy by linezolid.

Some of the outstanding causes that can originate optic neuropathy are: chemotherapy agents such as ethambutol, isoniazid, phosphodiesterase inhibitors, anti-tumor necrosis factor agents (anti-TNFs), toxic agents such as methanol and mercury, alcoholism and smoking, as well as nutritional deficiencies, such as lack of vitamin B12, thiamine, and folic acid<sup>6</sup>.

There are limited data on the frequency of optic neuropathy associated with linezolid. Cohort studies and case series described a relatively low prevalence, ranging between 1.3% and 3.3%<sup>7,9</sup>. However, in a meta-analysis conducted in 2012, it was observed that there was a 13.2% increase in prevalence<sup>10</sup>; and most recently, in 2015, an 8%<sup>11</sup>.

The objective of the present review was to collect all described cases of optic neuropathy associated with linezolid that had been published in literature, and to analyze the demographical, clinical and ophthalmological characteristics of this group of patients.

## Methods

A qualitative systematic review was conducted on cases of optic neuropathy associated with linezolid, following the guidelines established by PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). The analysis included patients from case reports or series of cases from original articles. The search was conducted using the following databases: PubMed-Medline, Embase and ScienceDirect, between September, 2002 and April, 2018. The terms of search were "linezolid" and "optic neuropathy", conducted for "All field". The search equation for Medline was: (linezolid[MeSH Terms]) AND optic neuropathy[MeSH Terms]. Titles and abstracts of the articles were used for the process of selection; articles in Spanish, English, French and German were analyzed. Figure 1 shows the flow diagram for case selection.

Demographical and clinical characteristics of each patient were collected and analyzed: age, gender, background, concomitant treatment, type of infection and bacteria involved, daily dose of linezolid and total accumulated dose, time of exposure to linezolid until the onset of symptoms and time of exposure until withdrawal, treatment for optic neuropathy and its efficacy, presence of other adverse effects attributed to linezolid, and time of follow-up since antibiotic withdrawal. Clinical ophthalmological characteristics were also collected and analyzed: presence of blurry vision, type of ocular alteration: bilateral or unilateral, presence of color alteration, visual acuity (VA), type of alteration in ocular fundus and in the range of vision.

Descriptive analysis was conducted through the SPSS program (version 20.0). Qualitative variables were expressed in percentages, and quantitative variables in mean value ( $\pm$  standard deviation).

## Results

According to the search criteria, 59 studies were obtained in total. During the selection process, 33 articles were excluded, and the analysis included 33 cases in total of optic neuropathy associated with linezolid, from 26 independent articles (Figure 1).

Table 1 shows the clinical and demographical characteristics of these 33 cases: 16 out of 32 (50%) patients were female, and two were pediatric patients. Their mean age was  $44.97 \pm 21.40$  years (range: 6-79). The duration of treatment with linezolid until the onset of symptoms was >28 days, in 29 (90.6%) out of 32 documented cases. The mean time of exposure until the onset of symptoms and the mean time of exposure until withdrawal of linezolid was  $8.5 \pm 8.6$  months (range: 0.33-50) and  $10.1 \pm 10.3$  months (range: 0.53-56) respectively. The mean time of follow-up was  $5.6 \pm 5.0$  months (range: 1-23). Fourteen (14) patients received linezolid  $\leq 600$  mg/24 h (including the two pediatric patients), eight received 600 mg/12 h and two initiated treatment at 600 mg/12 h and then were adjusted to 600 mg/24 h. In the rest of cases, the dose used was not available. The mean dose accumulated was  $201.6 \pm 222.9$  g (range: 18-1,230).

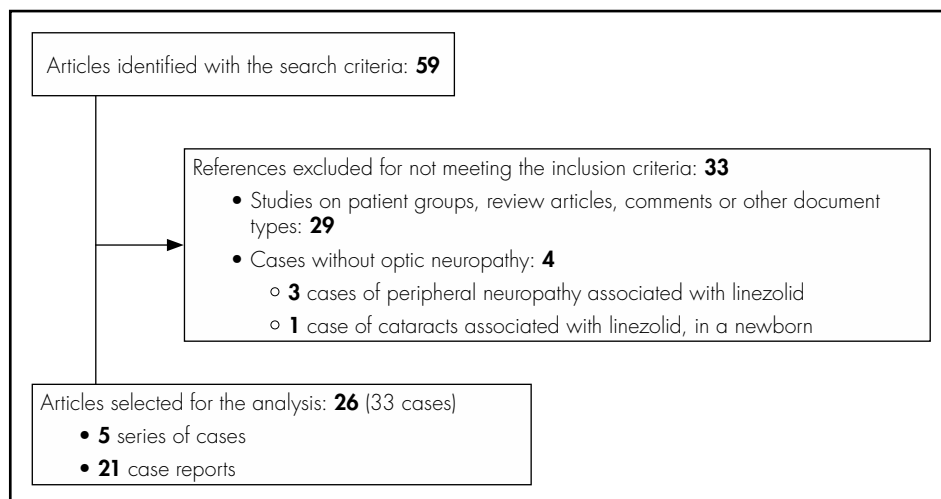


Figure 1. Flow diagram for selection of references.

**Table 1.** Demographical and clinical characteristics of the 33 cases of optic neuropathy associated with linezolid

Case/ Reference	Age/ Gender	Type of infection/Bacteria	Time of exposure until symptoms/Time of exposure until withdrawal (m)	Linezolid dose (mg)	Linezolid accumulated dose (g)
1/12	71/F	Prosthesis infection/MRSA	10.00/10.50	-	-
2/12	45/M	Prosthesis infection. Vertebral/MRSA	10.00/11.00	-	-
3/13	72/F	Prosthesis infection/MRSE	10.25/11.00	-	-
4/14	75/F	Pneumonia/ <i>Mycobacterium abscesus</i>	11.00/16.00	600/24 h	288.0
5/14	73/F	Pneumonia/MAI	8.00/11.00	600/24 h	198.0
6/15	27/F	Osteomyelitis/MRSA	5.13/6.40	-	139.5
7/16	56/M	Osteomyelitis/MRSA	50.00/56.00	600/12 h →600/24*	1,230.0
8/17	28/F	Pneumonia/MRSA	0.53/0.53	600/12 h	19.5
9/5	6/M	Osteomyelitis (mastoiditis)/MRSA	12.00/-	340	124.1
10/18	70/F	Osteomyelitis/MRSA	-	600/12 h →600/24*	-
11/19	45/M	Tuberculosis/TB-XDR	6.00/7.00	600/24 h	126.0
12/20	19/M	Tuberculosis/TB-MDR	0.33/1.00	600/24 h	18.0
13/20	40/F	Tuberculosis/TB-MDR	7.00/9.00	600/24 h	162.0
14/20	48/F	Tuberculosis/TB-MDR	6.00/7.00	600/24 h	126.0
15/21	30/M	Tuberculosis/TB-MDR	9.00/-	600/24 h	162.0
16/22	22/M	Tuberculous meningitis/TB-MDR	1.00/-	600/24 h	18.0
17/23	61/M	Tuberculosis/TB-MDR	6.00/-	-	-
18/24	49/F	Septic hip arthritis/MRSA	7.00/7.50	-	-
19/25	68/M	Tuberculosis/ <i>Mycobacterium bovis</i>	5.00/6.00	600/12 h	216.0
20/26	41/F	Tuberculosis/TB-MDR	17.00/20.00	-	-
21/27	43/F	Spread lymph-node tuberculosis/ TB-MDR	3.00/-	-	-
22/28	28/M	Tuberculosis/TB-MDR	9.00/-	600/24 h	162.0
23/29	29/F	Pneumonia/Vancomycin-resistant <i>Enterococcus</i>	0.53/0.53	600/12 h	19.5
24/30	15/M	IL-12RB1 deficiency/ <i>Mycobacterium bovis</i>	8.00/-	-	-
25/31	40/F	Wound infection, frontal lobe abscess/MRSA	6.00/6.50	600/12 h	234.0
26/31	66/M	Defibrillator infection, bacteremia/ MRSA	5.00/5.00	600/12 h	180.0
27/31	79/F	Wound infection/MRSA	10.00/10.00	600/12 h	360.0
28/32	63/F	Prosthesis infection/MRSA	4.00/4.00	600/12 h	144.0
29/33	76/-	Prosthesis infection/MRSA	6.00/6.00	600/12 h	216.0
30/34	32/M	Tuberculosis/TB-XDR	10.00/10.25	600/24 h	184.5
31/34	26/M	Tuberculosis/TB-XDR	5.00/5.33	600/24 h	96.0
32/35	7/M	Lymph-node tuberculosis/ <i>Mycobacterium nonchomogenicum</i>	6.00/7.00	10 mg/kg/12 h	-
33/36	34/M	Tuberculosis/TB-MDR	18.00/19.00	600/24 h	342.0

F: female; M: male; m=months; MAI: *Mycobacterium avium intracelulare*; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MRSE: methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*; TB-MDR: multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*; TB-XDR: extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

\*Treatment initiation at 1,200 mg/24 h and dose reduction at 600 mg/24 h.

In 30 of the 33 (90.9%) patients, VA loss was observed; 28 (93.3%) of the 30 documented cases presented bilateral VA alteration, and two presented unilateral VA alteration. 19 (82.7%) of the 23 documented cases suffered color alteration. In terms of ocular fundus examination, optic disc alterations were detected in 23 (79.3%) of the 29 cases documented. In the range of vision examination, defects were collected in 22 (95.7%) of the 23 patients documented, including: seven central scotomas, seven ketocentral scotomas, two with peripheral constrictions, and one with generalized field involvement.

Linezolid was withdrawn in all cases, once diagnosis had been confirmed, and clinical improvement was observed in 31 of the 33 (93.9%) patients. In one case there was symptom worsening, and another patient presented total and irreversible loss of vision, regardless of linezolid discontinuation. In one patient, linezolid was re-initiated with a subsequent final withdrawal, due to a rapid relapse of symptomatology.

In five patients, treatment with corticosteroids was initiated; three of them received systemic corticosteroids, one received ophthalmic topical corticosteroids, and one received both. Clinical improvement was observed in two patients with the administration of corticosteroids, once linezolid had been withdrawn, while no satisfactory clinical response was reached in the other three, but there was a worsening in neuropathy before linezolid withdrawal, and one patient even presented total and irreversible vision loss, as already mentioned.

In 17 (48.5%) cases, symptoms compatible with peripheral neuropathy were observed, while only five (14.3%) were confirmed through electrodiagnosis. Only four of 13 (30.8%) cases presented symptom recovery, one of them partial and the other slow and progressive.

Two patients suffered lactic acid elevation, and one of them presented also hepatic encephalopathy, myopathy and renal impairment. In one case, myelosuppression secondary to linezolid was described (anaemia and neutropenia).

Regarding nutritional status, one case presented vitamin B12 deficiency associated with chronic gastritis, and another one had a mild deficiency of folic acid.

On the other hand, three cases received concomitant treatment with ethambutol, two with capreomycin, seven with quinolones, two with isoniazid, and one received previous treatment with vincristine.

## Discussion

The increase in the incidence of multi-drug resistant tuberculosis in the past two decades has represented a setback for the control of the tuberculosis epidemics at world level, and forced to use second-line anti-tuberculosis drugs, such as linezolid. Treatment duration has led to an increase in adverse effects associated with prolonged exposure, such as optic neuropathy. In our review, we have collected and analyzed 33 cases in total of optic neuropathy associated with linezolid; their main infections were caused by multi-drug resistant TB, among others.

Optic neuropathy secondary to linezolid is associated with its prolonged use. In the meta-analysis by Zhang *et al.*, with 23 optic and 79 peripheral neuropathies, the duration of treatment with linezolid was >5 months<sup>11</sup>. In other study on a retrospective cohort with five optic neuropathy cases, the time of linezolid administration was >7 months in all cases, and the mean time of administration was 10 months<sup>37</sup>. According to the results mentioned, in our study the mean treatment duration was 10 months. On the other hand, it is worth highlighting the presence of three cases of optic neuropathy associated with short treatments <28 days<sup>17,20,29</sup>.

## Bibliography

1. Stalker DJ, Jungbluth GL. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:1129-40.
2. Rao N, Hamilton CW. Efficacy and safety of linezolid for Gram-positive orthopedic infections: a prospective case series. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2007;59:173-9.
3. Schechter GF, Scott C, True L, Raftery A, Flood J, Mase S. Linezolid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis.* 2010;50:49-55.
4. Glaser JS. Nutritional and toxic optic neuropathies. In: Glaser JS, ed. *Neuro-Ophthalmology*. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1999. p. 181-6.

The dose  $\leq 600$  mg/24 h vs.  $\geq 600$  mg/24 h, in the meta-analysis by Sotgiu *et al.*, reduced the frequency of optic neuropathy and other adverse effects, without compromising efficacy in patients with multi-drug resistant tuberculosis<sup>9</sup>. Subsequently, in the previously discussed meta-analysis by Zhang, the dosing  $\leq 600$  mg/24 h did not show a reduction in optic neuropathy in this type of patients<sup>11</sup>. In our study, we found up to 12 cases of adult patients with a 600 mg/24 h initial dose, who experienced optic neuropathy regardless of the reduced dose, which shows the need for ophthalmological follow-up and monitoring for all patients with prolonged treatments, regardless of the dose used.

Optic neuropathy associated with linezolid is a reversible process in most cases, and there is symptom improvement once the antibiotic has been withdrawn. In our review, only one case suffered worsening regardless of linezolid withdrawal<sup>20</sup>, and another case suffered a total loss of vision<sup>17</sup>. On the other hand, peripheral neuropathy is usually an irreversible process, where no clinical benefit is observed regardless of antibiotic withdrawal<sup>38</sup>. Only four cases compatible with peripheral neuropathy experienced improvement in our study<sup>21,25,28,30</sup>.

The efficacy of corticosteroid treatment is a controversial matter. In their study, Mehta *et al.* observed clinical improvement, both in patients treated with corticosteroids and in those not treated<sup>37</sup>. In our review, corticosteroid administration was beneficial in two cases<sup>2,13</sup>, while three experienced a worsening in their neuropathy<sup>15,17,35</sup>. Therefore, more studies are necessary, on a wider population, in order to reach final conclusions about the benefit of corticosteroids.

Finally, it is worth highlighting the low incidence of myelotoxicity (anemia and thrombocytopenia) associated with linezolid in our series, with only one patient documented. This can be explained by a difference in mechanism, regarding mitochondrial inhibition in optic neuropathy.

Our review presents some limitations. Firstly, there is a small sample size, and we have evaluated cases from articles with potential publication bias. Secondly, the level of detail provided in each case was not homogeneous and, therefore, was subject to a certain level of data interpretation. Regardless of limitations, we believe that this review will provide useful information.

In conclusion, optic neuropathy is a complication associated with the prolonged use of linezolid, regardless of the dose received, and reversible in most cases. The increasing use of linezolid in regimens for treatment of multi-drug resistant tuberculosis and complicated infections caused by resistant gram positive bacteria, has led to an increase in the incidence of optic neuropathy associated with the prolonged use of linezolid. Therefore, it is important to conduct multidisciplinary follow-up for patients on long treatment regimens > 28 days, particularly in those with visual alterations. It would be convenient to conduct an exhaustive ophthalmological examination (to evaluate visual acuity, range of vision, color vision, and ocular fundus) in order to be able to conduct an early diagnosis of optic neuropathy, and therefore an early withdrawal of linezolid.

## Funding

No funding.

## Conflict of interests

No conflict of interests.

9. Hughes J, Isaakidis P, Andries A, Mansoor H, Cox V, Meintjes G, *et al*. Linezolid for multidrug-resistant tuberculosis in HIV-infected and uninfected patients. *Eur Respir J*. 2015;46(1):271-4.
10. Satgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Alffenaar JWC, Anger HA, Caminero JA, *et al*. Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: Systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1430-42.
11. Zhang X, Falagas ME, Vardakas KZ, Wang R, Qin R, Wang J, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of therapy with linezolid containing regimens in the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Thorac Dis*. 2015;7(4):603-15.
12. Lee E, Burger S, Shah J, Melton C, Mullen M, Warren F, *et al*. Linezolid-associated toxic optic neuropathy: a report of 2 cases. *Clin Infect Dis*. 2003;37:1389-91.
13. Frippiat F, Bergiers C, Michel C, Dujardin JP, Derue G. Severe bilateral optic neuritis associated with prolonged linezolid therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2004;53(6):1114-5.
14. McKinley S, Foroosan R. Optic Neuropathy Associated with Linezolid Treatment. *J Neuroophthalmol*. 2005;25:18-21.
15. Saijo T, Hayashi K, Yamada H, Wakakura M. Linezolid-induced optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(6):1114-6.
16. Kulkarni K, Del Priore LV. Linezolid induced toxic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(12):1664-5.
17. Azamfirei L, Copotoiu SM, Branzaniuc K, Szederjesi J, Copotoiu R, Berteanu C. Complete blindness after optic neuropathy induced by short-term linezolid treatment in a patient suffering from muscle dystrophy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 [accessed 5/3/2018];16(4):402-4. Available at: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1320>
18. Kiuchi K, Miyashiro M, Kitagawa C, Wada S. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with ocular sarcoidosis. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53(4):420-4.
19. Karuppannasamy D, Raghuram A, Sundar D. Linezolid-induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62:497-500.
20. Khadilkar SV, Yadav RS, Rajan S. Linezolid Optic Neuropathy: Be Careful and Quick. *J Assoc Physicians India*. 2013;61(11):866-7.
21. Chaitali P, Suresh R. Comment on linezolid induced optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:75-6.
22. Agrawal R, Addison P, Saihan Z, Pefkianaki M, Pavesio C. Optic neuropathy secondary to linezolid for multidrug-resistant mycobacterial spinal tuberculosis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2015;23(1):90-2.
23. Park DH, Park TK, Ohn YH, Park JS, Chang JH. Linezolid induced retinopathy. *Doc Ophthalmol*. 2015;131(3):237-44.
24. Ishii N, Kinouchi R, Inoue M, Yoshida A. Linezolid-induced optic neuropathy with a rare pathological change in the inner retina. *Int Ophthalmol*. 2016;36(6):761-6.
25. Hernández Prats C, Linares Tello F, Climent Grana E, Fernández Aracil C. Peripheral and optic neuropathy associated to linezolid in multidrug resistant *Mycobacterium bovis* infection. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:797-8.
26. Han J, Lee K, Rhiu S, Lee JB, Han SH. Linezolid-associated optic neuropathy in a patient with drug-resistant tuberculosis. *J Neuroophthalmol*. 2013;33:316-8.
27. Eisenack J, Landau K, Wildberger H, Knecht P. Linezolid-associated optic neuropathy. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2012;229:433-4.
28. Xerri O, Lemaire B, Nasser G, Rousseau-Huvev B, Labetoulle M, Rousseau A. Neuropathie optique toxique grave liée au linézolide. *J Fr Ophtalmol*. 2015;38(3):55-8.
29. Joshi L, Taylor SRJ, Large O, Yacoub S, Lightman S. A Case of Optic Neuropathy after Short-Term Linezolid Use in a Patient with Acute Lymphocytic Leukemia. *Clin Infect Dis [Internet]*. 2009 [accessed 5/3/2018];48(7):73-4. Available at: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/597298>
30. Rosenzweig SD, Yancoski J, Bernasconi A, Krasovec S, Marciano BE, Casimir L, *et al*. Thirteen years of culture-positive *M. bovis*-BCG infection in an IL-12Rβ1 deficient patient: Treatment and outcome. *J Infect*. 2006;52(3):10-3.
31. Rucker JC, Hamilton SR, Bardenstein D, Isada CM, Lee MS. Linezolid associated toxic optic neuropathy. *Neurology*. 2006;66:595-8.
32. De Vriese A, Coster R, Smet J, Seneca S, Lowering A, Van Haute LL *et al*. Linezolid-Induced Inhibition of Mitochondrial Protein Synthesis. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1111-7.
33. Corallo C, Paull A. Linezolid-induced neuropathy. *Med J Aust*. 2002;177:332.
34. Srivastava A, Kshetrimayum S, Gupta SK, Kant S. Linezolid-induced optic neuropathy in XDR pulmonary TB: A case series. *Indian J Tuberc [Internet]*. 2017 [accessed 5/3/2018];64(2):129-33. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijtb.2016.11.010>
35. González Saldaña N, Galvis Trujillo DM, Borbolla Pertierra AM, Mondragón Pineda AI, Juárez Olguín H. Linezolid-associated optic neuropathy in a pediatric patient with *Mycobacterium nonchromogenicum*: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Dec;96(50):e9200.
36. Kreps EO, Brown L, Rennie IG. Clinical recovery in linezolid-induced optic nerve toxicity. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(4):341-2.
37. Mehta S, Das M, Laxmeshwar C, Jonckheere S, Thi SS, Isaakidis P. Linezolid-associated optic neuropathy in drug-resistant tuberculosis patients in Mumbai, India. *PLoS One [Internet]*. 2016 [accessed 5/3/2018];11(9):1-12. Available at: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0162138>
38. Bressler AM, Zimmer SM, Gilmore JL, Somani J. Peripheral neuropathy associated with prolonged use of linezolid. *Lancet Infect Dis*. 2004;4(8):528-31.



## REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

## Enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina: una revisión estructurada

### Teaching of pharmaceutical care in Latin America: a structured review

Pedro Amariles, Edwin J. Osorio-Bedoya, Diana Cardona

Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica. Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, Universidad de Antioquia, Medellín. Colombia.

## Autor para correspondencia

Pedro Amariles Muñoz  
Universidad de Antioquia, AA 1226,  
Medellín-Colombia.Correo electrónico:  
pedro.amariles@udea.edu.coRecibido el 16 de noviembre de 2018;  
aceptado el 2 de enero de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11193

## Cómo citar este trabajo

- : Amariles P, Osorio-Bedoya EJ, Cardona D. Enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina: una revisión estructurada.
- : Farm Hosp. 2019;43(2):66-73.

## Resumen

**Objetivo:** Sistematizar la información disponible sobre la enseñanza de la atención farmacéutica, a nivel de pregrado y posgrado, en Latinoamérica, incluyendo situación actual, perspectivas/desafíos y recomendaciones.

**Método:** Revisión estructurada de trabajos relacionados con la enseñanza de la atención farmacéutica en Latinoamérica, en PubMed, Scopus, Scielo y Google Scholar; sin límites de tiempo. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en internet de los planes de estudio de los diferentes programas de farmacia en esta región y el estado de acreditación de los mismos.

**Resultados:** Se identificaron 36 publicaciones sobre la enseñanza de la atención farmacéutica. Además, se obtuvo información de 146 planes de estudio de farmacia, con predominio de metodologías de enseñanza activas, al igual que 25 posgrados en el área asistencial. El porcentaje de acreditación fue del 31,8% y del 37,7% para programas de pregrado y posgrado, respectivamente. Brasil se destacó por el uso de la simulación, las tecnologías de la información y las comunicaciones, al igual que por la educación semipresencial; mientras que Colombia se resaltó por la incorporación de prácticas tempranas a nivel asistencial.

**Conclusiones:** La información disponible en publicaciones y planes de estudio muestra un interés creciente en la enseñanza de la atención farmacéutica en Latinoamérica. Sin embargo, se requiere que las universidades realicen un trabajo integrado con las instituciones de salud, orientado a acreditar sus servicios para la docencia. Asimismo, es necesario armonizar conceptos y prácticas tempranas que ayuden a optimizar la enseñanza y propiciar la divulgación de los resultados obtenidos.

## Abstract

**Objective:** To systematize the information available on the teaching of pharmaceutical care, at the undergraduate and postgraduate level, in Latin America describing the current situation, perspectives, challenges, and recommendations.

**Method:** A structured review of works related to the teaching of pharmaceutical care in Latin America was made in PubMed, Scopus, Scielo, and Google Scholar, without time limit. Additionally, an internet search of study plans of the different pharmacy programs in this region and the accreditation status was performed.

**Results:** Thirty-six publications on the teaching of pharmaceutical care were identified. In addition, information from 146 pharmacy study plans with predominance of the active teaching methodology; so 25 postgraduate studies in the healthcare area was obtained. The percentage of accredited programs was 31.8% and 37.7% for graduate and postgraduate programs, respectively. Brazil was recognized by the use of simulation, information, and communication technologies, and addition by frequency of the blended education; while Colombia by the incorporation of early practices at the healthcare level.

**Conclusions:** The information available in publications and study plans demonstrates a growing interest in the teaching of pharmaceutical care in Latin America. However, it is necessary that universities perform integrated work with health institutions, in pro to get the accreditation of their services for teaching. Likewise, harmonize concepts and early practices that help to optimize teaching and promote the results divulgation obtained.

## PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Enseñanza; Farmacia clínica;  
Farmacia comunitaria; Farmacia hospitalaria; Plan de estudios.

## KEYWORDS

Clinical pharmacy; Community pharmacy; Curricular network;  
Curriculum; Hospital pharmacy; Pharmaceutical care; Teaching.

Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introducción

La atención farmacéutica (AF) se consolidó en los años 90 en los Estados Unidos y se extendió rápidamente de manera global, como práctica significativa y opción de desempeño laboral para los farmacéuticos en el mundo<sup>1</sup>. La esencia de esta disciplina es mejorar el proceso de uso de medicamentos y, con ello, los resultados en salud, incluida la calidad de vida de los pacientes. Esto implica un cambio de enfoque de la profesión farmacéutica, evolucionando de su orientación al producto (dispensación de medicamentos) hacia el paciente. Este cambio requiere que los planes de estudio de los programas de farmacia se ajusten, buscando que el farmacéutico adquiera las competencias requeridas para cumplir de forma efectiva con este nuevo enfoque<sup>2</sup>. Generalmente, este cambio se ha presentado de manera paulatina, pero con limitaciones prácticas y de estructura. Adicionalmente, la coexistencia de términos relacionados con la AF (como farmacia clínica, farmacia hospitalaria y seguimiento farmacoterapéutico) puede dificultar el desarrollo e implantación de la AF. Por ello, diferentes autores y organizaciones profesionales han buscado superar esta limitación<sup>3-5</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) han publicado guías relacionadas con el ejercicio profesional farmacéutico y su implicación en la educación farmacéutica, entre las que se destacan: 1) *El desarrollo de la práctica de farmacia: centrada en la atención del paciente*, con la que se pretende orientar a los formadores de farmacéuticos en el ejercicio profesional y destacar la necesidad de la formación continua como estrategia de actualización<sup>6</sup>; además, este documento define y presenta una comprensión global del significado y desarrollo de la AF en todos sus niveles<sup>6</sup>. 2) *Joint FIP/WHO GPP: Standards for Quality of Pharmacy Services*, en la cual se presenta un conjunto sobre buenas prácticas de farmacia, incluyendo, entre otros aspectos, la definición de buenas prácticas en farmacia, los requisitos para llevar a cabo una buena práctica profesional y las normas requeridas para su desarrollo<sup>7</sup>.

En la actualidad, numerosas publicaciones científicas de países de Europa, Estados Unidos e incluso algunas de Latinoamérica presentan resultados clínicos, económicos y humanísticos relacionados con la AF. Además, en Latinoamérica la realización de congresos de farmacia hospitalaria<sup>8</sup> o de AF ha sido una de las estrategias utilizadas para fortalecer la práctica de la AF. En ellos se han presentado y discutido conceptos teóricos y experiencias prácticas relacionadas con la investigación y resultados en salud, atribuidos a la incorporación de la AF en los sistemas de salud en Latinoamérica<sup>9-12</sup>.

Con respecto a la enseñanza en AF, se destacan las siguientes contribuciones: 1) Jornada-Taller "La Atención Farmacéutica en Farmacia comunitaria" (2013) y la Jornada-Taller "La Atención Farmacéutica en la Universidad" (2014), en las que se "inició un trabajo colaborativo y se generaron los cimientos de una relación más estrecha y eficaz entre la Universidad y la Profesión en lo que a las necesidades formativas de los graduados en Farmacia se refiere". 2) Tercera Jornada-Taller de Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC) y la Universidad en el año 2016 "La enseñanza de la Atención Farmacéutica en la Universidad. Hacia una disciplina de Farmacia Asistencial". Estas aportaciones han buscado definir "los objetivos de aprendizaje y los contenidos mínimos para que el alumno adquiera una serie de competencias específicas en los servicios de AF"<sup>13</sup>.

En este contexto, aunque existe información relacionada con la enseñanza de la AF en Latinoamérica, se requiere una publicación que integre y articule información disponible sobre la formación en AF. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue sistematizar la información disponible sobre la enseñanza de la AF en Latinoamérica, a nivel de pregrado y posgrado, incluyendo la situación actual, sus perspectivas, desafíos y recomendaciones.

## Métodos

Se realizó una revisión estructurada en las siguientes bases de datos: PubMed, Scopus, Scielo y Google Scholar, buscando identificar todos los artículos, originales o revisiones relacionados con la enseñanza de la AF en Latinoamérica. La estrategia de búsqueda incluyó los términos: *pharmaceutical care*, atención farmacéutica, *teaching*, enseñanza y Lati-

noamérica. Los criterios de inclusión fueron: artículos con resultados relacionados directamente con el objetivo de la revisión, publicados en inglés, español o portugués, con acceso a texto completo y sin límite de fecha de publicación. Para la identificación de los artículos, se verificó que los términos buscados se encontraran en el título o el resumen. La revisión de los artículos se realizó de forma independiente por dos de los autores de la revisión. Las discordancias se resolvieron por consenso entre los autores. Además, se incluyeron referencias en los artículos seleccionados, consideradas como relevantes para la revisión.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda de los planes de estudio de pregrado y posgrado en AF de farmacia, en las diferentes facultades que lo ofrecen en América Latina. Para ello, se utilizó únicamente la información disponible para consulta en los diferentes sitios web. De los planes de estudio revisados, se analizaron las materias relacionadas con servicios asistenciales como farmacia comunitaria, atención farmacéutica, farmacia clínica, farmacia hospitalaria, farmacovigilancia y dispensación.

## Resultados

De 355 artículos identificados, 36 cumplieron con el objetivo de la revisión (Figura 1) y, por tanto, estaban relacionados con la enseñanza de la AF en países latinoamericanos, provenientes de Brasil (12), Cuba (8), Colombia (4), Costa Rica (3), México (3), Perú (2), Argentina (1), Chile (1), Guatemala (1) y Uruguay (1). En la búsqueda no se encontraron publicaciones de Bolivia, Ecuador, Honduras, Nicaragua, Panamá, Paraguay, República Dominicana o Venezuela. En la tabla 1 se describen los objetos de estudio de las publicaciones encontradas en cada país.

## Situación actual de la enseñanza de la atención farmacéutica en Latinoamérica

Un grupo de trabajo de la Organización Panamericana de la Salud recomendó en 1998 un Plan Básico de Educación Farmacéutica, que incorporó<sup>49</sup>:

- Asignaturas de farmacia comunitaria, farmacia hospitalaria, industria farmacéutica, docencia e investigación como áreas de prácticas farmacéuticas comunes.
- Utilización de una metodología de enseñanza en la que el estudiante sea el eje central del proceso enseñanza-aprendizaje; al igual que la incorporación de actividades que desarrollen el pensamiento crítico, favorezcan la solución de problemas, el trabajo en equipo, las habilidades de comunicación y de liderazgo, la integración de conocimientos y el uso de las tecnologías de la información y las comunicaciones.
- Capacitación permanente de los docentes.

Aunque sin ser estrictamente de AF, se identifican desarrollos en farmacia hospitalaria, asociados a programas de residencias en **Argentina, Brasil y Perú**. Sin embargo, sólo en **Brasil y Argentina** se identificó una trayectoria notoria en educación formal en esta especialidad<sup>26</sup>.

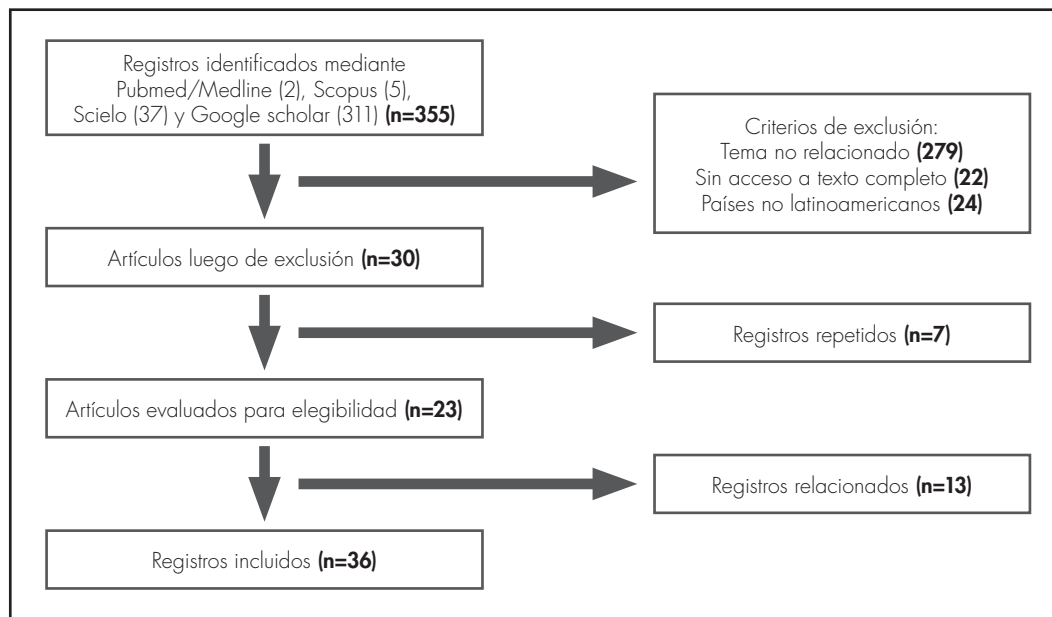
Por su parte, la Facultad de Farmacia de la Universidad de **Chile**, desde 1998 ha realizado cambios en los cursos de farmacia clínica, orientándolos hacia la filosofía de la AF, siendo una de las primeras señales del enfoque chileno a la enseñanza de la AF<sup>26</sup>.

En **Cuba**, el proceso de implementación de la AF surgió de una investigación que buscó dar respuesta a la necesidad de fortalecer la formación del farmacéutico para su desempeño en el equipo de salud<sup>35</sup>. Aunque se registró que los planes de estudios de farmacia en las universidades de Cuba incluyen nuevos conocimientos y habilidades requeridas para la AF, esta información no se encontró disponible en la web.

En **Costa Rica**, la AF es el eje transversal del plan de estudios de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica; además, el paciente es el centro y en él convergen todos los conocimientos, actitudes, aptitudes y destrezas que se pretenden generar en el estudiante. Estos cambios curriculares procuran formar mejores farmacéuticos, acordes con las necesidades de la sociedad actual<sup>31</sup>.

En **México** se identificaron cambios en las áreas del ejercicio profesional del farmacéutico, principalmente farmacia comunitaria y hospitalaria, al igual que la inclusión del concepto de AF<sup>43</sup>. Desde entonces, las facultades de farmacia han buscado reformar sus planes de estudio, incluyendo una metodología de enseñanza más práctica y orientando el aprendizaje hacia la resolución de problemas y el desarrollo de ha-





**Figura 1.** Flujograma de la búsqueda, identificación y selección de los trabajos incluidos en la revisión.

bilidades de comunicación, liderazgo y responsabilidad en la toma de decisiones sobre la terapia y el cuidado del paciente<sup>43</sup>.

En **Perú** se han identificado diferentes barreras para la implementación de la AF en establecimientos farmacéuticos. En esencia, se reportan limitaciones en: 1) investigaciones diseñadas para determinar las brechas educativas entre las universidades; 2) número de cursos enfocados en las actividades de AF; 3) porcentaje de actividades prácticas con pacientes; 4) capacitación específica para brindar AF en pregrado y posgrado, y 5) en el registro de evidencias del beneficio a los pacientes<sup>47</sup>.

En **Uruguay**, en la Universidad de la República, en el año 2000 se incorporó la asignatura electiva de AF en el plan de estudios del programa de Química Farmacéutica. Además, adoptó un método de enseñanza activo para la enseñanza de AF que ha permitido a los estudiantes desarrollar habilidades prácticas.

En **Colombia**, se destacó el cambio curricular del programa de Química Farmacéutica de la Universidad de Antioquia en 1987, en el que se incorporó la AF como una asignatura nueva y la Farmacia Clínica como obligatoria<sup>50</sup>. Posteriormente, entre 1998 y 2000 se creó la Especialización en AF, y desde el año 2000 el Grupo de investigación de Promoción y Prevención Farmacéutica ha generado evidencia del fortalecimiento y desarrollo de la AF en el país<sup>50</sup>. Por su parte, en el año 2015 el observatorio laboral de la profesión de Química Farmacéutica reportó que los programas de Farmacia del país han realizado reformas curriculares, que incluyen un incremento de asignaturas en el área asistencial, abarcando conceptos de AF, farmacia clínica y dispensación, entre otros<sup>29</sup>.

## Planes de estudio o mallas curriculares

Se recopiló información de los planes de estudio de 146 universidades que ofrecen programas de farmacia en 18 países latinoamericanos; de estos, 55 (37,7%) programas se encuentran acreditados y los títulos otorgados son: Farmacéutico, Químico Farmacéutico, Licenciado en Farmacia, Licenciado en Química Farmacéutica, Químico Farmacéutico Biólogo, Bioquímico, Químico Farmacobiólogo, Químico Farmacéutico Biotecnólogo, Químico Farmacéutico Industrial, Bioquímico y Farmacéutico. En la figura 2 se presenta el número de programas de Farmacia por país con acceso a su sitio web y a los planes de estudio en línea.

En **Brasil**, se tuvo acceso a 44 planes de estudio de igual número de universidades. De forma global, se destacó la creación del Sistema Único de Salud (SUS) en 1988, lo que generó, desde el 2002, la necesidad de una reorganización del currículo del curso de Farmacia, orientado a formar un profesional farmacéutico con capacidad de prestar el servicio de AF en el sistema de salud<sup>51</sup>. En concordancia, el 100% de las universidades incluye la enseñanza de AF, el 75,0% de farmacia clínica y el 88,7%

de farmacia hospitalaria. Por su parte, la acreditación de los programas de farmacia se evidenció en el 29,5% de las universidades de este país.

En **Argentina**, acorde con la información disponible de los planes de estudio de 16 universidades, el 37,5% incluyó la enseñanza de AF y el 81,3% de farmacia clínica. Sin embargo, en el microcurrículo de algunas de las asignaturas de farmacia clínica se incluyen temas como farmacia y terapéutica, seguimiento de pacientes y farmacovigilancia, los cuales están relacionados con farmacia asistencial. La acreditación sólo se referenció en el 31,2% de los programas de Farmacia.

En **México**, en 15 universidades no se encontró evidencia de enseñanza de AF en pregrado; sin embargo, cinco (33,3%) planes de estudio incluían enseñanza de farmacia hospitalaria. Además, tres universidades ofrecían posgrados asistenciales, entre ellos una especialización en Medicina Farmacéutica del Instituto Politécnico Nacional; una maestría en Ciencias Farmacéuticas, con línea en Atención y Servicios Farmacéuticos, de la Universidad Autónoma Metropolitana de Xochimilco, y otra en Farmacia Clínica de la Universidad Veracruzana. Se identificó la acreditación de los programas de farmacia en un 78,6%.

En **Chile**, acorde con los planes de estudio de 10 universidades, el 60% incluyó la AF como una asignatura, el 80% la farmacia comunitaria y el 100% la farmacia asistencial y la farmacia clínica. Además, el 90% cuenta con sus programas de farmacia acreditados.

En **Colombia**, de las nueve universidades que ofrecen el programa de farmacia, sólo un programa (11,1%) incluyó una asignatura específica de AF. Sin embargo, la enseñanza de la AF forma parte de los contenidos de las asignaturas como farmacia clínica y farmacia hospitalaria. En este sentido, el 55% incluyó farmacia asistencial y el 45% farmacia clínica. Además, el programa de la Universidad de Antioquia incluye prácticas académicas tempranas en comunidad (nivel 3: segundo año), prácticas académicas en servicios y establecimientos farmacéuticos (nivel 5: tercer año), prácticas académicas en el sector productivo (nivel 6: tercer año), prácticas en Farmacia Clínica (nivel 9: quinto año) y práctica académica final (nivel 10: quinto año, bien sea en el sector industrial o asistencial). En Colombia, el 66,7% de las universidades tenían el programa acreditado.

En **Costa Rica**, de los cuatro programas revisados, el 75% incluyó en su plan de estudios las asignaturas de farmacia comunitaria, farmacia asistencial y farmacia clínica; pero solo en una se especifica la enseñanza de AF. De los cuatro programas, tres tienen acreditación de alta calidad.

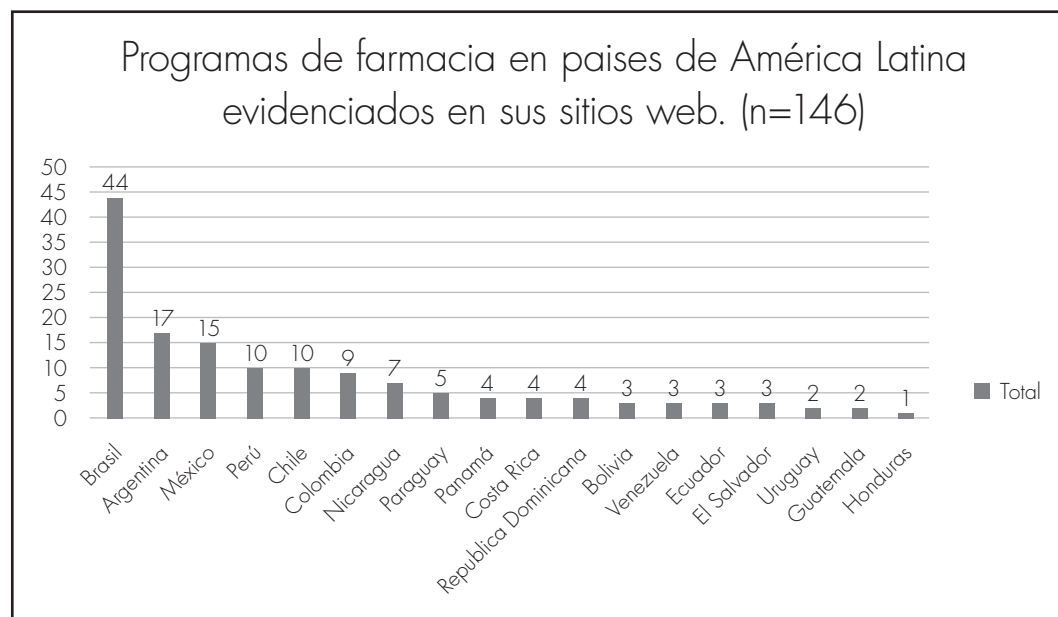
En **Paraguay**, de los cinco programas de farmacia encontrados, dos (40%) incluyen la AF como asignatura y dos cuentan con acreditación.

En **Cuba** no se encontraron planes curriculares disponibles en los sitios web de sus universidades. Sin embargo, Alina Martínez afirma que todos

**Tabla 1.** Objetos de estudio en investigaciones acerca de la enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina

<b>País</b>	<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Principales reflexiones</b>
<b>Argentina</b>	Rousseau M <sup>8</sup>	2017	Armonización en los programas universitarios de la carrera de farmacia y escasa la formación de posgrado.
<b>Brasil</b>	Lyra D, et al. <sup>14</sup>	2000	Estructuración de la enseñanza de farmacia en Brasil para formar profesionales aptos en AF para la sociedad brasileña.
	Rosignoli P, et al. <sup>15</sup>	2004	Evidenciar la puesta en práctica de un nuevo currículo para la formación del farmacéutico generalista.
	Novaes M <sup>16</sup>	2006	En Brasil, el farmacéutico es un profesional imprescindible en el hospital.
	Carpes A, et al. <sup>17</sup>	2009	Reorientación en la formación del farmacéutico en Brasil.
	Ricetto M, et al. <sup>18</sup>	2010	Importancia de la simulación en la enseñanza de la AF.
	Galato D, et al. <sup>19</sup>	2011	Análisis de las dificultades encontradas en la formación teórica y práctica en AF.
	Limberger J <sup>20</sup>	2013	Incorporación de los métodos activos de enseñanza-aprendizaje en AF en el Centro Universitario Franciscano.
	Czepula A <sup>21</sup>	2015	Implementación de metodología activa, en educación semipresencial, en el proceso enseñanza-aprendizaje aplicado a los alumnos de las disciplinas de AF I y II.
	Mesquita A <sup>22</sup>	2015	Descripción de metodologías de aprendizaje activo en la enseñanza de la AF.
	Menéndez E, et al. <sup>23</sup>	2015	El uso de pacientes virtuales en el desarrollo de habilidades requeridas para la práctica de la AF.
	Deuschle V, et al. <sup>24</sup>	2015	Una revisión sobre los principales aspectos relacionados con la actual enseñanza de farmacia en Brasil.
Monteguti BR, et al. <sup>25</sup>	2016	Apropiación de las directrices curriculares nacionales para el programa de farmacia.	
<b>Chile</b>	Ruiz I, et al. <sup>26</sup>	2002	Experiencias prácticas de AF de acuerdo con el plan de estudios de farmacia.
<b>Colombia</b>	Salazar A, et al. <sup>27</sup>	2012	Formación de farmacéuticos en AF mediante reformas curriculares de los programas de pregrado y posgrado.
	Tobón F, et al. <sup>28</sup>	2013	Experiencias pedagógicas que promueven ciertas actitudes y habilidades para la AF integral.
	Bertel A <sup>29</sup>	2015	Reformas curriculares en programas de farmacia en Colombia, con clara tendencia asistencial.
	Ceballos J, et al. <sup>30</sup>	2017	Programas de educación continuada para fortalecer competencias en mejorar los servicios de AF.
<b>Costa Rica</b>	Baltodano B <sup>31</sup>	2006	Transformaciones en el plan de estudio de la Facultad de farmacia de la Universidad de Costa Rica.
	Aguiar T, et al. <sup>32</sup>	2008	Percepción de los estudiantes de farmacia de la Universidad de Costa Rica frente a la formación en AF.
	Arias F, et al. <sup>33</sup>	2013	Educación continuada en tutores clínicos que reciben estudiantes de la carrera de licenciatura en farmacia.
<b>Cuba</b>	Martínez A <sup>34</sup>	2009	Actitudes de los estudiantes de farmacia hacia la AF, después de su introducción en el currículo.
	Martínez-Sánchez A <sup>35</sup>	2010	Experiencia cubana en el proceso de implementación de la AF en la enseñanza de farmacia.
	Martínez A, et al. <sup>36</sup>	2010	Estado actual de la educación farmacéutica en Cuba introduciendo el concepto de AF.
	Martínez A <sup>37</sup>	2011	Inclusión de la farmacia social en los planes de estudio en farmacia, en la que se incluyen: farmacia comunitaria y hospitalaria, y práctica de AF.
	Dupotey N, et al. <sup>38</sup>	2012	Influencia de factores profesionales y psicosociales en la práctica de la AF.
	Martínez A, et al. <sup>39</sup>	2012	A pesar de los esfuerzos realizados para generalizar la práctica de la AF, está lejos de estar estandarizada y aún no es aceptada por los farmacéuticos.
	Gómez A, et al. <sup>40</sup>	2012	Planes de estudio con un enfoque más marcado en la enseñanza de las habilidades de atención al paciente.
Martínez A, et al. <sup>41</sup>	2016	Tendencias educativas a fin de ejercer en los farmacéuticos una cultura de excelencia en la AF.	
<b>Guatemala</b>	Palacios H <sup>42</sup>	2014	Importancia de la práctica de farmacia hospitalaria en estudiantes de Química Farmacéutica de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
<b>México</b>	Quirino C, et al. <sup>43</sup>	2000	Modelo de enseñanza-aprendizaje basado en problemas, incluido en el plan de estudios de la licenciatura en farmacia (incluyendo AF).
	Quirino C, et al. <sup>44</sup>	2003	Las facultades de farmacia deben asumir nuevos retos: manejo de las tecnologías de la información y comunicación, y preparar a los docentes en didáctica y diseño de situaciones de aprendizaje.
	Fernández R, et al. <sup>45</sup>	2015	Necesidades en enseñanza en las universidades y programas académicos de farmacia en México, que pueden ser aplicables a Latinoamérica.
<b>Perú</b>	Álvarez-Risco A, et al. <sup>46</sup>	2007	Desarrollo actual y posible futuro de las actividades de AF e investigación en entornos de atención médica en Perú.
	Álvarez-Risco A, et al. <sup>47</sup>	2016	Barreras que impiden realizar AF en Perú.
<b>Uruguay</b>	Vázquez M, et al. <sup>48</sup>	2014	Experiencia de la interacción de estudiantes de farmacia en la práctica de AF.

AF: atención farmacéutica.



**Figura 2.** Programas de Farmacia en países latinoamericanos con acceso a sus sitios web.

los programas de Farmacia están acreditados por el Consejo Cubano para la Acreditación de la Educación Superior (CCAES), el organismo responsable de desarrollar y evaluar los estándares educativos<sup>37</sup>.

De otro lado, los países en los que no se encontró evidencia de acreditación del programa de farmacia, en los sitios web, fueron:

- **Nicaragua:** con siete planes de estudio, los cuales cuentan con asignaturas como farmacia hospitalaria, pero no AF, y sólo el 71,5%, farmacia comunitaria.
- **Panamá:** con cuatro universidades que ofrecen el programa de farmacia; el 75% incluyó AF y el 100% farmacia hospitalaria.
- **República Dominicana:** con cuatro planes de estudio de farmacia, solo el 25% incluyó la asignatura de AF, pero los cuatro incluyen farmacia asistencial, farmacia clínica y farmacia comunitaria.

## Metodologías de la enseñanza de la atención farmacéutica

Se identificaron evidencias de la utilización de métodos de enseñanza-aprendizaje activos en universidades de Brasil<sup>17,20,22,25</sup>, Costa Rica<sup>32</sup> y México<sup>43</sup>. Las metodologías activas fomentan los procesos crítico-reflexivos, con participación y compromiso de los estudiantes con su aprendizaje. En el caso específico de México, en la Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco se identificó la utilización de un modelo basado en objetos de transformación o enseñanza modular<sup>43</sup>. En Brasil, el Centro Universitario Franciscano reportó la utilización del estudio de casos con problemas de salud, farmacoterapia y problemas relacionados con medicamentos. En este sentido, se destacó la formación de estudiantes capaces de intervenir y construir su propio futuro con responsabilidad y compromiso con una formación humanística y general<sup>20</sup>. Adicionalmente, una tesis doctoral sobre el uso de metodologías activas en la enseñanza de AF demostró una mejora significativa en el desempeño de los estudiantes en la percepción de sus competencias para la práctica de la AF, asociada a satisfacción con la disciplina<sup>22</sup>.

Brasil fue el país latinoamericano que más evidenció la utilización de la estrategia de simulación en la enseñanza de AF. Desde el año 2002, en este país se implementó la metodología del examen clínico objetivo estructurado, orientado a evaluar las capacidades clínicas de los estudiantes. Dicha estrategia tiene tres etapas: a) preparación del lugar y de los casos, b) simulación, y c) evaluación. Este sistema de enseñanza posibilita al estudiante mejorar sus habilidades y actitudes en la prestación de la AF<sup>19</sup>. Adicionalmente, se ha implementado el uso del sistema Pharma VP, herramienta que permite simular casos clínicos y visitas al paciente de forma remota. Los autores consideraron que la herramienta de paciente virtual

contribuyó al desarrollo de las habilidades requeridas para la práctica de la AF, pero que debe usarse como técnica complementaria<sup>23</sup>. En otros países latinoamericanos no se identificaron publicaciones de la utilización de la simulación como estrategia para la enseñanza de la AF. Por su parte, la formación semipresencial, con resultados positivos en la enseñanza de la AF, fue otro hallazgo destacado en Brasil. Por ejemplo, el programa de Farmacia de la Universidad Federal de Paraná mostró el efecto de esta forma de enseñanza en la generación en los estudiantes<sup>21</sup> de sentido de responsabilidad, autoevaluación, motivación, gestión del tiempo y habilidad en el acceso de la información.

## Educación continuada en atención farmacéutica

La revisión mostró la necesidad de la educación continuada en AF, incluyendo capacitación permanente y estudios de posgrado para los farmacéuticos. En este contexto, un estudio realizado en la Universidad de Costa Rica concluyó que es necesario generar opciones de capacitación a los tutores, encargados de la enseñanza de la AF<sup>33</sup>. Adicionalmente, algunos países están implementando este tipo de programas educativos para farmacéuticos ambulatorios, como programas obligatorios y de aprendizaje permanente, para mejorar los efectos de los servicios de AF<sup>30</sup>.

Relacionado con la formación posgraduada, acorde con los planes de estudio de las 146 universidades con información disponible en sus sitios web, 25 (17,1%) ofertan posgrados relacionados con el área asistencial, de los cuales siete (31,8%) contaban con acreditación del mismo. En Brasil, se destacaron las especializaciones en AF, farmacia clínica, farmacia hospitalaria, prescripción farmacéutica, al igual que maestrías en AF. Por su parte, en Argentina (Universidad de Córdoba), Uruguay (Universidad de Uruguay) y Venezuela (Universidad Central de Venezuela) se encontró oferta de una especialización en farmacia hospitalaria. En la misma dirección, en Bolivia (Universidad Mayor de San Andrés), Honduras (Universidad Nacional Autónoma) y México (Universidad Veracruzana) se identificaron ofertas de maestría en farmacia clínica. En la Universidad de Panamá, además de la especialización en farmacia hospitalaria, también se ofertan maestrías en: farmacia clínica, con énfasis en AF; farmacia oncológica y cuidados paliativos; y en gestión de servicios farmacéuticos, con énfasis en servicios asistenciales.

En la Universidad de Chile se oferta el doctorado en ciencias farmacéuticas, con ciclo profesional en farmacia asistencial, farmacia clínica y práctica en farmacia comunitaria; de forma similar, en Colombia, la Universidad de Antioquia oferta programas de doctorado (y maestría) en ciencias farmacéuticas y alimentarias con énfasis en AF. La Universidad del Atlántico cuenta con la especialización en farmacia clínica y la Universidad de Cartagena con una maestría en farmacia asistencial.

## Discusión

### Perspectivas/desafíos en la enseñanza de AF en Latinoamérica

Aunque se dispone de publicaciones de experiencias exitosas en la enseñanza de la AF y cambios importantes en planes curriculares, el soporte bibliográfico disponible de la inclusión de la enseñanza de la AF en Latinoamérica es limitado. No obstante, al complementar la información con la disponible en los sitios web de las universidades que cuentan con programas de farmacia, el panorama mejoró notoriamente, debido a que se identificó, de forma específica o con asignaturas similares, un aumento notorio de la inclusión de la enseñanza de la AF en Latinoamérica. Sin embargo, es necesario armonizar conceptos y prácticas que recojan orientaciones globales y optimicen la enseñanza de la AF. En este sentido, las recomendaciones del documento generado en el SimpoDader 2016<sup>13</sup> (Tabla 2) permiten destacar lo siguiente:

- En Latinoamérica se evidencia la incorporación, en los planes de estudio del programa de farmacia, de asignaturas como farmacia comunitaria, farmacia asistencial, farmacia clínica, AF y farmacia hospitalaria, entre otras. Sin embargo, pocos programas han incluido prácticas curriculares que permitan la interacción temprana del estudiante con la realidad asistencial, como lo recomiendan organizaciones reconocidas<sup>13</sup>. Brasil y Colombia son los países que incluyen la realización de prácticas con este énfasis. Aunque, en Colombia, los cinco programas registrados recientemente no acogen esta recomendación, que podría deberse a la ausencia de profesionales con posgrado en AF en las instituciones de salud o campos de práctica certificados como hospitales universitarios.
- Los programas de educación continua son claves en la educación farmacéutica, al igual que en el fortalecimiento de las competencias necesarias y del aprendizaje permanente para mejorar los servicios de AF. Además, existe evidencia de la efectividad de las intervenciones farmacéuticas que combinan la utilización de las tecnologías de la información y comunicaciones (TIC), programas de educación continua y trabajo en red, entre farmacéuticos y otros profesionales de la salud.
- Brasil es el país latinoamericano con más evidencia de la enseñanza de AF con utilización de las TIC y la simulación. En general, en el mundo se promueve el uso de TIC a todo nivel; sin embargo, en el caso específico de los servicios farmacéuticos, es un camino por recorrer y, a nivel de Latinoamérica, por implementar.
- En los planes de estudio en Latinoamérica no fue posible evidenciar asignaturas relacionadas con la ciencia de la implantación, fuentes de la información y evidencia científica, como se recomendó en el SimpoDader 2016<sup>13</sup>. Sin embargo, podrían estar incorporados en alguno de los microcurrículos. Además, no se encontró información disponible de contenidos de determinantes sociales de la salud, interculturalidad, dispensación a pacientes con necesidades especiales, educación interprofesional, farmacia social y AF a poblaciones especiales<sup>13</sup>.

En Latinoamérica, la farmacia hospitalaria ha experimentado un crecimiento importante en los últimos años<sup>9</sup>. Sin embargo, en la mayoría de los países, la formación de posgrado es limitada, a lo que se suma que no se requiere certificación de formación posgraduada para el ejercicio de dicha especialidad.

La acreditación es la herramienta que utilizan las instituciones de educación superior para propiciar el mejoramiento de la calidad de la educación. Además, es un instrumento que respalda la calidad de las instituciones y de los programas de educación ofertados. En la IX Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica se generaron propuestas y se enfatizó en la importancia de acreditación para carreras de farmacia de Latinoamérica<sup>51</sup>. En esta revisión, se identificó que sólo el 37,9% de las universidades, acorde con la información de sus sitios web, cuenta con los programas de farmacia acreditados. Por ello, es un tema que requiere de un mayor trabajo orientado a cumplir con esta finalidad.

La enseñanza a distancia (virtual) es utilizada en varios países latinoamericanos para atender necesidades de formación en educación superior. Sin embargo, en el contexto farmacéutico, de forma similar a lo que sucede en otras profesiones del área de la salud, es necesario recordar el aporte generado por la práctica, la presencialidad e interacción del estudiante con los pacientes, instituciones y otros profesionales del sector salud, como facilitadores para el desarrollo de las competencias asistenciales.

La utilización de métodos de enseñanza-aprendizaje activos favorece la formación de estudiantes capaces de solucionar problemas, responsables y comprometidos con su formación humanística<sup>20</sup>. Igualmente, la utilización de la investigación-acción participación muestra la necesidad de capacitar al estudiante y al profesional farmacéutico en el saber hacer con función social<sup>28</sup>. Además de brindar una educación con espíritu emprendedor y motivado por aprender y re-aprender, esta estrategia contribuye a formar farmacéuticos responsables con su profesión y su propia vida<sup>28</sup>. En este contexto, la identificación de los estilos de aprendizaje puede ser utilizada para definir mejores estrategias en el proceso enseñanza-aprendizaje, favoreciendo la adquisición de competencias profesionales por los estudiantes de educación superior.

## Recomendaciones

En el área de la salud, el proceso de formación debe estar orientado a la atención de las necesidades de los sistemas de salud y de los pacientes. En este sentido, las pasantías asistenciales son la estrategia más común para conectar la enseñanza con los sistemas de salud<sup>25</sup>. Además, existe la necesidad de generar e implementar directrices curriculares que fortalezcan el desarrollo de competencias asistenciales en los programas de farmacia<sup>25</sup>. De forma global, en Latinoamérica la mayoría de los farmacéuticos necesitan prepararse para los cambios demandados por la práctica de la AF. En ello, las universidades tienen un papel importante en el desarrollo de la profesión y su práctica<sup>52</sup>. Adicionalmente, los casos de éxito de la enseñanza de la AF podrían ser extrapolados a otros países de América Latina.

En general, la formación clínica del farmacéutico en el pregrado parece ser limitada; por ello, la especialización se ve como una opción para

**Tabla 2.** Perspectivas en formación en atención farmacéutica en Latinoamérica, acorde con la tercera Jornada-Taller del Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC)<sup>13</sup>

Perspectivas
Incluir en los planes de estudio, y de manera transversal, prácticas curriculares que permitan la interacción temprana del estudiante con la realidad asistencial.
Utilizar las tecnologías de información y comunicación en los servicios farmacéuticos que permitan atender población vulnerable y mejorar la interacción con los pacientes, que cada vez acceden más a la tecnología.
Incorporar en los contenidos de las asignaturas que están orientadas a la comunicación y desarrollo de habilidades sociales, temas como interculturalidad, educación interprofesional, habilidades de comunicación e interacción con población vulnerable y pacientes en general.
Mejorar las ofertas de educación continua de AF en oncología, hematología, trasplantes, enfermedades autoinmunes, pediatría, dermatología y cuidados paliativos, entre otros.

AF: Atención Farmacéutica.

**Tabla 3.** Recomendaciones para incorporar la enseñanza de la atención farmacéutica a la práctica

Recomendaciones
Realizar rotaciones de estudiantes en práctica por los diversos servicios.
Asignar tutores que se encuentren en el sitio de práctica que puedan interactuar de manera directa con el estudiante en rotación.
Asignar un reto que haya de superar el estudiante durante las rotaciones.
Promover el proceso investigativo en AF desde los primeros semestres.
Incentivar la publicación de los casos clínicos que encuentran los estudiantes cuando realizan seguimiento farmacoterapéutico, en apoyo con el equipo de salud de la institución.

AF: Atención Farmacéutica.

mejorar el desempeño farmacéutico en el área asistencial. En este sentido, la formación especializada del farmacéutico debe incluir la práctica clínica real, fortaleciendo las competencias y la seguridad del farmacéutico para interactuar con pacientes y demás profesionales de la salud, contribuyendo de forma efectiva a conseguir mejores resultados en salud. Sin embargo, en el contexto latinoamericano se debe mejorar la oferta, pues de los 146 programas de farmacia a los que se accedió vía web, sólo el 16,3% tienen este tipo de formación continuada. En este sentido, a pesar de los avances y desarrollos de la investigación en AF, especialmente en Brasil y Chile<sup>47</sup>, es necesario trabajar por el fortalecimiento de la investigación y de la visibilidad de los resultados alcanzados con esta práctica<sup>53,54</sup>, lo que debería verse favorecido con una mayor formación en posgrado.

La formación universitaria en farmacia de pregrado y posgrado debe continuar con los procesos de acreditación y re-acreditación, como forma de mejora continua. Adicionalmente, es necesario generar más opciones de formación posgraduada en AF. Para ello, las universidades deben lograr la articulación con las necesidades de las instituciones de salud. Además, es necesaria la vinculación de profesionales capacitados y con experiencia práctica que posibiliten dicha conexión y, con ello, la generación de proyectos orientados a identificar y utilizar soluciones a problemas de los pacientes y del sistema de salud.

Por otra parte, en Latinoamérica es necesario conectar la formación con lo expresado en el foro de la enseñanza de la AF en la universidad, reali-

zando en España SimpoDader Internacional 2016<sup>13</sup>, en el que se destacó la necesidad de estructurar planes educativos con contenidos con aplicación directa en el paciente, facilitando el contacto temprano del estudiante con la realidad asistencial. En este sentido, existe la propuesta específica consensuada de los contenidos mínimos para la enseñanza de la AF<sup>55</sup>. En la tabla 3 se describen algunas recomendaciones orientadas a favorecer la incorporación de la enseñanza de la AF a la práctica.

## Financiación

El Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación en la Convocatoria de Sostenibilidad del CODI (Universidad de Antioquia) 2018-2019.

## Agradecimientos

A los integrantes del grupo de Promoción y Prevención Farmacéutica de la Universidad de Antioquia (PyPF), por sus aportes en la revisión y consolidación de este trabajo.

## Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Berenguer B, La Casa C, de la Matta MJ, Martín-Calero MJ. Atención farmacéutica: pasado, presente y futuro. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3931-46.
- Foppe van Mil J, Schulz M, Tromp D. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharm World Sci.* 2004;26:303-11.
- Salazar A, Carrascal B, Benjumea D, Amariles P. Farmacia clínica, atención farmacéutica: conceptos, filosofía, práctica profesional y su aplicación en el contexto colombiano. *Vitae.* 2012;19:109-29.
- Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. Review. *Pharmacotherapy.* 2004;24:1491-8.
- Ahmed S, Hasan S, Hassali M. Clinical pharmacy and pharmaceutical care: a need to homogenize the concepts. *Am J Pharm Educ.* 2010;74(10):193g.
- Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everad M, Tromp D. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente. Manual. La Haya: Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica; 2006.
- Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 8. [Internet] [consultado 3/6/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>
- Rousseau M. Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica. *Farm Hosp.* 2017;41:659.
- Amariles P. Primer Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Tecnología en salud, clave para el uso adecuado de los medicamentos. *Vitae.* 2011;18(S1):13-4.
- Amariles P. Segundo Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Generando y divulgando resultados clínicos y económicos de la atención farmacéutica. *Vitae.* 2013;20(S1):13-4.
- Amariles P. Tercer Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Generando y articulando estrategias para la Farmacoseguridad del Paciente. *Vitae.* 2015;22(S1):13-5.
- Amariles P. Cuarto Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Visibilizando los beneficios para los pacientes y los sistemas de salud. *Vitae.* 2017;24(S1):15-7.
- FORO AF-FC. SimpoDader Internacional 2016. Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria. La enseñanza de la Atención Farmacéutica en la Universidad. Hacia una disciplina de Farmacia Asistencial. España, 2016. [Internet] [consultado 3/5/2018]. Disponible en: [http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3516/Conclusiones\\_Jornada\\_Universidades.pdf](http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3516/Conclusiones_Jornada_Universidades.pdf)
- Lyra D, Sá L, Oliveira M, Oliveira A, Santana D. Atenção farmacêutica: paradigma da globalização. *Infarma-Ciências Farmacêuticas.* 2000;12(11/12):76-9.
- Rossignoli P, Correr C, Fernández F. Interés de los alumnos en las actividades de prácticas tuteladas en farmacia escuela en Curitiba-Brasil. *Seguim Farmacoter.* 2003;1:62-8.
- Novaes M. La farmacia hospitalaria en Brasil: estrategias y desafíos. *Farm Hosp.* 2006;30:265-8.
- Carpes A, Magni J. Búsqueda de un nuevo perfil para el farmacéutico: la adaptación de los currículos en cursos de farmacia. *Formación Universitaria.* 2009;2(3):3-10.
- Ricetto M, Wiltse F. Relato de experiência de formação do farmacêutico para atuação clínica em nível de especialização: desafio de compatibilizar teoria e prática. *Rev OFIL.* 2010;20:84-90.
- Galato D, Alano G, França T, Vieira A. Exame Clínico Objetivo Estruturado (ECO): uma experiência de ensino por meio de simulação do atendimento farmacéutico. *Comunicação Saúde Educação.* 2011;15:309-19.
- Limberger J. Metodologias activas de ensino-aprendizagem para educação farmacêutica: Um relato de experiência. *Interface (Botucatu) [online].* 2013;17:969-75.
- Czepula A. Inserção de módulos semipresenciais no processo ensino-aprendizagem nas disciplinas de atenção farmacéutica no curso de graduação em Farmácia na UFPR. Universidade Federal do Paraná; 2015. [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: <https://acervodigital.ufr.br/bitstream/handle/1884/41776/R%20-%20T%20-%20ALEXANDRA%20INGRID%20DOS%20SANTOS%20CZEPULA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Mesquita A. O uso de metodologias ativas no ensino da atenção farmacéutica. Universidade Federal de Sergipe; 2015. [Internet] [consultado 18/7/2018]. Disponible en: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/3638>
- Menendez E, Balisa-Rocha B, Jabbur-Lopes M, Wanderson J, Dósea M, Silva L, et al. Using a virtual patient system for the teaching of pharmaceutical care. *Int J Med Inform.* 2015;84:640-6.
- Deuschle VCKN, Bortolotto JV, Deuschle RA. O ensino de farmácia no Brasil. XVII Seminário Internacional de Educação no MERCOSUL. Universidade de Cruz Alta UNICRUZ. Brasil. 2015 [Internet] [consultado 18/7/2018]. Disponible en: <https://home.unicruz.edu.br/mercosul/pagina/anais/2015/1%20-%20ARTIGOS/O%20ENSINO%20DE%20FARMACIA%20NO%20BRASIL.PDF>
- Monteguti BR, Diehl EE. O ensino de farmácia no sul do Brasil: preparando farmacêuticos para o Sistema Único De Saúde? *Trab Educ Saúde.* 2016;14:779-95.
- Ruiz I, Jirón M, Pinilla E, Paulos C, Pezzani M, Rubio B, et al. Pharmaceutical care education at the University of Chile. *Am J Pharm Educ.* 2002;66:144-7.
- Salazar A, Carrascal V, Benjumea D, Amariles P. Clinical pharmacy, pharmaceutical care: Concepts, philosophy, professional practice and its application to the Colombian context. *Vitae.* 2012;19:109-29.
- Tobón F, Mejía M, Gutiérrez P. Propuesta para un cambio significativo en la educación del farmacéutico en el servicio social sin fronteras. Medellín-Colombia. *Vitae.* 2013;20(S1):169-73.
- Bertel A. Observatorio laboral de la profesión Química Farmacéutica de Colombia: La oferta y demanda laboral de los profesionales farmacéuticos en Colombia, retos de un mercado en evolución. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia. 2015 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: <http://web.cnaqcolombia.org/wp-content/uploads/2014/12/OBSERVATORIO-LABORAL-DE-LAPROFESION-QUIMICA-FARMACEUTICA-DE-COLOMBIA-2015.pdf>



30. Ceballos J, Amariles P. Needs and opportunities for outpatient pharmacies in Colombia: the case of continuing education programs for pharmacists. *Vitae*. 2017;24:9-11.
31. Baltodano B. Atención farmacéutica, transversalidad en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *Ars Pharm*. 2006;47:313-20.
32. Aguiar T, Jiménez L. Percepciones estudiantiles en los años 2006 y 2007 sobre el proceso de formación farmacéutico en la Universidad de Costa Rica. *Actualidades Investigativas en Educación*. 2008;8(2):1-37.
33. Arias F, Lizano C, Montoya W, Quesada M, Rocha M. Diseño de un modelo de educación continua para tutores clínicos externos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *Pharmaceutical Care: La Farmacoterapia*. 2013;1:1-11.
34. Martínez-Sánchez A. How to Implement Pharmaceutical Care in the Curriculum? The Cuban Pharmacy Education Experiences. *Lat Am J Pharm*. 2009;28:100-2.
35. Martínez-Sánchez A, Piminchumo-Carranza R. Atención Farmacéutica. Elemento clave en el diseño de la Carrera de Licenciatura en Farmacia en Cuba (I). *Sciénd*. 2010;13:35-42.
36. Martínez-Sánchez A. Pharmacy education in Cuba. *Pharm World Sci*. 2010;32:696-700.
37. Martínez-Sánchez A. Bachelor of Pharmacy Degree in Cuba: New Educational Challenges. *Am J Pharm Educ*. 2011;75(1):13d.
38. Dupotey NM, Zamora MA, Sedeño CS. Factores profesionales y psicosociales asociados al ejercicio de la Atención Farmacéutica en Santiago de Cuba. *Rev Cubana de Farmacia*. 2012;46(S1). Congreso Cuba farmacia 2012 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/160-factores-profesionales-y-psicosociales-asociados-al-ejercicio-de-la-atencion-farmacautica-en-santiago-de-cuba-aprobado.pdf>
39. Martínez-Sánchez A, Salmon JW. Cuban Pharmacy in the context of its healthcare system: Transitioning toward pharmaceutical care practice. Chicago, Illinois. 2012 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/224857350\\_Cuban\\_pharmacy\\_in\\_the\\_context\\_of\\_its\\_healthcare\\_system\\_Transitioning\\_toward\\_pharmaceutical\\_care\\_practice](https://www.researchgate.net/publication/224857350_Cuban_pharmacy_in_the_context_of_its_healthcare_system_Transitioning_toward_pharmaceutical_care_practice)
40. Gómez A, Ramírez L, Lahera M. The pharmaceutical care: quality component needed for the health services. *Multimed*. 2012;16(2):1-14.
41. Martínez A, Bermúdez A. Assessment of Attitudes of Cuban University Pharmacy Students Toward Pharmaceutical Care. *Indian J Pharm Educ Res*. 2016;50:504-11.
42. Palacios H. Importancia de la práctica que realizan los estudiantes de la carrera de Química Farmacéutica de la Universidad de San Carlos de Guatemala por medio del Subprograma de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2014 [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: [http://www.repositorio.usac.edu.gt/1682/1/06\\_3625.pdf](http://www.repositorio.usac.edu.gt/1682/1/06_3625.pdf)
43. Quirino C, Del Muro R, Noguez N, Macin S. La formación farmacéutica mediante el modelo de enseñanza-aprendizaje por Objetos de Transformación (Problem-Based Learning). *Ars Pharmaceutica*. 2000;41:279-86.
44. Quirino C, Del Castillo B. Los retos de la armonización curricular en farmacia. *Ars Pharmaceutica*. 2003;44:23-42.
45. Fernández R, Cancino M, Escamilla D, Arbesú M. Validación de una propuesta de encuesta sobre regulación de servicios farmacéuticos en México. *Rev Cubana de Farmacia*. 2015;49:81-90.
46. Álvarez-Risco A, Foppe JW. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Peru. *Ann Pharmacother*. 2007;41:2032-7.
47. Álvarez-Risco A, Turpo A, Ortiz L, Góngora N, Del Águila S. Barreras para la implementación de la Atención Farmacéutica en establecimientos farmacéuticos de Cusco, Perú. *Pharm Care Esp*. 2016;18:194-205.
48. Vázquez M, Ravera E, Pietro R, Maldonado C, Alvariza S, Guevara N, et al. Experiencia Uruguaya en Atención Farmacéutica activa en la comunidad. *Rev Cubana Farm*. 2014;48:63-72.
49. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Plan Básico de Educación Farmacéutica. Propuesta de Grupo de Trabajo. Lima, Perú, 6-9 Julio 1998. OPS/OMS, 1999 [Internet] [consultado 9/7/2018]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EDUCFA\\_plan\\_basico-esp OPS\\_Lima%201998\\_dcto.word\\_PAJ.pdf](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EDUCFA_plan_basico-esp OPS_Lima%201998_dcto.word_PAJ.pdf)
50. Amariles P. Avances en atención farmacéutica en Colombia durante el periodo 1994-2012. *Vitae*. 2012;19(S2):71-3.
51. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). IX Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica. Metodologías innovadoras de educación y de evaluación. Miami, 2014 [Internet] [consultado 9/7/2018]. Disponible en: <https://www.observatoriorh.org/ix-conferencia-panamericana-de-educacion-farmacautica>
52. Álvarez-Risco A, Del Águila-Arcenales S. Pharmaceutical Care in Latin America. En: *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care*. Switzerland: Springer Nature; 2018; p. 183-90.
53. Amariles P, Sabater-Hernández D, Faus MJ. Investigar y publicar en atención farmacéutica: una labor por fortalecer. *Vitae*. 2012;19:9-11.
54. Osorio E, Cárdenas S. Análisis bibliométrico de seguimiento farmacoterapéutico en Latinoamérica. *Vitae*. 2015;22(S1):119-22.
55. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2017 [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: [https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-10/3031793\\_DOC-contenidos-AIFarma-180824.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-10/3031793_DOC-contenidos-AIFarma-180824.pdf)



## REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

## Teaching of pharmaceutical care in Latin America: a structured review

### Enseñanza de la atención farmacéutica en América Latina: una revisión estructurada

Pedro Amariles, Edwin J. Osorio-Bedoya, Diana Cardona

Group for Pharmaceutical Research, Promotion and Prevention. Pharmacy Unit. School of Pharmaceutical and Food Sciences, Universidad de Antioquia, Medellín. Colombia.

## Author of correspondence

Pedro Amariles Muñoz  
Universidad de Antioquia, AA 1226  
Medellín-Colombia.Correo electrónico:  
pedro.amariles@udea.edu.co

Received 16 November 2018;

Accepted 2 January 2019.

DOI: 10.7399/fh.11193

## How to cite this paper

Amariles P, Osorio-Bedoya EJ, Cardona D. Teaching of pharmaceutical care in Latin America: a structured review.  
Farm Hosp. 2019;43(2):66-73.

## Abstract

**Objective:** To systematize the information available on the teaching of pharmaceutical care, at the undergraduate and postgraduate level, in Latin America describing the current situation, perspectives, challenges, and recommendations.

**Method:** A structured review of works related to the teaching of pharmaceutical care in Latin America was made in PubMed, Scopus, Scielo, and Google Scholar, without time limit. Additionally, an internet search of study plans of the different pharmacy programs in this region and the accreditation status was performed.

**Results:** Thirty-six publications on the teaching of pharmaceutical care were identified. In addition, information from 146 pharmacy study plans with predominance of the active teaching methodology; so 25 postgraduate studies in the healthcare area was obtained. The percentage of accredited programs was 31.8% and 37.7% for graduate and postgraduate programs, respectively. Brazil was recognized by the use of simulation, information, and communication technologies, and addition by frequency of the blended education; while Colombia by the incorporation of early practices at the healthcare level.

**Conclusions:** The information available in publications and study plans demonstrates a growing interest in the teaching of pharmaceutical care in Latin America. However, it is necessary that universities perform integrated work with health institutions, in pro to get the accreditation of their services for teaching. Likewise, harmonize concepts and early practices that help to optimize teaching and promote the results divulgation obtained.

## Resumen

**Objetivo:** Sistematizar la información disponible sobre la enseñanza de la atención farmacéutica, a nivel de pregrado y posgrado, en Latinoamérica, incluyendo la situación actual, perspectivas/desafíos y recomendaciones.

**Método:** Revisión estructurada de trabajos relacionados con la enseñanza de la atención farmacéutica en Latinoamérica, en Pub/Med, Scopus, Scielo y Google Scholar; sin límites de tiempo. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en internet de los planes de estudio de los diferentes programas de farmacia en esta región y el estado de acreditación de los mismos.

**Resultados:** Se identificaron 36 publicaciones sobre la enseñanza de la atención farmacéutica. Además, se obtuvo información de 146 planes de estudio de farmacia, con predominio de metodologías de enseñanza activas, al igual que 25 posgrados en el área asistencial. El porcentaje de acreditación fue del 31,8% y del 37,7% para programas de pregrado y posgrado, respectivamente. Brasil se destacó por el uso de simulación, tecnologías de la información y las comunicaciones, al igual que por educación semipresencial; mientras que Colombia destacó por la incorporación de prácticas tempranas a nivel asistencial.

**Conclusiones:** La información disponible en publicaciones y planes de estudio muestra un interés creciente en la enseñanza de la atención farmacéutica en Latinoamérica. Sin embargo, se requiere que las universidades realicen un trabajo integrado con las instituciones de salud, orientado a acreditar sus servicios para la docencia. Asimismo, es necesario armonizar conceptos y prácticas tempranas que ayuden a optimizar la enseñanza y propiciar la divulgación de los resultados obtenidos.

## KEYWORDS

Clinical pharmacy; Community pharmacy; Curricular network; Curriculum; Hospital pharmacy; Pharmaceutical care; Teaching.

## PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Enseñanza; Farmacia clínica; Farmacia comunitaria; Farmacia hospitalaria; Plan de estudios.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

## Introduction

Pharmaceutical Care (PhC) was established in the 90s in the United States, and extended quickly at global level, as a significant practice and option for work development among Pharmacists around the world<sup>1</sup>. The essence of this discipline is to improve the process of using medications and, through this, health results, including the quality of life of patients. This involves a change of approach for the pharmaceutical profession, an evolution from being product-oriented (medication dispensing) to patient-centered. This change requires an adjustment in the study plans of Pharmacy programs, so that the Pharmacist can acquire the skills required to perform effectively this new approach<sup>2</sup>. Generally, this change has developed gradually, but with practical and structural limitations. Additionally, the coexistence of terms associated with PhC (such as clinical pharmacy, hospital pharmacy and pharmacotherapeutic follow-up) could be a barrier for the development and implementation of PhC. Therefore, different authors and organizations have worked in order to overcome this limitation<sup>3,5</sup>.

The World Health Organization (WHO) and the International Pharmaceutical Federation (FIP) have published guidelines for the pharmaceutical professional activity and its involvement in pharmaceutical education, such as: 1) *The development of Pharmacy Practice: focused on patient care*, intended to orientate pharmacist trainers in the professional activity and to highlight the need for continuous education as update strategy<sup>6</sup>. Besides, this document defines and presents a general understanding of the meaning and development of PhC at all its levels<sup>6</sup>. 2) *Joint FIP/WHO GPP: Standards for Quality of Pharmacy Services*, presenting a set on Good Pharmacy Practices, which includes, among other aspects, the definition of good practices in Pharmacy, the requirements to conduct a good professional activity, and the rules required for its development<sup>7</sup>.

Currently, a great number of scientific publications in European countries, the United States, and even some from Latin America, are presenting clinical, economic and humanistic results associated with PhC. Besides, holding Hospital Pharmacy<sup>8</sup> or PhC congresses has been one of the strategies used in Latin America in order to strengthen PhC practice. In these congresses, there have been presentations and discussions about theoretical concepts and practical experiences associated with research and health results, attributed to the incorporation of PhC in Latin American health systems<sup>9,12</sup>.

Regarding teaching on PhC, the following contributions stand out: 1) The "Pharmaceutical Care in Community Pharmacy" Workshop-Conference (2013) and the "Pharmaceutical Care at University" Workshop-Conference (2014); in these, "a collaboration work was initiated, and the foundations were created for a closer and more effective relationship between the University and the Profession, in terms of the training needs by Pharmacy graduates"; 2) The Third Workshop-Conference of the Forum on Pharmaceutical Care in Community Pharmacy (Forum AF-FC) and the University in 2016: "Teaching Pharmaceutical Care at University: Towards a discipline of Pharmacy Care". These contributions have looked to define "the learning objectives and the minimum contents for students to acquire a set of specific skills in the PhC services"<sup>13</sup>.

In this setting, even though there is information regarding PhC teaching in Latin America, it is necessary to have a publication that integrates and coordinates the information available about PhC training. For this reason, the objective of this article was to systematize the information available on PhC teaching in Latin America, at graduate and postgraduate level, including the current situation, perspectives, challenges and recommendations.

## Methods

A structured review was conducted in the following databases: Pub-Med, Scopus, Scielo and Google Scholar, in order to identify all articles, original or reviews, about PhC training in Latin America. The search strategy included the terms: pharmaceutical care, *atención farmacéutica*, teaching, *enseñanza* and *Latinoamérica*. The inclusion criteria were: articles with results directly associated with the objective of the review, published in English, Spanish or Portuguese, with access to the complete text, and no limitations in terms of publication date. In order to identify the articles, it was confirmed that the search terms appeared in the title or the abstract. Article review was conducted independently by two of the authors of the review. Any disagreement was solved by consensus among the authors.

Besides, references were included in the articles selected, considered as relevant for review.

Additionally, a search was conducted in the plans of study for graduate and post-graduate PhC, in the different Schools of Pharmacy in Latin America. For this aim, the only information used was that available to be consulted in the different websites. Out of the PhC curricula reviewed, other associated topics curricula were analyzed, such as Community Pharmacy, Pharmaceutical Care, Clinical Pharmacy, Hospital Pharmacy, Pharmacovigilance, and dispensing.

## Results

Out of 355 articles identified, 36 met the objective of the review (Figure 1), and therefore were associated with PhC teaching in Latin American countries: from Brazil (12), Cuba (8), Colombia (4), Costa Rica (3), Mexico (3), Peru (2), Argentina (1), Chile (1), Guatemala (1) and Uruguay (1). No publications from Bolivia, Ecuador, Honduras, Nicaragua, Panama, Paraguay, Dominican Republic or Venezuela were retrieved in this search. Table 1 describes the publications by country.

### Current situation of Pharmaceutical Care teaching in Latin America

A work group from the Pan American Health Organization recommended in 1998 a Basic Plan for Pharmaceutical Education, which incorporated<sup>49</sup>:

- Subjects on Community Pharmacy, Hospital Pharmacy, Pharmaceutical Industry, teaching and research, as areas for common pharmaceutical practice.
- Use of a teaching methodology where the student is the central axis of the teaching-learning process; as well as the incorporation of activities to develop critical thinking, encourage solving problems, team work, communication and leadership skills, integration of knowledge, and the use of information and communication technologies.
- Permanent training for teachers.

Even though not strictly for PhC, there are developments in Hospital Pharmacy associated to resident programs in **Argentina, Brazil and Peru**. However, only in **Brazil and Argentina** there was a noticeable trajectory in formal education for this specialty<sup>26</sup>.

On the other hand, the School of Pharmacy of the Universidad de Chile has made changes since 1998 to their Clinical Pharmacy courses, directing them towards the PhC philosophy; this has been one of the first signs of the Chilean approach for PhC teaching<sup>26</sup>.

In **Cuba**, the process for PhC implementation developed from a research intended to address the need to strengthen Pharmacist training for working within the healthcare team<sup>35</sup>. Even though it was recorded that the plans of study for pharmacy in Cuban universities include new knowledge and skills required for PhC, this information was not available on-line.

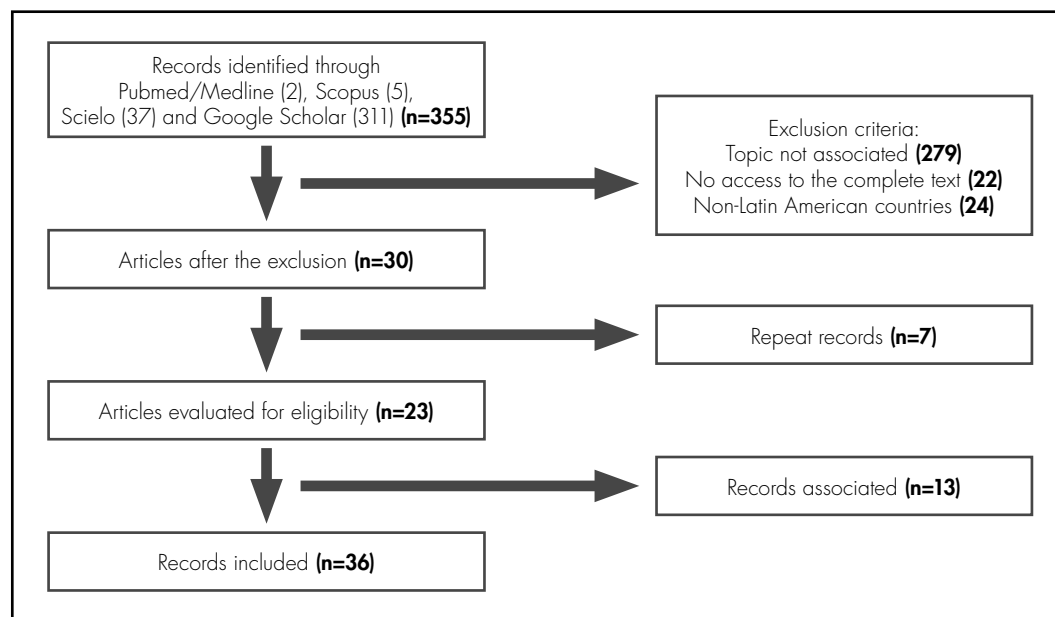
In **Costa Rica**, PhC is the transversal axis for the plan of study at the School of pharmacy of the Universidad de Costa Rica; besides, patient is the center, and all knowledge, attitudes, skills and abilities that are intended to be generated in students will converge towards the patient. These changes in study plans are intended to train better Pharmacists, adequate to the needs of our current situation<sup>31</sup>.

In **Mexico**, changes were detected in the areas of professional practice by the Pharmacist, primarily Community and Hospital Pharmacy, as well as the inclusion of the PhC concept<sup>43</sup>. Since then, schools of pharmacy have tried to amend their study plans, including a more practical teaching methodology, and directing learning towards solving problems and developing skills for communication, leadership and responsibility in making decisions on therapy and patient care<sup>43</sup>.

In **Peru**, different barriers have been identified for the implementation of PhC in pharmaceutical centers. Basically, limitations are reported in: 1) research designed to determine the educational gaps between universities; 2) number of courses focused on PhC activities; 3) proportion of practical activities with patients; 4) specific training to offer PhC in the graduate and postgraduate settings; and 5) in the record of evidences for patient benefit<sup>47</sup>.

In **Uruguay**, the optional subject of PhC was incorporated since 2000 in the Universidad de la República in the study plan for the Pharmaceutical





**Figure 1.** Flow diagram of the search, detection and selection of the articles included in the review.

Chemistry program. Besides, an active method of teaching was adopted for teaching PhC, which has allowed the development of practical skills in students.

In **Colombia**, there was a change in the study plan for the Pharmaceutical Chemistry program of the Universidad de Antioquia in 1987, where PhC was incorporated as a new subject, and Clinical Pharmacy as compulsory<sup>50</sup>. Subsequently, between 1998 and 2000, the PhC Specialty was created; and since the year 2000, the Group for Pharmaceutical Research, Promotion and Prevention has generated evidence for PhC strengthening and development in the country<sup>50</sup>. On the other hand, the Labor Observatory for the Pharmaceutical profession reported in 2015 that the Pharmacy programs in the country had conducted amendments in their study plans, including an increase of subjects within the patient care area, and PhC, clinical pharmacy and dispensing concepts, among others<sup>29</sup>.

## Plans of study or curricula

Information was collected from the study plans of 146 universities offering pharmacy programs in 18 Latin American countries; 55 (37.7%) of these programs are accredited, and the degrees granted are: Pharmacist, Pharmaceutical Chemist, Bachelor in Pharmacy, Bachelor in Pharmaceutical Chemistry, Biologist Pharmaceutical Chemist, Biochemist, Pharmacobiological Chemist, Biotechnological Pharmaceutical Chemist, Industrial Pharmaceutical Chemist, Biochemist and Pharmacist. Figure 2 shows the number of Pharmacy programs per country, with access to their websites and their on-line plans of study.

In **Brazil**, there was access to 44 plans of study from the same number of universities. Overall, the creation of the Single Health System (SUS) stood out in 1988; this generated, since 2002, the need to reorganize the study plan for the Pharmacy degree, oriented towards training a Pharmacy professional with the ability to offer PhC services in the health system<sup>51</sup>. Accordingly, 100% of universities include PhC teaching; 75.0% include Clinical Pharmacy and 88.7% include Hospital Pharmacy. On the other hand, accreditation for Pharmacy programs was observed in 29.5% of the universities in this country.

In **Argentina**, according to the information available for the study plans from 16 universities, 37.5% of these included PhC teaching, and 81.3% included clinical pharmacy. However, the micro-curriculum for some of the clinical pharmacy subjects includes topics such as Pharmacy and Therapeutics, Patient Follow-up, and Pharmacovigilance, which are associated with Pharmaceutical Care. Accreditation was only referenced in 31.2% of Pharmacy programs.

In **Mexico**, no evidence of PhC teaching at graduate level was found in 15 universities; however, five (33.3%) study plans included teaching

Hospital Pharmacy. Besides, three universities offered post-graduate degrees, such as a specialization in Pharmaceutical Medicine at the Instituto Politécnico Nacional; a master in Pharmaceutical Sciences, with line on Pharmaceutical Care and Services, at the Universidad Autónoma Metropolitana of Xochimilco, and another one on Clinical Pharmacy at the Universidad Veracruzana. The accreditation of pharmacy programs was identified in 78.6% of these.

In **Chile**, according to the plans of study from 10 universities, 60% included PhC as a subject; 80% included Community Pharmacy, and 100% Pharmaceutical Care and Clinical Pharmacy. Besides, 90% of them have accredited pharmacy programs.

In **Colombia**, only one program (11.1%) of the nine universities that offer the pharmacy program included a specific PhC subject. However, PhC teaching forms part of the contents of subjects such as Clinical Pharmacy and Hospital Pharmacy. In this sense, 55% included Pharmaceutical Care and 45% included Clinical Pharmacy. Moreover, the program by the Universidad de Antioquia includes early academic practices in the community (level 3 – second year), academic practices in Pharmacy services and centers (level 5 – third year), academic practices in the productive sector (level 6 – third year), practices in Clinical Pharmacy (level 9 – fifth year) and final academic practice (level 10 – fifth year, either in the industrial or healthcare sector). In Colombia, 66.7% of universities had accreditation for the program.

In **Costa Rica**, 75% of the four programs reviewed included in their plan of studies the subjects: Community Pharmacy, Pharmaceutical Care, and Clinical Pharmacy; but PhC teaching was only specified in one of them. Three out of these four programs have high-quality accreditation.

In **Paraguay**, two (40%) of the five pharmacy programs found included PhC as a subject, and two had accreditation.

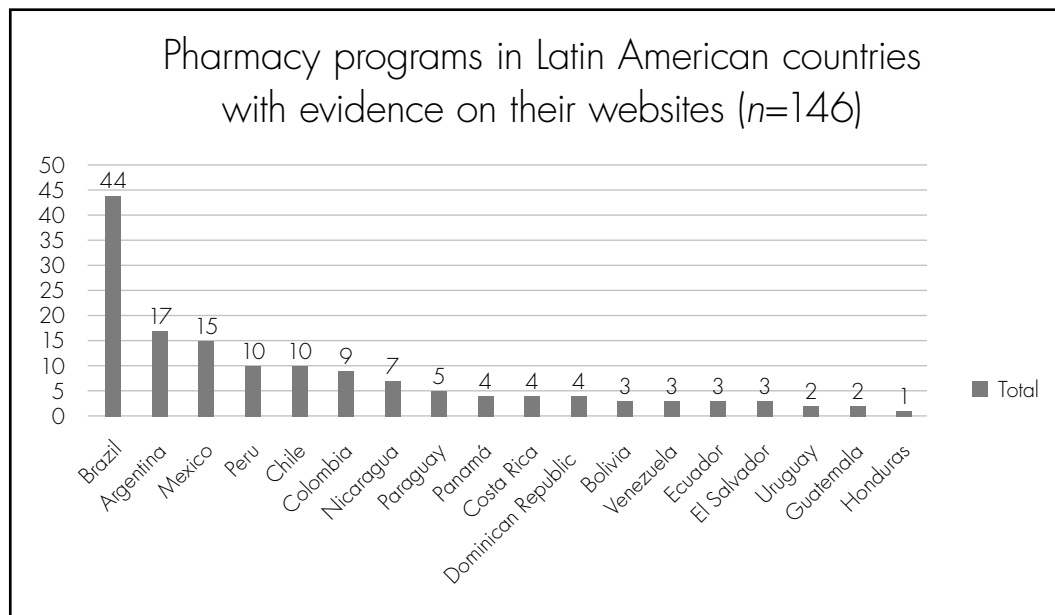
In **Cuba**, no plans of study were available in their university websites. However, Alina Martínez states that all Pharmacy programs are accredited by the Cuban Council for Higher Education Accreditation (CCAES), the organization responsible for developing and evaluating education standards<sup>37</sup>.

On the other hand, no on-line evidence was found for the countries below regarding accreditation for pharmacy programs:

- **Nicaragua**, with seven plans of study, which have subjects such as Hospital Pharmacy but not PhC, and Community Pharmacy in only 71.5%.
- **Panama**, with four universities offering the pharmacy program: 75% included PhC and 100% Hospital Pharmacy.

**Table 1.** Objects of study in the research about PhC training in Latin America

Country	Author	Year	Main reflections
<b>Argentina</b>	Rousseau M <sup>8</sup>	2017	Harmonization in university programs in the pharmacy grade and limited post-graduate training.
<b>Brazil</b>	Lyra D, <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2000	Structuring pharmacy training in Brazil in order to train adequate professionals in PhC for the Brazilian society.
	Rossignoli P, <i>et al.</i> <sup>15</sup>	2004	To show evidence about the implementation of a new plan of study for training General Pharmacists.
	Novaes M <sup>16</sup>	2006	In Brazil, the Pharmacist is an essential professional at hospital.
	Carpes A, <i>et al.</i> <sup>17</sup>	2009	Reorientation in Pharmacist training in Brazil.
	Ricetto M, <i>et al.</i> <sup>18</sup>	2010	The importance of simulation in PhC teaching.
	Galato D, <i>et al.</i> <sup>19</sup>	2011	Analysis of the difficulties found in the theoretical and practical training on PhC.
	Limberger J <sup>20</sup>	2013	Incorporation of active methods for PhC teaching-learning at the Centro Universitario Franciscano.
	Czepula A <sup>21</sup>	2015	Implementation of active methodology, in blended education, in the teaching-learning process applied to students in the PhC I and II disciplines.
	Mesquita A <sup>22</sup>	2015	Description of active learning methodologies in PhC teaching.
	Menéndez E, <i>et al.</i> <sup>23</sup>	2015	The use of virtual patients for the development of the skills required for PhC practice.
	Deuschle V, <i>et al.</i> <sup>24</sup>	2015	A review on the main aspects associated with the current teaching of pharmacy in Brazil.
Monteguti BR, <i>et al.</i> <sup>25</sup>	2016	Adoption of the national guidelines on plans of study for the pharmacy program.	
<b>Chile</b>	Ruiz I, <i>et al.</i> <sup>26</sup>	2002	Practical experiences in PhC according to the pharmacy plan of study.
<b>Colombia</b>	Salazar A, <i>et al.</i> <sup>27</sup>	2012	Pharmacist training in PhC through amendments in the plans of study for the graduate and postgraduate programs.
	Tobón F, <i>et al.</i> <sup>28</sup>	2013	Educational experiences that promote certain attitudes and skills for comprehensive PhC.
	Bertel A <sup>29</sup>	2015	Amendments in the plans of study for Pharmacy programs in Colombia, with a clear healthcare tendency.
	Ceballos J, <i>et al.</i> <sup>30</sup>	2017	Continuous education programs in order to strengthen skills for the improvement of PhC services.
<b>Costa Rica</b>	Baltodano B <sup>31</sup>	2006	Transformations in the study plan of the School of Pharmacy of the Universidad de Costa Rica.
	Aguiar T, <i>et al.</i> <sup>32</sup>	2008	Perception by pharmacy students from the Universidad de Costa Rica about PhC training.
	Arias F, <i>et al.</i> <sup>33</sup>	2013	Continuous education for clinical tutors who receive students from the Pharmacy Degree.
<b>Cuba</b>	Martínez A <sup>34</sup>	2009	Attitudes by pharmacy students towards PhC, after its introduction in the study plan.
	Martínez-Sánchez A <sup>35</sup>	2010	The Cuban experience in the process of PhC implementation in pharmacy teaching.
	Martínez A, <i>et al.</i> <sup>36</sup>	2010	Current status of Pharmacy education in Cuba, introducing the concept of PhC.
	Martínez A <sup>37</sup>	2011	Inclusion of social pharmacy in the pharmacy study plans, including: Community and Hospital Pharmacy, and PhC practice.
	Dupotey N, <i>et al.</i> <sup>38</sup>	2012	The influence of professional and psychosocial factors in PhC practice.
	Martínez A, <i>et al.</i> <sup>39</sup>	2012	Regardless of the efforts to generalize the PhC practice, this is far from being standard, and has not been yet accepted by Pharmacists.
	Gómez A, <i>et al.</i> <sup>40</sup>	2012	Study plans with a stronger approach towards teaching patient care skills.
<b>Guatemala</b>	Palacios H <sup>42</sup>	2014	The importance of Hospital Pharmacy practice among Pharmaceutical Chemistry students from the Universidad de San Carlos de Guatemala.
	Quirino C, <i>et al.</i> <sup>43</sup>	2000	A model of teaching-learning based on problems, included in the study plans of the pharmacy degree (including PhC).
<b>Mexico</b>	Quirino C, <i>et al.</i> <sup>44</sup>	2003	Schools of Pharmacy must accept new challenges: the management of information and communication technologies, and training teachers on education skills and design of learning situations.
	Fernández R, <i>et al.</i> <sup>45</sup>	2015	Educational needs in the pharmacy universities and academic programs in Mexico, which can be applicable to Latin America.
	Álvarez-Risco A, <i>et al.</i> <sup>46</sup>	2007	Current development and potential future of the PhC activities and research in medical care settings in Peru.
<b>Peru</b>	Álvarez-Risco A, <i>et al.</i> <sup>47</sup>	2016	Barriers that prevent conducting PhC in Peru.
<b>Uruguay</b>	Vázquez M, <i>et al.</i> <sup>48</sup>	2014	Experience of interaction by pharmacy students in PhC practice.



**Figure 2.** Pharmacy programs in Latin American countries with access to their websites.

- **Dominican Republic**, with four plans of study for pharmacy, but only 25% include the PhC subject; however, all four include Pharmaceutical Care, Clinical Pharmacy and Community Pharmacy.

### Methodologies for teaching Pharmaceutical Care

Evidence of the use of active teaching-learning methods were identified in universities from Brazil<sup>17,20,22,25</sup>, Costa Rica<sup>32</sup> and Mexico<sup>43</sup>. Active methodologies encourage critical-reflexive processes, with involvement and commitment by students towards learning. In the specific case of Mexico, the use of a model based on transformation objects or modular teaching was identified in the Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco<sup>43</sup>. In Brazil, the Centro Universitario Franciscano reported using the study of cases with health issues, pharmacotherapy and drug-related problems. In this sense, it was worth highlighting the training of students able to intervene and build their own future with responsibility and commitment with a humanistic and general training<sup>20</sup>. Additionally, a doctoral thesis on the use of active methodologies for PhC training demonstrated a significant improvement in student performance, in terms of the perception of their skills for PhC practice, associated with satisfaction with the discipline<sup>22</sup>.

Brazil was the Latin American country with the highest evidence of use of the simulation strategy for PhC teaching. Since 2002, the methodology of structured objective clinical examination was implemented in this country, targeted to evaluate the clinical abilities of students. This strategy consists of three stages: a) preparation of the place and the cases, b) simulation, and c) evaluation. This teaching system allows students to improve their skills and attitudes for providing PhC<sup>19</sup>. Additionally, the use of the Pharma VP system has been implemented; this is a tool that allows to simulate clinical cases and patient visits remotely. The authors considered that the Virtual Patient tool contributed to the development of the skills required for PhC practice, but that it should be used as a complementary technique<sup>23</sup>. In other Latin American countries, no publications were found regarding the use of simulation as a strategy for teaching PhC. On the other hand, the use of blended training, with positive results in PhC teaching, was another outstanding finding in Brazil. For example, the Pharmacy program at the *Universidad Federal de Paraná* showed the effect of this type of teaching on the generation among students of a sense of responsibility, self-evaluation, motivation, time management, and skills for accessing information<sup>21</sup>.

### Continuous education in Pharmaceutical Care

The review showed the need for continuous education in PhC, including permanent training and postgraduate courses for Pharmacists. In

this context, the conclusion from a study conducted in the *Universidad de Costa Rica* was that it is necessary to generate training options for tutors, in charge of PhC teaching<sup>33</sup>. Additionally, some countries are implementing this type of educational programs for outpatient Pharmacists, such as compulsory and permanent learning programs, in order to improve the effects of PhC services<sup>30</sup>.

Regarding postgraduate training, and according to the plans of study of the 146 universities with information available in their websites, 25 (17.1%) of them offered postgraduate courses associated with the patient care area; 7 of these (31.8%) had accreditation. In Brazil, it was worth highlighting the specializations in PhC, Clinical Pharmacy, Hospital Pharmacy, Pharmacy Prescription, as well as masters in PhC. On the other hand, Argentina (*Universidad de Córdoba*), Uruguay (*Universidad de Uruguay*) and Venezuela (*Universidad Central de Venezuela*) offered specializations in Hospital Pharmacy. In the same line, Bolivia (*Universidad Mayor de San Andrés*), Honduras (*Universidad Nacional Autónoma*) and Mexico (*Universidad Veracruzana*) had offers for master courses in Clinical Pharmacy. As well as the specialization in Hospital Pharmacy, the *Universidad de Panamá* also offers master courses in: Clinical Pharmacy, with emphasis on PhC; Oncology Pharmacy and Palliative Care, and Management of Pharmacy Services, with emphasis on patient care services.

The *Universidad de Chile* offers a doctorate in Pharmaceutical Sciences, with professional degree in Pharmaceutical Care, Clinical Pharmacy, and practice in Community Pharmacy; similarly, the *Universidad de Antioquia* in Colombia offers doctorate (and master) programs in Pharmaceutical and Food Sciences, with emphasis in PhC. The *Universidad del Atlántico* offers the specialization in Clinical Pharmacy, and the *Universidad de Cartagena*, a master course in Pharmaceutical Care.

### Discussion

#### Perspectives / challenges in teaching PhC in Latin America

Even though some successful experiences have been published regarding PhC teaching and major changes in study plans, there is limited bibliography supporting the inclusion of PhC teaching in Latin America. However, when the information is complemented with that available in the websites of the universities with pharmacy programs, there is a significant improvement in the scenario, caused by the detection of a noticeable increase of the inclusion of PhC teaching in Latin America, either specifically or with similar subjects. However, it is necessary to harmonize concepts

and practices, in order to collect overall orientations and optimize PhC teaching. In this sense, the following can be highlighted, regarding the recommendations of the document generated at the SimpoDader 2016<sup>13</sup> (Table 2):

- In Latin America, there is evidence of the incorporation in the study plans for the pharmacy program of subjects such as Community Pharmacy, Pharmaceutical Care, Clinical Pharmacy, PhC, Hospital Pharmacy, among others. However, very few programs have included curricular practices allowing students to have an early interaction with patient care reality, as recommended by renowned organizations<sup>13</sup>. Brazil, followed by Colombia, are the countries that include this type of practices; though the five programs recently recorded in Colombia are not reflecting this recommendation, which could be due to the lack of professionals with a postgraduate degree in PhC in the health institutions or certified fields of practice, such as university hospitals.
- Continuous education programs are a key factor in Pharmacy education, as well as in the strengthening of the necessary skills and permanent learning in order to improve PhC services. Besides, there is evidence of the efficacy of pharmaceutical interventions which combine the use of Information and Communication Technologies (ICTs), continuous education programs, and networking among Pharmacists and other healthcare professionals.
- Brazil is the Latin American country with the highest evidence for PhC teaching through the use of ICTs and simulation. Overall, the use of ICTs is promoted throughout the world at all levels; however, in the specific case of Pharmacy services, this is a road still to be travelled, and, at Latin American level, still to be implemented.
- In the Latin American plans of study, it was not possible to find evidence of subjects associated with Implantation Science, Information Sources and Scientific Evidence, as recommended by the SimpoDader 2016<sup>13</sup>. However, these could be incorporated in some of the micro-curricula. Besides, no available information was found about contents of social drivers of health, interculturality, dispensing to patients with special needs, interprofessional education, social pharmacy, and PhC for special populations<sup>13</sup>.

In Latin America, Hospital Pharmacy has experienced a major growth in recent years<sup>8</sup>. However, postgraduate training is limited in most countries; additionally, no postgraduate training accreditation is required for the practice.

Accreditation is the tool used by High Education institutions in order to promote an improvement in the quality of education. Besides, it is an instrument that supports the quality of the institutions and the education programs offered. In the 9<sup>th</sup> Pan American Conference on Pharmaceutical Education, proposals were generated, and there was emphasis on the importance of accreditation for pharmacy degrees in Latin America<sup>51</sup>. This review detected that only 37.9% of universities, according to the information in their websites, offered accredited pharmacy programs. Therefore, this is a matter which requires more work oriented to meet this purpose.

Remote (virtual) teaching is used in some Latin American countries in order to meet the needs for training in High Education. However, in the pharmaceutical setting, similarly to other healthcare professions, it is necessary to remember the contribution by practice, face-to-face activity, and interaction of students with patients, institutions, and other healthcare professionals, as drivers for the development of healthcare skills.

The use of active teaching-learning methods promotes the training of students who are able to solve problems, and are responsible and committed with their humanistic training<sup>20</sup>. Equally, the use of the Participative Action-Research shows the need to train students and Pharmacy professionals regarding the know-how with social function<sup>28</sup>. As well as offering education with enterprising spirit and motivated by learning and re-learning, this strategy contributes to training Pharmacists who are responsible with their profession and their own lives<sup>28</sup>. In this context, identifying ways of learning can be used to define better strategies in the teaching-learning process, thus promoting the acquisition of professional skills by High Education students.

## Recommendations

The training process in the healthcare area must be oriented towards meeting the needs of health systems and patients. In this sense, internship

programs are the most common strategy in order to link education with health systems<sup>25</sup>. Besides, there is a need to generate and implement curricular guidelines that will strengthen the development of patient care skills in Pharmacy programs<sup>25</sup>. Overall, the majority of Pharmacists in Latin America need to be prepared for the changes demanded by PhC practice. For this, universities play a major role in the development of the profession and its practice<sup>52</sup>. Additionally, success cases in PhC teaching could be extrapolated to other Latin American countries.

In general, clinical training of the Pharmacist at graduate level seems to be limited; therefore, specialization is seen as an option in order to improve pharmacist performance in the patient care area. In this sense, specialized training for Pharmacists must include real clinical practice, strengthening skills and the confidence by Pharmacists in order to interact with patients and other health professionals, effectively contributing to achieve better health results. However, the offer must be improved in the Latin American context, because only 16.3% of the 146 pharmacy programs accessed on-line have this type of continuous training. In this sense, despite the advances and developments in PhC research, particularly in Brazil and Chile<sup>47</sup>, it is necessary to work in order to strengthen research and the visibility of the results achieved with this practice<sup>53,54</sup>, which should be promoted by a higher post-graduate training.

University training in graduate and postgraduate pharmacy must continue with the accreditation and re-accreditation processes, as a way of continuous improvement. Additionally, it is necessary to generate more options for postgraduate training on PhC. For this aim, universities must

**Table 2.** Perspectives in Pharmaceutical Care training in Latin America, according to the third Workshop-Conference of the Forum for Pharmaceutical Care in Community Pharmacy (PhC-CP Forum)<sup>13</sup>

Perspectives
To include in the plans of study, and in a transversal manner, curricular practices that allow an early interaction of students with patient care reality.
To use the information and communication technologies in Pharmaceutical services, allowing to provide care to vulnerable populations, and to improve the interaction with patients who are increasingly accessing this technology.
To incorporate within the contents of those subjects oriented to communication and development of social skills, subjects such as interculturality, interprofessional education, communication and interaction skills with vulnerable populations and overall patients.
To improve the offers for continuous education on PhC for Oncology, Hematology, transplants, autoimmune conditions, Pediatrics, Dermatology, and Palliative Care, among others.

PhC: Pharmaceutical care.

**Table 3.** Recommendations for incorporating pharmaceutical care teaching to practice

Recommendations
To conduct rotations of trainee students around different hospital units.
To assign tutors who are in the practice site and can interact directly with students in rotation.
To assign a challenge to be overcome by the student during rotations.
To promote the process of research in PhC since the first semesters.
To encourage the publication of clinical cases found by students during pharmacotherapeutic follow-up, supported by the healthcare team of the institution.

PhC: Pharmaceutical care.

achieve coordination with the needs of health institutions. Besides, it is necessary to associate qualified professionals with practical experience, who will enable said connection and, therefore, the generation of projects targeted to identify and use solutions to the problems of patients and the health system.

On the other hand, in Latin America it is necessary to connect training with the statements in the forum for PhC teaching in university, held in Spain: 2016 International SimpoDader<sup>13</sup>, which highlighted the need to structure educational plans with contents of direct application on patients, encouraging an early contact of students with patient care reality. In this sense, there is a specific proposal by consensus about the minimum contents for PhC teaching<sup>55</sup>. Table 3 describes some recommendations targeted to promote the incorporation of PhC teaching to practice:

## Bibliography

- Berenguer B, La Casa C, de la Matta MJ, Martín-Calero MJ. Atención farmacéutica: pasado, presente y futuro. *Curr Pharm Des.* 2004;10:3931-46.
- Foppe van Mil J, Schulz M, Tromp D. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharm World Sci.* 2004;26:303-11.
- Salazar A, Carrascal B, Benjumea D, Amariles P. Farmacia clínica, atención farmacéutica: conceptos, filosofía, práctica profesional y su aplicación en el contexto colombiano. *Vitae.* 2012;19:109-29.
- Hepler CD. Clinical pharmacy, pharmaceutical care, and the quality of drug therapy. *Review. Pharmacotherapy.* 2004;24:1491-8.
- Ahmed S, Hasan S, Hassali M. Clinical pharmacy and pharmaceutical care: a need to homogenize the concepts. *Am J Pharm Educ.* 2010;74(10):193g.
- Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everad M, Tromp D. Desarrollo de la práctica de farmacia centrada en la atención del paciente. *Manual. La Haya: Organización Mundial de la Salud y Federación Internacional Farmacéutica;* 2006.
- Joint FIP/WHO Guidelines on Good Pharmacy Practice: Standards for Quality of Pharmacy Services. WHO Technical Report Series, No. 961, 2011, Annex 8. [Internet] [consultado 3/6/2018]. Disponible en: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18676en/s18676en.pdf>
- Rousseau M. Presente y futuro de la farmacia hospitalaria en Latinoamérica. *Farm Hosp.* 2017;41:659.
- Amariles P. Primer Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Tecnología en salud, clave para el uso adecuado de los medicamentos. *Vitae.* 2011;18(S1):13-4.
- Amariles P. Segundo Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Generando y divulgando resultados clínicos y económicos de la atención farmacéutica. *Vitae.* 2013;20(S1):13-4.
- Amariles P. Tercer Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica: Generando y articulando estrategias para la Farmacoseguridad del Paciente. *Vitae.* 2015;22(S1):13-5.
- Amariles P. Cuarto Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica. Visibilizando los beneficios para los pacientes y los sistemas de salud. *Vitae.* 2017;24(S1):15-7.
- FORO AF-FC. SimpoDader Internacional 2016. Foro de Atención Farmacéutica. Farmacia Comunitaria. La enseñanza de la Atención Farmacéutica en la Universidad. Hacia una disciplina de Farmacia Asistencial. España, 2016. [Internet] [consultado 3/5/2018]. Disponible en: [http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3516/Conclusiones\\_Jornada\\_Universidades.pdf](http://www.pharmaceutical-care.org/archivos/3516/Conclusiones_Jornada_Universidades.pdf)
- Lyra D, Sá L, Oliveira M, Oliveira A, Santana D. Atención farmacéutica: paradigma da globalização. *Infarma-Ciências Farmacéuticas.* 2000;12(11/12):76-9.
- Rossignoli P, Correr C, Fernández F. Interés de los alumnos en las actividades de prácticas tuteladas en farmacia escuela en Curitiba-Brasil. *Seguim Farmacoter.* 2003;1:62-8.
- Novaes M. La farmacia hospitalaria en Brasil: estrategias y desafíos. *Farm Hosp.* 2006;30:265-8.
- Carpes A, Magni J. Búsqueda de un nuevo perfil para el farmacéutico: la adaptación de los currículos en cursos de farmacia. *Formación Universitaria.* 2009;2(3):3-10.
- Ricetto M, Wiltse F. Relato de experiência de formação do farmacêutico para atuação clínica em nível de especialização: desafio de compatibilizar teoria e prática. *Rev OFIL.* 2010;20:84-90.
- Galato D, Alano G, França T, Vieira A. Exame Clínico Objetivo Estruturado (ECO): uma experiência de ensino por meio de simulação do atendimento farmacêutico. *Comunicação Saúde Educação.* 2011;15:309-19.
- Limberger J. Metodologias ativas de ensino-aprendizagem para educação farmacéutica: Um relato de experiência. *Interface (Botucatu) [online].* 2013;17:969-75.
- Czepula A. Inserção de módulos semipresenciais no processo ensino-aprendizagem nas disciplinas de atenção farmacéutica no curso de graduação em Farmácia na UFPR. *Universidade Federal do Paraná;* 2015. [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: <https://acervodigital.ufpr.br/bitstream/handle/1884/41776/R%20-%20T%20-%20ALEXANDRA%20INTEGRID%20DOS%20SANTOS%20CZEPULA.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- Mesquita A. O uso de metodologias ativas no ensino da atenção farmacéutica. *Universidade Federal de Sergipe;* 2015. [Internet] [consultado 18/7/2018]. Disponible en: <https://ri.ufs.br/handle/riufs/3638>
- Menendez E, Balisa-Rocha B, Jabbur-Lopes M, Wanderson J, Dósea M, Silva L, et al. Using a virtual patient system for the teaching of pharmaceutical care. *Int J Med Inform.* 2015;84:640-6.
- Deuschle VCKN, Bortolotto JV, Deuschle RA. O ensino de farmácia no Brasil. XVII Seminário Internacional de Educação no MERCOSUL. Universidade de Cruz Alta UNICRUZ. Brasil. 2015 [Internet] [consultado 18/7/2018]. Disponible en: <https://home.unicruz.edu.br/mercosul/pagina/anais/2015/1%20-%20ARTIGOS/O%20ENSINO%20DE%20FARMACIA%20NO%20BRASIL.PDF>
- Monteguti BR, Diehl EE. O ensino de farmácia no sul do Brasil: preparando farmacêuticos para o Sistema Único De Saúde? *Trab Educ Saúde.* 2016;14:77-95.
- Ruiz I, Jirón M, Pinilla E, Paulos C, Pezzani M, Rubio B, et al. Pharmaceutical care education at the University of Chile. *Am J Pharm Educ.* 2002;66:144-7.
- Salazar A, Carrascal V, Benjumea D, Amariles P. Clinical pharmacy, pharmaceutical care: Concepts, philosophy, professional practice and its application to the Colombian context. *Vitae.* 2012;19:109-29.
- Tobón F, Mejía M, Gutiérrez P. Propuesta para un cambio significativo en la educación del farmacéutico en el servicio social sin fronteras. *Medellín-Colombia. Vitae.* 2013;20(S1):169-73.
- Bertel A. Observatorio laboral de la profesión Química Farmacéutica de Colombia: La oferta y demanda laboral de los profesionales farmacéuticos en Colombia, retos de un mercado en evolución. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia. 2015 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: <http://web.cnaqcolombia.org/wp-content/uploads/2014/12/OBSERVATORIO-LABORAL-DE-LA-PROFESIÓN-QUÍMICA-FARMACÉUTICA-DE-COLOMBIA-2015.pdf>
- Ceballos J, Amariles P. Needs and opportunities for outpatient pharmacies in Colombia: the case of continuing education programs for pharmacists. *Vitae.* 2017;24:9-11.
- Baltodano B. Atención farmacéutica, transversalidad en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *Ars Pharm.* 2006;47:313-20.
- Aguar T, Jiménez L. Percepciones estudiantiles en los años 2006 y 2007 sobre el proceso de formación farmacéutico en la Universidad de Costa Rica. *Actualidades Investigativas en Educación.* 2008;8(2):1-37.
- Arias F, Lizano C, Montoya W, Quesada M, Rocha M. Diseño de un modelo de educación continua para tutores clínicos externos de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Costa Rica. *Pharmaceutical Care: La Farmacoterapia.* 2013;1:1-11.

34. Martínez-Sánchez A. How to Implement Pharmaceutical Care in the Curriculum? The Cuban Pharmacy Education Experiences. *Lat Am J Pharm.* 2009;28:100-2.
35. Martínez-Sánchez A, Piminchumo-Carranza R. Atención Farmacéutica. Elemento clave en el diseño de la Carrera de Licenciatura en Farmacia en Cuba (I). *Sciéndoc.* 2010;13:35-42.
36. Martínez-Sánchez A. Pharmacy education in Cuba. *Pharm World Sci.* 2010;32:696-700.
37. Martínez-Sánchez A. Bachelor of Pharmacy Degree in Cuba: New Educational Challenges. *Am J Pharm Educ.* 2011;75(1):13d.
38. Dupotey NM, Zamora MA, Sedeño CS. Factores profesionales y psicosociales asociados al ejercicio de la Atención Farmacéutica en Santiago de Cuba. *Rev Cubana de Farmacia.* 2012;46(S1). Congreso Cuba farmacia 2012 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: <http://files.sld.cu/revfarmacia/files/2012/10/160-factores-profesionales-y-psicosociales-asociados-al-ejercicio-de-la-atencion-farmacutica-en-santiago-de-cuba-aprobado.pdf>
39. Martínez-Sánchez A, Salmon JW. Cuban Pharmacy in the context of its healthcare system: Transitioning toward pharmaceutical care practice. Chicago, Illinois. 2012 [Internet] [consultado 6/7/2018]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/224857350\\_Cuban\\_pharmacy\\_in\\_the\\_context\\_of\\_its\\_healthcare\\_system\\_Transitioning\\_toward\\_pharmaceutical\\_care\\_practice](https://www.researchgate.net/publication/224857350_Cuban_pharmacy_in_the_context_of_its_healthcare_system_Transitioning_toward_pharmaceutical_care_practice)
40. Gómez A, Ramírez L, Lahera M. The pharmaceutical care: quality component needed for the health services. *Multimed.* 2012;16(2):1-14.
41. Martínez A, Bermúdez A. Assessment of Attitudes of Cuban University Pharmacy Students Toward Pharmaceutical Care. *Indian J Pharm Educ Res.* 2016;50:504-11.
42. Palacios H. Importancia de la práctica que realizan los estudiantes de la carrera de Química Farmacéutica de la Universidad de San Carlos de Guatemala por medio del Subprograma de Farmacia Hospitalaria en el Hospital Roosevelt, Hospital General San Juan de Dios e Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS). Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala. 2014 [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: [http://www.repositorio.usac.edu.gt/1682/1/06\\_3625.pdf](http://www.repositorio.usac.edu.gt/1682/1/06_3625.pdf)
43. Quirino C, Del Muro R, Noguez N, Macin S. La formación farmacéutica mediante el modelo de enseñanza-aprendizaje por Objetos de Transformación (Problem-Based Learning). *Ars Pharmaceutica.* 2000;41:279-86.
44. Quirino C, Del Castillo B. Los retos de la armonización curricular en farmacia. *Ars Pharmaceutica.* 2003;44:23-42.
45. Fernández R, Cancino M, Escamilla D, Arbesú M. Validación de una propuesta de encuesta sobre regulación de servicios farmacéuticos en México. *Rev Cubana de Farmacia.* 2015;49:81-90.
46. Álvarez-Risco A, Foppe JW. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Peru. *Ann Pharmacother.* 2007;41:2032-7.
47. Álvarez-Risco A, Turpo A, Ortiz L, Góngora N, Del Águila S. Barreras para la implementación de la Atención Farmacéutica en establecimientos farmacéuticos de Cusco, Perú. *Pharm Care Esp.* 2016;18:194-205.
48. Vázquez M, Ravera E, Pietro R, Maldonado C, Alvariza S, Guevara N, *et al.* Experiencia Uruguaya en Atención Farmacéutica activa en la comunidad. *Rev Cubana Farm.* 2014;48:63-72.
49. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Plan Básico de Educación Farmacéutica. Propuesta de Grupo de Trabajo. Lima, Perú, 6-9 Julio 1998. OPS/OMS, 1999 [Internet] [consultado 9/7/2018]. Disponible en: [http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EDUCFA\\_plan\\_basico-esp-OPS\\_Lima%201998\\_dcto.word\\_PAJ.pdf](http://www.paho.org/hq/dmdocuments/2010/EDUCFA_plan_basico-esp-OPS_Lima%201998_dcto.word_PAJ.pdf)
50. Amariles P. Avances en atención farmacéutica en Colombia durante el periodo 1994-2012. *Vitae.* 2012;19(S2):71-3.
51. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). IX Conferencia Panamericana de Educación Farmacéutica. Metodologías innovadoras de educación y de evaluación. Miami, 2014 [Internet] [consultado 9/7/2018]. Disponible en: <https://www.observatoriorh.org/ix-conferencia-panamericana-de-educacion-farmacutica>
52. Álvarez-Risco A, Del Águila-Arcenales S. Pharmaceutical Care in Latin America. En: *The Pharmacist Guide to Implementing Pharmaceutical Care.* Switzerland: Springer Nature; 2018; p. 183-90.
53. Amariles P, Sabater-Hernández D, Faus MJ. Investigar y publicar en atención farmacéutica: una labor por fortalecer. *Vitae.* 2012;19:9-11.
54. Osorio E, Cárdenas S. Análisis bibliométrico de seguimiento farmacoterapéutico en Latinoamérica. *Vitae.* 2015;22(S1):119-22.
55. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC). Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos; 2017 [Internet] [consultado 3/7/2018]. Disponible en: [https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-10/3031793\\_DOC-contenidos-AIFarma-180824.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-10/3031793_DOC-contenidos-AIFarma-180824.pdf)



## CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

### Neumonía en un paciente con trasplante renal tratado con alirocumab y everolimus

### Pneumonia in a patient with kidney transplant treated with alirocumab and everolimus

Lucía Ordóñez-Fernández, Adrián Rodríguez-Ferreras, Carmen Carriles, Alba Martínez-Torrón, Eva Lázaro-López, María Carmen Rosado-María

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias. España.

## Autor para correspondencia

Lucía-Ordóñez Fernández  
Av. de Roma, s/n, 33011,  
Oviedo, Asturias. España.

Correo electrónico:  
lucia.ordonez.fernandez@gmail.com

Recibido el 2 de septiembre de 2018;  
aceptado el 23 de octubre de 2018.

DOI: 10.7399/fh.11138

## Cómo citar este trabajo

Ordóñez-Fernández L, Rodríguez-Ferreras A, Carriles C, Martínez-Torrón A, Lázaro-López E, Rosado-María MC. Neumonía en un paciente con trasplante renal tratado con alirocumab y everolimus. *Farm Hosp*. 2019;43(2):74-6.

## Introducción

La hipercolesterolemia es la alteración lipídica más frecuente y un factor de riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. El tratamiento consiste en una combinación de estilo de vida y tratamiento farmacológico con estatinas, con o sin otros fármacos hipolipemiantes. En algunos casos pueden ser insuficientes, y en otros desarrollar intolerancias<sup>2,3</sup>.

Los anticuerpos monoclonales<sup>2</sup> frente a PCSK9 (proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) impiden la unión de las moléculas PCSK9 a los receptores de LDL (*low-density lipoproteins*), que captan y eliminan el LDL circulante, evitando que se reduzca su número. Los anticuerpos comercializados, evolocumab<sup>4</sup> y alirocumab<sup>5,6</sup>, están autorizados en adultos con hipercolesterolemia primaria (hipercolesterolemia no familiar e hipercolesterolemia familiar heterocigótica) o dislipemia mixta primaria, en monoterapia o en combinación con una estatina o con una estatina y otro hipolipemiente o en combinación con otros hipolipemiantes en pacientes con intolerancia o contraindicación a estatinas.

En pacientes trasplantados, el riesgo cardiovascular está incrementado. Una de las causas son las dislipemias, muy asociadas a los fármacos inmunosupresores. Estas dislipemias son tratadas como en la población general con estatinas y otros hipolipemiantes; en caso de intolerancia o contraindicación el empleo de inhibidores de PCSK9 abre una nueva vía de tratamiento, aunque no hay estudios concretos de sus efectos en estos pacientes.

## Descripción del caso

Varón de 45 años de edad, trasplantado renal en julio de 2015, con hipertensión arterial bien controlada, hiperuricemia sin episodios gotosos, dislipemia, antecedentes de infección por virus de la hepatitis C (VHC) tratada con ledipasvir/sofosbuvir en 2015 durante 12 semanas, con éxito de respuesta, y tromboembolismo pulmonar asociado a inmovilización por una lesión deportiva en 2010.

El tratamiento inmunosupresor inicial se basó en la combinación de tacrolimus, micofenolato de mofetilo y prednisona, terapia básica en el trasplantado renal<sup>7</sup>. En abril de 2017 se sustituye micofenolato de mofetilo por everolimus debido a picor generalizado intenso.

Tras el trasplante, el perfil lipídico empeora. Se inicia tratamiento con estatinas a dosis altas (pitavastatina y posteriormente atorvastatina) y ezetimiba. Al deteriorarse la función hepática, se suspenden y se inicia terapia con un inhibidor de PCSK9, alirocumab 75 mg cada 15 días.

El septiembre de 2017 inicia tratamiento con alirocumab. Tras administrarse dos dosis, acude a Urgencias por fiebre de 39,9°C, tos acompañada de expectoración amarillenta y odinofagia de cinco días de evolución. Ingresa en Neumología con diagnósticos de neumonía retrocardiaca y sepsis de origen respiratorio. A las 5 horas, presenta hipotensión, anuria y acidosis metabólica compensada, y es trasladado a la Unidad Cuidados Intensivos (UCI) para soporte hemodinámico, en donde permanece 48 horas. Tras cinco días de ingreso es alta hospitalaria, quedando alirocumab suspendido temporalmente.

## PALABRAS CLAVE

Alirocumab; Everolimus; Hipercolesterolemia; Neumonía; Trasplante renal.

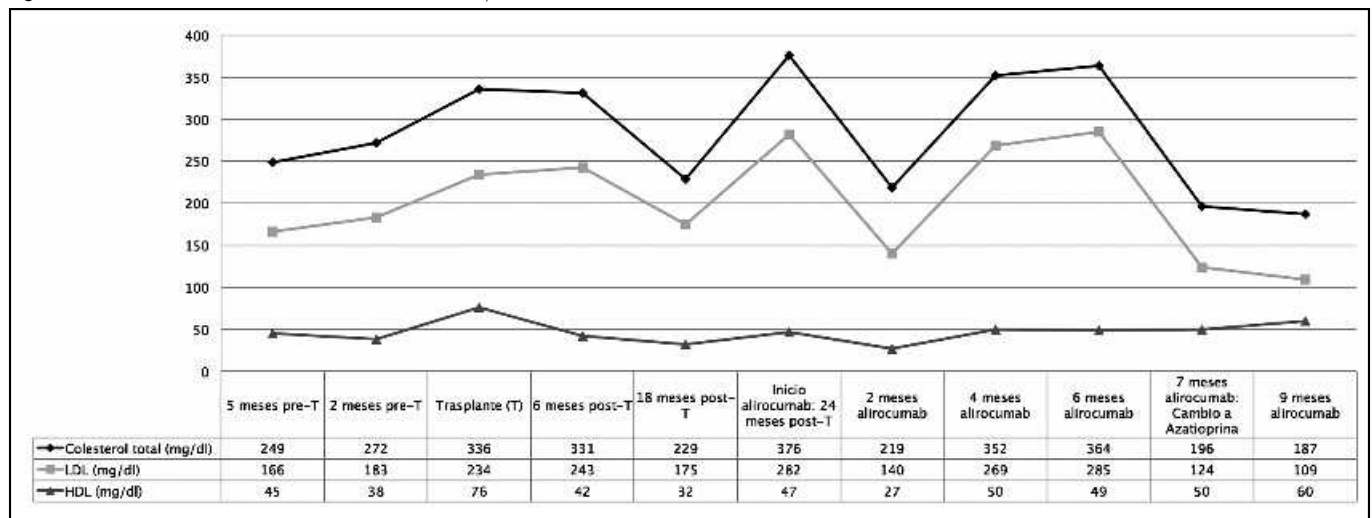
## KEYWORDS

Alirocumab; Everolimus; Hypercholesterolemia; Kidney transplantation; Pneumonia.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Figura 1. Evolución de los niveles de colesterol total, LDL y HDL.



HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Pre-T: pretrasplante; post-T: postrasplante.

Mes y medio después reinicia tratamiento con alirocumab. Diez días más tarde llama a la consulta de Nefrología por un nuevo cuadro de tos con expectoración amarillenta asociado a febrícula y cansancio e inicia tratamiento con amoxicilina-clavulánico.

En febrero de 2018 se cambia everolimus por azatioprina por infección respiratoria de repetición, hipercolesterolemia grave y lesiones cutáneas eritematosas, manteniendo el tratamiento simultáneo con alirocumab. En mayo presenta mejoría en el perfil lipídico (Figura 1), en las lesiones cutáneas y no se ha repetido ningún cuadro infeccioso respiratorio.

## Discusión

Las complicaciones cardiovasculares constituyen una de las principales causas de mortalidad en el trasplante renal, siendo frecuentes la aterosclerosis y la hipertrofia ventricular izquierda<sup>8</sup>.

La dislipemia en el trasplantado es una alteración metabólica frecuente, de etiología multifactorial y tiene un papel destacado en el desarrollo de aterosclerosis<sup>9</sup>. Los factores de riesgo más relacionados son: inmunosupresión, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, diabetes mellitus, ingesta excesiva de alcohol, obesidad, enfermedad hepática crónica, predisposición genética y baja actividad física.

La elección de inmunosupresores tiene un impacto significativo en las dislipemias. Los fármacos que más influyen son los corticosteroides, los inhibidores de calcineurina (ciclosporina, tacrolimus) y los inhibidores de la quinasa *mammalian target of rapamycin* o mTOR (sirolimus y everolimus). Micofenolato de mofetilo o azatioprina tienen un papel menos importante.

El paciente presentaba niveles elevados de colesterol previos al trasplante, que se incrementan tras el injerto. Este aumento del perfil lipídico se puede ver potenciado, por un lado, por la administración de inmunosupresores, como efecto adverso bien conocido y, por otro lado, por una reducción de la actividad física durante meses debida a una necrosis en la cabeza femoral derecha.

Ante niveles elevados de colesterol y para reducir el riesgo cardiovascular, se inició tratamiento con hipolipemiantes (pitavastatina, atorvastatina y ezetimiba). Sin embargo, por afectar negativamente a la función hepática, se suspendieron y se inició terapia con el anticuerpo monoclonal alirocumab.

Alirocumab<sup>5</sup> está autorizado en la hipercolesterolemia primaria o la dislipemia mixta primaria. Entre las reacciones adversas descritas como frecuentes en ficha técnica están los signos y síntomas del tracto respiratorio superior (dolor orofaríngeo, rinorrea y estornudos), pero no está el riesgo de infección, como sí sucede con evolocumab, que tiene descrito

como frecuentes las infecciones del tracto respiratorio superior. En un paciente trasplantado y en tratamiento con inmunosupresores, existe un mayor riesgo de infección. Ante la posibilidad de que con la adición de alirocumab la frecuencia y gravedad de episodios infecciosos sea mayor, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Embase, de estudios o casos individuales de eficacia y seguridad de alirocumab en pacientes trasplantados, no encontrándose ninguna referencia al respecto.

En este paciente es significativo que poco después de iniciar tratamiento con alirocumab desarrolle procesos infecciosos severos, incluyendo un episodio de neumonía que requirió ingreso en la UCI. Destaca que estos procesos se producen cuando el tratamiento con alirocumab se administra de forma simultánea con everolimus. Se sabe que everolimus está asociado a más casos de infección respiratoria que azatioprina<sup>10</sup>, desconociéndose el posible efecto de la asociación de anticuerpos como alirocumab o evolocumab. Tras sustituir en el paciente everolimus por azatioprina, los cuadros respiratorios no se repiten, disminuyen los niveles de colesterol y hay una mejoría del estado general. Se observa que modificando el tipo de inmunosupresor, se puede ver modificado el perfil lipídico y además cuando se asocia el anticuerpo monoclonal alirocumab el riesgo de infección también varía. Es necesario replantear el beneficio/riesgo de alirocumab en función del tipo de inmunosupresión asociado por la posible influencia en el perfil lipídico y riesgo infeccioso, evaluar periódicamente este balance, establecer unas cifras de colesterol objetivo y suspender el fármaco según los niveles alcanzados. Alirocumab es un medicamento de reciente comercialización que requiere la máxima atención en la detección y notificación de eventos adversos, especialmente cuando se emplea en un paciente cuyas características difieren de la población de estudio de los distintos ensayos clínicos. Este caso ha sido notificado al Centro de Farmacovigilancia de Asturias.

## Financiación

Sin financiación.

## Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

## Aportación a la literatura científica

Descripción de neumonía asociada a alirocumab, reacción no recogida en ficha técnica aunque sí en evolocumab, de mecanismo de acción similar. Posible influencia de fármacos inmunosupresores, aunque no existen estudios al propósito.



## Bibliografía

1. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*. 2018;6:1. DOI:10.3390/pharmacy6010010
2. Ryan A, Nevitt SJ, Byrne CD, Cook P. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012917. DOI: 10.1002/14651858.CD012917
3. Rosenson RS, Durrington P MD. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. *UpToDate* [actualizado 5/2017] [consultado 8/7/2018]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-treatment?search=hipercolesterolemia%20familiar&source=search\\_result&selectedTitle=1~87&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-treatment?search=hipercolesterolemia%20familiar&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1)
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de evolocumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultado 8/7/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151016003/FT\\_1151016003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151016003/FT_1151016003.pdf)
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de alirocumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultado 8/7/2018]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151031008/FT\\_1151031008.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico IPT-Alirocumab/V1/22042016. [página web] Madrid [consultado 25/4/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos/Usos-Humano/informesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
7. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007746. DOI: 10.1002/14651858.CD007746
8. Brennan DC, Lentine KL. Lipide abnormalities after renal transplantation. *UpToDate* [internet]. Netherlands. Wolters Kluwer [updated 1/6/2018] [accessed 8/7/2018]. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?search=%20lipide%20abnormalities%20after%20renal%20transplantation.&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?search=%20lipide%20abnormalities%20after%20renal%20transplantation.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, et al.; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4(Suppl 7):13-53.
10. Snell GI, Valentine VG, Vitolo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus Versus Azathioprine in Maintenance Lung Transplant Recipients: An International, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2006;6(1):169-77.



## CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

### **Pneumonia in a patient with kidney transplant treated with alirocumab and everolimus**

### **Neumonía en un paciente con trasplante renal tratado con alirocumab y everolimus**

Lucía Ordóñez-Fernández, Adrián Rodríguez-Ferreras, Carmen Carriles, Alba Martínez-Torrón, Eva Lázaro-López, María Carmen Rosado-María

Pharmacy Service, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias. Spain.

## Author of correspondence

Lucía-Ordóñez Fernández  
Av. de Roma, s/n, 33011,  
Oviedo, Asturias. España.

Email:

lucia.ordonez.fernandez@gmail.com

Received 2 September 2018;

Accepted 23 October 2018.

DOI: 10.7399/fh.11138

#### How to cite this paper

Ordóñez-Fernández L, Rodríguez-Ferreras A, Carriles C, Martínez-Torrón A, Lázaro-López E, Rosado-María MC. Pneumonia in a patient with kidney transplant treated with alirocumab and everolimus. *Farm Hosp.* 2019;43(2):74-6.

## Introduction

Hypercholesterolemia is both the most common lipid disorder and a cardiovascular risk factor<sup>1</sup>. Treatment comprises a combination of lifestyle changes and pharmacological treatment with statins, with or without other lipid-lowering drugs. In some patients, this treatment may be insufficient or they may develop intolerance<sup>2,3</sup>.

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) captures and eliminates circulating low-density lipoproteins (LDL). Anti-PCSK9 monoclonal antibodies<sup>2</sup> prevent PCSK9 molecules from binding to LDL receptors, thus preventing a reduction in the number of LDL receptors on the hepatocyte surface. The use of the commercially available antibodies evolocumab<sup>4</sup> and alirocumab<sup>5,6</sup> is authorized in adults with primary hypercholesterolemia (non-familial hypercholesterolemia and heterozygous familial hypercholesterolemia) or primary and mixed dyslipidaemia. They can be used as monotherapy, in combination with a statin, with a statin and another hypolipidaemic agent, or in combination with other lipid-lowering agents in patients with intolerance or contraindications to statins.

Transplant patients are at increased risk of cardiovascular disease. Dyslipidaemias are among the causes of increased risk, and are strongly associated with the use of immunosuppressants. Similar to their treatment in the general population, these kinds of dyslipidaemias are treated with statins and other lipid-lowering drugs. In patients with intolerance or contraindications, the use of PCSK9 inhibitors has opened up a new treatment route. However, there are no specific studies on their effects in these patients.

## Case description

45-year-old man, kidney transplant in July 2015, with well-controlled hypertension, hyperuricemia without gouty episodes, dyslipidaemia, history of hepatitis C virus (HCV) infection treated with ledipasvir/sofosbuvir in 2015 for 12 weeks with a successful response, and history of pulmonary embolism associated with immobilization due to a sports injury in 2010.

Initial immunosuppressive treatment comprised a combination of tacrolimus, mycophenolate mofetil, and prednisone, which is standard therapy in kidney transplant patients<sup>7</sup>. In April 2017, mycophenolate mofetil was replaced by everolimus because of intense generalized itching.

After the transplant, the patient's lipid profile deteriorated. Treatment was started with high-dose statins (pitavastatin and subsequently atorvastatin) and ezetimibe. Due to liver function deterioration, therapy was suspended and a PCSK9 inhibitor (alirocumab 75 mg/15 d) was administered.

In September 2017, treatment was started with alirocumab. After two doses had been administered, he was admitted to the emergency unit with fever (39.9 °C), cough with yellowish expectoration, and odynophagia that lasted five days. He was admitted to the pulmonology unit with a diagnosis of retrocardiac pneumonia and sepsis of respiratory origin. After 5 hours he had hypotension, anuria, and compensated metabolic acidosis, and was transferred to the intensive care unit (ICU) for hemodynamic support. He remained in the ICU for 48 hours. After five days of admission, he was discharged from hospital, with alirocumab temporarily suspended.

## KEYWORDS

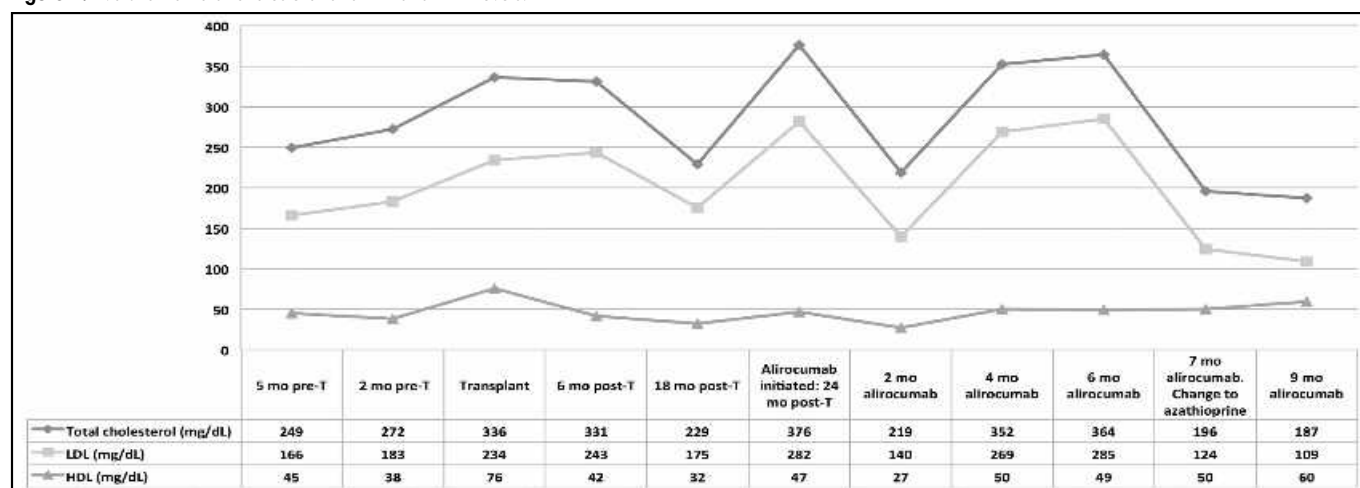
Alirocumab; Everolimus; Hypercholesterolemia; Kidney transplantation; Pneumonia.

## PALABRAS CLAVE

Alirocumab; Everolimus; Hipercolesterolemia; Neumonía; Trasplante renal.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia  
Articles published in this journal are licensed with a  
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>  
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

**Figure 1.** Evolution of total cholesterol and LDL and HDL levels.

HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; Pre-T: pre-transplant; post-T: post-transplant; T: transplant.

Treatment with alirocumab was restarted after 90 days. Ten days later he contacted the nephrology unit because of a new cough with yellowish expectoration associated with low-grade fever and fatigue. Treatment was started with amoxicillin-clavulanate.

In February 2018, everolimus was replaced by azathioprine because of recurrent respiratory infection, severe hypercholesterolemia, and erythematous skin lesions. Simultaneous treatment with alirocumab was maintained. In May, the lipid profile (Figure 1) and cutaneous lesions improved and infectious respiratory symptoms did not recur.

## Discussion

The main causes of mortality in kidney transplantation include cardiovascular complications, of which atherosclerosis and left ventricular hypertrophy are common<sup>8</sup>.

Dyslipidaemia in transplant patients is a common metabolic disorder of multifactorial aetiology and plays a prominent role in the development of atherosclerosis<sup>9</sup>. The following risk factors have been strongly associated with dyslipidaemia: immunosuppression, nephrotic syndrome, hypothyroidism, diabetes mellitus, excessive alcohol intake, obesity, chronic liver disease, genetic predisposition, and low physical activity.

The choice of immunosuppressants has a significant impact on dyslipidaemias. The most effective drugs include corticosteroids, calcineurin inhibitors (cyclosporine, tacrolimus), and mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitors, such as sirolimus and everolimus. Mycophenolate mofetil and azathioprine play a less relevant role in dyslipidaemias.

Prior to transplant, the patient had high levels of cholesterol, which increased after the procedure. This increase could have been due to the administration of immunosuppressants, which is a well-known adverse effect, and to the reduction in physical activity over a period of months due to a necrosis in the right femoral head.

Given the patient's high cholesterol levels, and in order to reduce cardiovascular risk, treatment was started with lipid-lowering agents (pitavastatin, atorvastatin, and ezetimibe). However, due to an adverse effect on liver function, these drugs were discontinued and therapy was started with the monoclonal antibody alirocumab.

Alirocumab<sup>5</sup> is authorized in primary hypercholesterolemia and primary mixed dyslipidaemia. The Summary of Product Characteristics (SPC) for alirocumab describes oropharyngeal pain, rhinorrhoea, and sneezing as frequent adverse reactions in the upper respiratory tract. This SPC does not include risk of infection, whereas the SPC for evolocumab includes upper respiratory tract infections as a frequent adverse event. Transplant patients treated with immunosuppressants are at an increased risk of infection. Given that the addition of alirocumab may

have increased the frequency and severity of infectious episodes, the PubMed and Embase databases were searched for studies or individual cases on the efficacy and safety of alirocumab in transplant patients. However, none were encountered.

It is noteworthy that shortly after starting treatment with alirocumab, the patient developed severe infectious processes, including a pneumonia episode that required his admission to the ICU. It should be emphasised that the infections occurred when alirocumab and everolimus were administered simultaneously. Although it is known that respiratory infections are more often associated with everolimus than with azathioprine<sup>10</sup>, potential interactions between everolimus and antibodies such as alirocumab or evolocumab remain unknown. After replacing everolimus with azathioprine, the respiratory symptoms did not recur, cholesterol levels decreased, and the patient's general state improved. It was found that the lipid profile could be modified by changing the type of immunosuppressant and that the addition of the monoclonal antibody alirocumab increased the risk of infection. The risk/benefit ratio of the use of alirocumab should be reconsidered according to the type of immunosuppression used due to its potential influence on lipid profile and infectious risk. This ratio should be assessed periodically, target cholesterol levels established, and the drug should be suspended when these targets are reached. Alirocumab is a recently marketed drug that should receive maximum attention regarding the detection and reporting of adverse events, especially when used in patients whose characteristics differ from the study populations in different clinical trials. The Pharmacovigilance Centre of Asturias has been notified of this case.

## Funding

No funding.

## Conflicts of interest

No conflict of interest.

## Contribution to the scientific literature

Description of alirocumab-associated pneumonia, an adverse reaction not included in its SPC, but which is included in the SPC for evolocumab, which has a similar mechanism of action. Potential effect of immunosuppressants, although there are no studies on this topic.

## Bibliography

1. Zodda D, Giammona R, Schifilliti S. Treatment Strategy for Dyslipidemia in Cardiovascular Disease Prevention: Focus on Old and New Drugs. *Pharmacy*. 2018;6:1. DOI:10.3390/pharmacy6010010
2. Ryan A, Nevitt SJ, Byrne CD, Cook P. PCSK9 inhibition for primary prevention of ischaemic heart disease in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;1:CD012917. DOI: 10.1002/14651858.CD012917
3. Rosenson RS, Durrington P MD. Familial hypercholesterolemia in adults: Treatment. *UpToDate* [updated 5/2017] [accessed 8/7/2018]. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-treatment?search=hipercolesterolemia%20familiar&source=search\\_result&selectedTitle=1~87&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/familial-hypercholesterolemia-in-adults-treatment?search=hipercolesterolemia%20familiar&source=search_result&selectedTitle=1~87&usage_type=default&display_rank=1)
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica de evolocumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [web page] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [accessed 8/7/2018]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151016003/FT\\_1151016003.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151016003/FT_1151016003.pdf)
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de alirocumab. Centro de información de medicamentos (CIMA) [web page] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [accessed 8/7/2018]. Available at: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151031008/FT\\_1151031008.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1151031008/FT_1151031008.html)
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico IPT-Alirocumab/V1/22042016. [web page] Madrid [accessed 25/4/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/IPT-alirocumab-Praluent-hipercolesterolemia.pdf>
7. Wagner M, Earley AK, Webster AC, Schmid CH, Balk EM, Uhlig K. Mycophenolic acid versus azathioprine as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;12:CD007746. DOI: 10.1002/14651858.CD007746
8. Brennan DC, Lentine KL. Lipide abnormalities after renal transplantation. *UpToDate* [internet]. Netherlands. Wolters Kluwer [updated 1/6/2018] [accessed 8/7/2018]. Available at: [https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?search=%20lipide%20abnormalities%20after%20renal%20transplantation.&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/lipid-abnormalities-after-renal-transplantation?search=%20lipide%20abnormalities%20after%20renal%20transplantation.&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
9. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, Bolton K, Chavers BM, Grimm R, et al.; National Kidney Foundation. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant*. 2004;4(Suppl 7):13-53.
10. Snell GI, Valentine VG, Vitolo P, Glanville AR, McGiffin DC, Loyd JE, et al. Everolimus Versus Azathioprine in Maintenance Lung Transplant Recipients: An International, Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Am J Transplant*. 2006;6(1):169-77.