

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

Versión completa de la revista en www.sefh.es y www.farmaciahospitalaria.grupoaulamedica.com

Editoriales

147 Regulación actual de los productos sanitarios: ¿es suficiente?

Juan Francisco Márquez-Peiró, Mariña Gaspar-Carreño

149 Los farmacéuticos y la reticencia a la vacunación

Antoni Trilla

Originales

151 OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua

Erika Esteve-Pitarch, Ariadna Padullés-Zamora, Kristel Maisterra-Santos, Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Helena Colom-Codina, Sara Cobo-Sacristán

Originales breves

158 Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico

Julia Sánchez-Gundín, Ana Isabel Torres-Suárez, Ana María Fernández-Carballido, Dolores Barreda-Hernández

163 Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización

Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Caso clínico

166 Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax

Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández, Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc, María Carmen Rosado-María

Cartas al director

168 Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*

Saioa Domingo-Echaburu, Unax Lertxundi-Etxebarria, Rafael Hernández-Palacios, Juan Medrano-Albéniz Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S (Réplica)



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, Emerging Sources Citation Index, 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



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^a 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@ismpp.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/biistream/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/eh/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

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

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. 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
- 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):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: 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
 - 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 [\[icmje.org/\]\(http://www.who.int/icmje.org/\) 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.</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 5.
Septiembre-Octubre 2019

Editoriales

- 147 Regulación actual de los productos sanitarios: ¿es suficiente?
Juan Francisco Márquez-Peiró, Marisa Gaspar-Carreño
- 149 Los farmacéuticos y la reticencia a la vacunación
Antoni Trilla

Originales

- 151 OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua
Erika Esteve-Pitarch, Ariadna Padullés-Zamora, Kristel Maisterra-Santos, Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Helena Colom-Codina, Sara Cobo-Sacristán

Originales breves

- 158 Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico
Julia Sánchez-Gundín, Ana Isabel Torres-Suárez, Ana María Fernández-Carballido, Dolores Barreda-Hernández
- 163 Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización
Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Caso clínico

- 166 Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax
Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández, Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc, María Carmen Rosado-María

Cartas al director

- 168 Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*
Saioa Domingo-Echaburu, Unax Lertxundi-Etxebarria, Rafael Hernández-Palacios, Juan Medrano-Albéniz, Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S (Réplica)



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 43. Number 5.
September-October 2019

Editorials

- 147 Current medical device regulation: Is that enough?
Juan Francisco Márquez-Peiró, Marisa Gaspar-Carreño
- 149 Pharmacists and the reluctance to vaccines
Antoni Trilla

Originals

- 151 OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion
Erika Esteve-Pitarch, Ariadna Padullés-Zamora, Kristel Maisterra-Santos, Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Helena Colom-Codina, Sara Cobo-Sacristán

Brief originals

- 158 Capecitabine safety profile, innovative and generic adjuvant formulation of nonmetastatic colorectal cancer
Julia Sánchez-Gundín, Ana Isabel Torres-Suárez, Ana María Fernández-Carballido, Dolores Barreda-Hernández
- 163 Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration
Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Clinical case

- 166 Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax
Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández, Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc, María Carmen Rosado-María

Letters to the editor

- 168 Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool
Saioa Domingo-Echaburu, Unax Lertxundi-Etxebarria, Rafael Hernández-Palacios, Juan Medrano-Albéniz, Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S (Reply)



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Regulación actual de los productos sanitarios: ¿es suficiente?

Current medical device regulation: Is that enough?

Juan Francisco Márquez-Peiró¹, Marisa Gaspar-Carreño²¹Servicio de Farmacia, Vithas Perpetuo Internacional, Alicante. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Intermutual de Levante, Valencia. España.

Autor para correspondencia

Juan Francisco Márquez Peiró
Servicio de Farmacia
Vithas Perpetuo Internacional
Plaza Dr. Gómez Ulla, 15,
03013 Alicante. España

Correo electrónico:
marquezju@vithas.es

Recibido el 14 de febrero de 2019;
aceptado el 16 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11228

Cómo citar este trabajo

Márquez-Peiró JF, Gaspar-Carreño M. Regulación actual de los productos sanitarios: ¿es suficiente? Farm Hosp. 2019;43(5):147-8.

El ámbito de actividad del farmacéutico engloba diferentes productos que son de su competencia: medicamentos, productos sanitarios (PS), cosméticos, productos de cuidado personal o biocidas de uso clínico y personal, con diferencias en cuanto a regulación, exigencias en la comercialización y vigilancia postcomercialización¹. La normativa europea siempre ha buscado la libre circulación de estos productos en el mercado interior de la Unión Europea, y establecer un alto nivel de protección de la salud y seguridad de los consumidores.

Para los PS, su regulación europea data de los años 90, en la que se adoptaron tres directivas: PS, PS implantables activos y PS para diagnóstico *in vitro*. Para estas directivas se utilizó un enfoque legislativo que se había adoptado recientemente para los productos industriales, adaptándolo a los PS. Este enfoque legislativo, conocido como el "nuevo enfoque", tiene como principales características el cumplimiento de requisitos esenciales, referencias a normas técnicas, evaluación desvinculada de las autoridades nacionales, reconocimiento mutuo de las evaluaciones de conformidad llevadas a cabo por los organismos notificados, libre circulación de los productos con evaluación de la conformidad positiva y con distintivo de marcado CE.

Con el tiempo, estas directivas se han ido modificando para mejorar la libre circulación de los PS y la seguridad de los ciudadanos. Así, la Comisión Europea consideró necesaria una actualización de la normativa, adaptándola a los avances tecnológicos, y estableciendo garantías adicionales que reforzaran la seguridad de los productos y la salud de los ciudadanos. Como resultado de esto se publicaron en 2017 dos nuevos reglamentos relativos a los PS y a los PS para diagnóstico *in vitro*^{2,3}.

Con esta nueva reglamentación se refuerzan significativamente algunos elementos clave del enfoque normativo vigente como los que se indican a continuación.

Autorización y comercialización

Previamente a la comercialización de un PS se debe realizar una evaluación de la conformidad de este con los requisitos esenciales (requisitos generales de seguridad y funcionamiento) que le son de aplicación, según la clase y tipo de producto. Esta evaluación de la conformidad la llevan a cabo los conocidos como Organismos Notificados (ON), que son entidades imparciales e independientes acreditadas para esta actividad. Estos

ON son designados por cada Estado miembro y se incluyen en un listado de la Comisión Europea. Su correcto funcionamiento es fundamental para garantizar un elevado nivel de protección de la salud, y dar seguridad y confianza a los ciudadanos en el sistema. Por ese motivo se ha considerado que son necesarios una serie de controles a nivel de la Unión, y establecer, además, una autoridad responsable del ON, que, entre otras funciones, supervisará y garantizará que los ON siguen cumpliendo los requisitos y obligaciones para los que han sido designados. En España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) es el único ON designado por el Ministerio de Sanidad (número 0318), y, a su vez, actúa también como autoridad sanitaria, por lo que debe tener definidas sus actuaciones en cada caso y posibles conflictos de interés. Sin embargo, esto no siempre es así, ya que en muchos casos se trata de entidades privadas con ánimo de lucro.

Con los nuevos reglamentos se fijan normas elevadas de calidad y seguridad para los PS. Así, se armonizan las normas aplicables a la introducción en el mercado y la puesta en servicio en la Unión de PS, garantizando, entre otras cosas, que los datos generados en investigaciones clínicas sean fiables y sólidos, protegiendo la seguridad de los sujetos que participen en dichas investigaciones.

Para productos implantables y de clase III, los fabricantes deben resumir los principales aspectos de seguridad y funcionamiento del producto, y el resultado de la evaluación clínica debe ser público.

En el caso de productos implantables de clase III y los activos de clase IIb destinados a administrar un medicamento, se establece que los ON soliciten a sus paneles de expertos que examinen los informes de evaluación clínica.



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.

Vigilancia y control del mercado

Los fabricantes deben tener un sistema de gestión de calidad y de seguimiento postcomercialización adecuado a la clase de riesgo y PS, a fin de garantizar que estos sigan siendo conformes y que la experiencia obtenida en el uso se tenga en cuenta para el proceso de producción. Con el objetivo de reducir al mínimo los riesgos y prevenir incidentes relacionados con los productos, los fabricantes deben establecer un sistema tanto para la gestión de riesgos como para notificar incidentes y acciones correctivas de seguridad. El sistema de gestión de riesgo ha de ser cuidadosamente adaptado a la evaluación clínica del producto y reflejarse en la misma, incluidos los riesgos clínicos que deben tenerse en cuenta como parte de las investigaciones clínicas, la evaluación clínica y el seguimiento clínico postcomercialización.

Por otra parte, se establecen mejoras en la información al paciente y en la trazabilidad de los PS para proteger mejor la salud y mejorar la seguridad (identificación única de productos, requisitos generales de seguridad y funcionamiento, documentación técnica, reglas de clasificación, procedimientos de evaluación de la conformidad e investigaciones clínicas, etc.).

Los pacientes a los que se implante un producto deben recibir información esencial clara y fácilmente accesible que permita identificar el producto implantado, además de cualquier otra información pertinente sobre el producto.

Con respecto a la trazabilidad, la implantación de un sistema de identificación única (sistema UDI), basado en directrices internacionales, mejorará la eficacia de las actividades relacionadas con la seguridad postcomercialización. Para esto, es esencial la creación de la base de datos europea sobre PS denominada Eudamed. Esta integrará información sobre los PS comercializados, agentes económicos pertinentes, evaluación de la conformidad, ON, certificados, investigaciones clínicas, vigilancia y control del mercado, etc.

En el seguimiento del PS postcomercialización, los fabricantes deben desempeñar un papel activo recabando de manera sistemática y activa información sobre la experiencia de uso de sus productos. Para ello, deben establecer un sistema de seguimiento postcomercialización general en el marco de su sistema de gestión de calidad. La información obtenida se utilizará para: a) mejorar la determinación de la relación beneficio-riesgo y la gestión de los riesgos; b) actualizar información sobre diseño y fabricación, instrucciones de uso y etiquetado; c) actualizar la evaluación clínica; d) actualizar el resumen de seguridad y funcionamiento clínico; e) detectar necesidades de acciones preventivas, correctivas o de acciones correctivas de seguridad; f) determinar posibilidades de mejorar la utilización,

el funcionamiento y la seguridad del producto; g) contribuir, en su caso, al seguimiento postcomercialización de otros productos, y h) detectar las tendencias e informar de las mismas.

Además, para los fabricantes de PS de clase IIa, IIb y III, se preparará un informe periódico de seguridad actualizado (PSUR: *periodic safety update report*) para cada producto, similar al que se exige para los medicamentos. En la normativa europea se establece la frecuencia de actualización y remisión a la autoridad competente del PSUR.

Por otra parte, y desde un punto de vista asistencial, existe un sistema de vigilancia de PS que incluye la notificación de incidentes adversos acaecidos, su registro y evaluación por las autoridades sanitarias, la adopción de las medidas oportunas en orden a la protección de la salud, y la transmisión de estas medidas a los agentes interesados^{4,5}. En este sistema es clave el responsable de vigilancia de PS, encargado de supervisar y coordinar los incidentes notificados por los profesionales sanitarios de su centro, actuar como interlocutor con las autoridades sanitarias y garantizar la difusión de las notas informativas/alertas de PS emitidas por la AEMPS. Para que el sistema funcione de forma adecuada es esencial la notificación del incidente al responsable de vigilancia de PS del centro.

Por último, no podemos dejar de mencionar el papel que el Real Decreto Legislativo 1/2015 atribuye al farmacéutico de hospital, indicando entre sus funciones: "Participar y coordinar la gestión de las compras de medicamentos y PS del hospital a efectos de asegurar la eficiencia de la misma". Las diferencias existentes entre comunidades autónomas provocan diferencias en la participación del farmacéutico de hospital en la gestión de PS, y por tanto, que no se puedan aplicar criterios similares a los que se aplican en la evaluación, selección y adquisición de medicamentos.

En conclusión, siendo el actual sistema de evaluación de la conformidad de PS, seguimiento postcomercialización y vigilancia mejorable, el no cumplimiento de la obligación de cada una de las partes implicadas puede suponer un riesgo para la salud y seguridad de los ciudadanos. Así, es necesario asegurar aspectos como la notificación de incidentes y potenciar el papel del farmacéutico de hospital, no solo como responsable de vigilancia de PS, sino como actor principal en la gestión integral del PS como garante de su trazabilidad, seguridad y evidencia de su efectividad/rendimiento. La implementación de las acciones que se establecen en los nuevos reglamentos sobre PS mejorarán claramente estos aspectos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, nº 177, (25 de julio de 2015).
2. Reglamento (CE) nº 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea nº 117, (5 de mayo de 2017).
3. Reglamento (CE) nº 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea nº 117, (5 de mayo de 2017).
4. Grupo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Recomendaciones para la vigilancia de los Productos Sanitarios por los centros/hospitales y los profesionales sanitarios [monografía en Internet] [consultado 4/12/2018]. Disponible en: http://gruposdetrabaja.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/VIGILANCIA_PRODUCTOS_SANITARIOS_GPS_ok_final.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota Informativa Productos Sanitarios 24/2018. Información de la AEMPS sobre las garantías sanitarias de los Productos Sanitarios [Internet] [consultado 30/11/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/seguridad/2018/NI-PS-24-2018-garantias-sanitarias-PS.htm>



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Current medical device regulation: Is that enough?**Regulación actual de los productos sanitarios:
¿es suficiente?**Juan Francisco Márquez-Peiró¹, Marisa Gaspar-Carreño²¹Servicio de Farmacia, Vithas Perpetuo Internacional, Alicante. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Intermutual de Levante, Valencia. España.**Author of correspondence**Juan Francisco Márquez Peiró
Servicio de Farmacia
Vithas Perpetuo Internacional
Plaza Dr. Gómez Ulla, 15,
03013 Alicante. SpainCorreo electrónico:
marquezju@vithas.esReceived 14 February 2019;
Accepted 16 May 2019.

DOI: 10.7399/fh.11228

How to cite this paper

Márquez-Peiró JF, Gaspar-Carreño M. Current medical device regulation: Is that enough? Farm Hosp. 2019;43(5):147-8.

The field of activity of pharmacists includes a range of products within their competence: medicines, medical devices (MD), cosmetic products, personal care products, or antimicrobials for clinical and personal use. These products differ regarding their regulation, marketing requirements, and post-marketing surveillance¹. European legislation has always sought the free movement of these products within the internal market of the European Union (EU), and to establish a high level of protection for consumer health and safety.

The 1990s saw the implementation of European regulations on these products with the adoption of three directives on MDs, implantable MDs, and *in vitro* diagnostic MDs. A legislative approach that had been recently applied to industrial products was adapted to these directives on MDs. The main characteristics of this legislative focus, known as the "New Approach Directives", are the fulfilment of essential requirements, reference to technical standards, assessment independent of national authorities, mutual recognition of conformity assessment procedures conducted by Notified Bodies (NB), free movement of products with positive conformity assessment results and with the EC marking.

Over time, these directives have been modified to improve the free movement of MDs and citizen safety. Thus, the European Commission recognised the need to update the regulations, adapting them to technological advances and establishing additional guarantees that would ensure product safety and patient health. As a result, two new regulations were published on MDs and *in vitro* diagnostic MDs^{2,3}.

These new regulations reinforced some key elements of the current regulatory approach, which are addressed in the following sections.

Authorization and marketing

Prior to marketing an MD, an assessment must be conducted of its conformity with the essential requirements (general safety and performance requirements), depending on the class and type of the product. The conformity assessment is conducted by the NBs, which are impartial independent entities accredited for conducting this activity. The NBs are designated by each Member State and are included in a European Commission list. Their correct functioning is essential to guarantee a high level of health protection and to provide citizens with confidence in the system. For this reason, it has

been considered necessary to establish a group of controls at the EU level and a responsible NB authority that, among its other functions, will supervise and ensure that the NBs continue to fulfil the requirements and obligations for which they have been designated. In Spain, the AEMPS is the only NB appointed by the Spanish Ministry of Health (number O318). The AEMPS also acts as the Health Authority, and so it must define its role in each case and possible conflicts of interest. However, this situation is not always the case, because it often outsources to private entities with profit motives.

The new regulations set high standards for the quality and safety of MDs. Thus, the rules applicable to marketing MDs and their introduction in the EU have been harmonized and ensure, among other aspects, that the data obtained in clinical studies are reliable and robust, while protecting the safety of participants.

Manufacturers should summarize the main safety and performance aspects of implantable and class III devices, and the results of their clinical evaluation should be made public.

In the case of implantable Class III devices and active Class IIb devices for drug delivery, NBs are required to direct their expert panels to review the clinical evaluation reports.

Surveillance and market control

Manufacturers must have a quality management system and post-marketing follow-up appropriate to the risk and MD class to ensure conformity once devices are in the market and that the feedback obtained from their use is implemented in the production process. In order to minimize risks and prevent device-related incidents, manufacturers must establish a system for



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.

risk management and for reporting incidents and safety corrective actions. The risk management system must be carefully adapted to the device's clinical evaluation, which itself should include aspects of the risk management system. Thus, clinical risks should be taken into account and be included in the clinical studies, clinical evaluation, and post-marketing clinical follow-up.

Furthermore, patient information and MD traceability have been improved to better protect health and improve safety (unique identification of devices, general safety and performance requirements, technical documentation, classification rules, conformity assessment procedures, and clinical studies, etc.).

Implant patients have to be given clear and easily accessible essential information that allows the device to be identified as well as any other relevant information about the product.

Regarding traceability, the implementation of a Unique Device Identification system, based on international guidelines, will improve the effectiveness of activities related to post-marketing safety. To this end, the creation of the European Database on Medical Devices (Eudamed) is essential. Eudamed will integrate information on marketed MDs, relevant economic agents, conformity assessment, NBs, certificates, clinical studies, market surveillance and control, and so on.

During post-marketing MD follow-up, manufacturers should systematically and actively collect information on the experience of using their devices. To achieve this, they should establish a general post-market surveillance system within the framework of their quality management system. The information obtained will be used to: a) update the benefit-risk determination and improve risk management; b) update information on design and manufacturing, instructions for use, and labelling; c) update the clinical evaluation; d) update the safety and clinical performance summary; e) detect the need for preventive corrective actions or field safety corrective actions; f) determine possible improvements in the usability, performance, and safety of the device; g) contribute, where appropriate, to the post-market surveillance of other devices; and h) detect and report trends.

In addition, class IIa, IIb, and III MD manufacturers will prepare a periodic safety update report (PSUR) for each device. The PSUR is similar to that

required for medicinal products. European regulations establish how often the PDUR is updated and remitted to the competent authority.

Moreover, from a health-care perspective, there is an MD surveillance system that includes the notification of adverse events, their recording and assessment by the health authorities, the adoption of appropriate measures to protect health, and the reporting of these measures to the interested agents^{4,5}. In this system, a key role is that of the MD surveillance manager, who supervises and coordinates the incidents notified by the health professionals in their centre, acts as spokesperson with the health authorities, and guarantees the emission of the informative notes/MD alerts issued by the AEMPS. In order for the system to function properly, incidents must be reported to the centre's MD Surveillance Manager.

Finally, we must mention Spanish Royal Legislative Decree 1/2015, which states that hospital pharmacists should, among their other functions, "Participate in and coordinate the management of the medicinal products and medical devices procurements for the hospital to ensure efficiency". Differences between Spanish autonomous communities has led to differences in the level of participation of hospital pharmacists in the management of MDs, and therefore, it is unfeasible to apply criteria similar to those applied in the assessment, selection, and acquisition of medicines.

In conclusion, the health and safety of citizens could be compromised by the fact that the current system of MD conformity assessment and post-market surveillance needs further improvements to ensure that the agents involved are able to fulfil their obligations. Thus, the systematic reporting of incidents must be ensured, and the role of hospital pharmacists should be maximized, not only as MD Surveillance Managers, but as main agents in the comprehensive management of MDs as guarantors of their traceability, safety, and evidence-based effectiveness/performance. The implementation of the actions established in the new MD regulations will clearly improve these aspects.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Bibliography

1. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n° 177, [25 de julio de 2015].
2. Reglamento (CE) n° 2017/745 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea n° 117, [5 de mayo de 2017].
3. Reglamento (CE) n° 2017/746 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 5 de abril de 2017, sobre los productos sanitarios. Diario Oficial de la Unión Europea n° 117, [5 de mayo de 2017].
4. Grupo de Productos Sanitarios (GPS) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Recomendaciones para la vigilancia de los Productos Sanitarios por los centros/hospitales y los profesionales sanitarios [monography at Internet] [accessed 4/12/2018]. Available at: http://gruposdetrabajo.sefh.es/gps/images/stories/publicaciones/VIGILANCIA_PRODUCTOS_SANITARIOS_GPS__ok_final.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Nota Informativa Productos Sanitarios 24/2018. Información de la AEMPS sobre las garantías sanitarias de los Productos Sanitarios [Internet] [accessed 30/11/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/productosSanitarios/seguridad/2018/NI-PS-24-2018-garantias-sanitarias-PS.htm>



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Los farmacéuticos y la reticencia a la vacunación**Pharmacists and the reluctance to vaccines**

Antoni Trilla

Servicio de Medicina Preventiva y Epidemiología, Hospital Clínic, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Antoni Trilla
Servicio de Medicina Preventiva
y Epidemiología
Hospital Clínic de Barcelona
Villarroel, 170, 08036-Barcelona.

Correo electrónico:
atrilla@clinic.cat

Recibido el 3 de junio de 2019;
aceptado el 8 de junio de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11286

Cómo citar este trabajo

Trilla A. Los farmacéuticos y la reticencia a la vacunación. Farm Hosp. 2019;43(5):149-50.

La vacunación es una de las formas más eficaces de evitar enfermedades. Actualmente previene de 2 a 3 millones de muertes al año y otros 1,5 millones de muertes adicionales podrían también evitarse si mejorara la cobertura mundial de la vacunación infantil¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha considerado la reticencia a la vacunación, o la negativa a vacunarse a pesar de la disponibilidad de vacunas, como una de las diez cuestiones principales que requerirán su atención y la de sus países asociados en el ámbito de la salud durante el año 2019. La reticencia a la vacunación, según indica la propia OMS, amenaza con revertir los progresos realizados en la lucha contra las enfermedades prevenibles mediante vacunación. Los casos de sarampión, por ejemplo, han experimentado un aumento del 300% en la región europea de la OMS durante 2018. Las razones de este incremento son complejas, y no siempre se deben a la reticencia a vacunarse. Algunos países vecinos de España, con niveles altos de renta (Francia, Italia o Grecia), dotados de buenos sistemas sanitarios y donde la falta de acceso a la vacunación no es un problema, estaban muy cerca de eliminar la enfermedad, como lo estaba (y está aún) España. Sin embargo, estos países han experimentado un resurgimiento del sarampión, derivado del progresivo pero inexorable descenso en las tasas de cobertura vacunal poblacionales, fundamentalmente por el aumento de la reticencia a la vacunación y por la acción de grupos contrarios a ésta. Este descenso en las tasas de vacunación ha comportado la pérdida de la inmunidad de grupo y ha favorecido la aparición de miles de casos, incluyendo casos graves y muertes. Desde enero de 2018 hasta mayo de 2019, 47 de los 53 países de la región europea de la OMS han comunicado un total de más de 100.000 casos de sarampión, incluyendo más de 90 muertes².

Las razones por las que hay personas que deciden no vacunarse son complejas. Un grupo asesor de la OMS sobre vacunas identificó la complacencia, los inconvenientes para acceder a las vacunas y la falta de confianza como las razones más importantes. Los trabajadores sanitarios seguimos siendo los profesionales en los que más confía la población en las decisiones relativas a la vacunación. Somos todos nosotros, incluyendo por supuesto a los profesionales farmacéuticos, los que debemos proporcionar siempre información actualizada, fidedigna y verosímil sobre las vacunas a la población.

El debate científico sobre las vacunas, tal y como pretenden plantearlo los grupos reticentes a la vacunación, está cerrado desde hace tiempo: las vacunas salvan millones de vidas en todo el mundo y evitan enfermedades³. A pesar de ello, los individuos y grupos contrarios a las vacunas expresan reiteradamente en público falsos argumentos, medias verdades o teorías conspiratorias, y usan selectivamente evidencias anecdóticas⁴. Sus teorías están basadas en la falsa ciencia, que siempre produce daños reales. En ningún momento los grupos o los pretendidos expertos contrarios a la vacunación han sido capaces de presentar evidencias suficientes, sólidas o concluyentes, en revistas biomédicas o reuniones científicas, que posibiliten confirmar o refutar sus tesis.

Las razones del rechazo o desconfianza en las vacunas son varias. Probablemente las que más contribuyen a este fenómeno en la actualidad son las relativas a la percepción que los ciudadanos, y desafortunadamente también algunos profesionales sanitarios, tienen sobre la seguridad de las vacunas y sobre los riesgos reales de las enfermedades que previenen. Cuando la confianza en la vacunación se deteriora, la indecisión puede conducir a retrasos en la vacunación o rechazo de la misma, lo que amenaza la efectividad de los programas públicos de vacunación y puede dar lugar a brotes de enfermedad. Las vacunas siguen un proceso riguroso de desarrollo, producción, comercialización y vigilancia postcomercialización, que obviamente es siempre mejorable. Si se detectan reacciones adversas inesperadas, éstas son registradas y analizadas por los organismos competentes. Cualquier afirmación al respecto de la seguridad de las vacunas requiere una fría y extensa evaluación científica y su explicación por un profesional cualificado⁵⁻⁹.



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.

Las personas y los padres que rechazan o retrasan la vacunación sistemática de sus hijos en países como España suelen tener un buen nivel de estudios y tratan de informarse al respecto, bien sea consultando a profesionales sanitarios o no sanitarios o, más habitualmente, buscando información en internet. En la red se encuentran fácilmente páginas web o vídeos de personajes y grupos antivacunas que, siempre bajo nombres más atractivos (tipo "Liga a favor de la libre vacunación"), usan la evidencia anecdótica y las habituales teorías de la conspiración ("hay que desconfiar de las empresas farmacéuticas y de los gobiernos"). Estos grupos emplean en ocasiones narrativas e historias personales, mientras que los profesionales sanitarios empleamos números o estadísticas de riesgos, que no resultan tan atractivos. Los personajes y grupos antivacunas han reconocido rápidamente el valor que para ellos tienen internet, Twitter o Facebook, donde parece que, se diga lo que se diga, todo vale. Varios factores potencian la diseminación de esta información, fenómeno denominado amplificación social del riesgo¹⁰. Existen ya suficientes evidencias al respecto de los riesgos potenciales de la diseminación de opiniones o rumores falsos en las redes sobre la seguridad o efectividad de las vacunas, así como sobre las consecuencias potenciales de no afrontar dichos rumores en tiempo y forma adecuados, sin olvidar también las preocupaciones legítimas de la población¹¹.

Afortunadamente, para la mayoría de la población de todo el mundo, la normalidad es vacunarse y vacunar a sus hijos. Los niveles de cobertura de las vacunas incluidas en los calendarios recomendados o vacunas sistemáticas se sitúan por encima del 85-95% en países de la Unión Europea. Estas coberturas nos permiten mantener la inmunidad de grupo frente a la práctica totalidad de enfermedades en las que recomendamos la vacunación. Si el número de personas o padres que opta por no vacunar a sus hijos aumentase de forma significativa con respecto a la situación actual, la inmunidad de grupo se perdería fácilmente en zonas geográficas por lo demás bien vacunadas, como ha sucedido con el sarampión en Francia, Italia o Grecia. Es cierto que los niños no vacunados por decisión de sus padres siguen beneficiándose de la inmunidad de grupo generada por todos los demás. La solidaridad no es uno de los valores de los padres contrarios a la vacunación: al no vacunar a sus hijos, contribuyen a que todos estemos en riesgo y sea más difícil alcanzar el objetivo de eliminar, e incluso erradicar, algunas infecciones, como el sarampión.

Hay que recordar e insistir en el hecho de que la fuente principal de información y de más confianza para la población, en relación con las vacunas, es siempre su profesional sanitario de referencia. Convencer al segmento de personas genuinamente indecisos (los reticentes) y reforzar la bondad de la decisión de vacunar con normalidad de los padres ya

convencidos son los objetivos principales que se han de alcanzar mediante este proceso de diálogo. La clave es afrontar adecuada y tranquilamente los interrogantes de los padres indecisos, a la vez que se preserve la confianza del público en general en las vacunas basándonos en la evidencia científica y en la realidad de millones de personas vacunadas.

Para alcanzar y mantener la confianza en las vacunas, los farmacéuticos pueden y deben desempeñar un papel relevante. Son expertos en medicamentos: deben conocer las ventajas, indicaciones, posibles efectos adversos y riesgos de las vacunas. Están en contacto directo con el público y, en los hospitales y centros asistenciales, con muchos otros profesionales sanitarios, como por ejemplo durante cada campaña anual de vacunación de la gripe^{12,13}. Pueden ser un buen ejemplo para todos: ciudadanos y profesionales. Para ello, además de actualizar siempre sus conocimientos y colaborar con todos los profesionales sanitarios, deben aprender a afrontar adecuadamente los falsos mitos habituales y recurrentes relacionados con las vacunas: falsas alegaciones al respecto de la escasa eficacia de las vacunas, supuesto contenido tóxico de las mismas (presencia de mercurio o aluminio), dudas al respecto de su seguridad (efectos adversos y enfermedades supuestamente relacionadas, como trastornos del espectro autista, diabetes, cáncer, enfermedades autoinmunitarias o varios síndromes neurológicos).

Los profesionales sanitarios tenemos la obligación científica, ética y deontológica de recomendar la vacunación siempre que no existan razones médicas que lo desaconsejen. Tenemos la capacidad de generar y mantener la confianza de la población si explicamos siempre la verdad, los datos y las evidencias, que incluyen tanto los riesgos reales como los beneficios de las vacunas. No existe ninguna vacuna en la que se pueda garantizar la ausencia completa de riesgo, pero este debe ser contrapuesto a las ventajas que ofrecen al respecto de la protección de la enfermedad y sus consecuencias. Los farmacéuticos son una parte muy importante de esta actividad formativa e informativa¹⁴.

La falsa ciencia no es nunca inocua: produce daños reales, que conocemos y podemos evitar. Vacunarse es protegerse y también protegernos todos.

Conflicto de intereses

El Dr. Trilla ha recibido honorarios como consultor, asesor y/o ponente de GlaxoSmithKline, MSD, Sanofi Pasteur y Seqirus, y ha participado como investigador en ensayos clínicos con vacunas de Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur y MSD, cuyos fondos fueron pagados a su institución.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. Diez cuestiones de salud que la OMS abordará este año [página web] [consultado: 24/5/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/ten-threats-to-global-health-in-2019>
- World Health Organization. Over 100 000 people sick with measles in 14 months: with measles cases at an alarming level in the European Region, WHO scales up response [página web] [consultado: 24/5/2019]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/over-100-000-people-sick-with-measles-in-14-months-with-measles-cases-at-an-alarming-level-in-the-european-region,-who-scales-up-response>
- Trilla A. Systematic vaccination: Convinced, hesitants and radicals. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:160-2.
- Eisenstein M. An injection of trust. *Nature*. 2014;507(7490):S17-9.
- Kwok R. The real issues in vaccine safety. *Nature*. 2011;473:436-8.
- Maglione MA, Lopamudra D, Raen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014;134:1-13.
- Institute of Medicine. *Adverse Events of Vaccines. Evidence and Causality*. Washington DC: The National Academy Press; 2011.
- Nelson B. Behind a vaccine. *Nature*. 2015;520:711-3.
- Jefferson T. Vaccination and its adverse effects: real or perceived. *BMJ*. 1998;317:159-60.
- Kasperson RE, Renn O, Slovic P, Brown HS, Emel J, Goble R. The social amplification of risk: a conceptual framework. *Risk Anal*. 1988;8:177-87.
- Sunstein CR. *On Rumors: How Falsehoods Spread, Why We Believe Them, and What Can Be Done*. Princeton (New Jersey, USA): Princeton University Press; 2014.
- Trilla A, Aldea M. Influenza vaccination in health-care workers: Auctoritas and potestas. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):59-61.
- Llupia A, Puig J, Mena G, Bayas JM, Trilla A. The social network around influenza vaccination in health care workers: a cross-sectional study. *Implement Sci*. 2016;11:152-6.
- International Pharmaceutical Federation (FIP). *An overview of current pharmacy impact on immunisation. A global report 2016*. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2016.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Pharmacists and the reluctance to vaccines**Los farmacéuticos y la reticencia a la vacunación**

Antoni Trilla

Preventive Medicine and Epidemiology, Clinic Hospital, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Antoni Trilla
Servicio de Medicina Preventiva
y Epidemiología
Hospital Clínic de Barcelona
Villarroel, 170, 08036-Barcelona (Spain)

Correo electrónico:
atrilla@clinic.cat

Received 3 June 2019;
Accepted 8 June 2019.
DOI: 10.7399/fh.11286

How to cite this paper

Trilla A, Pharmacists and reluctance to vaccination. Farm Hosp. 2019;43(5):149-50.

Vaccination is one of the most effective ways to prevent diseases. Currently, it prevents from 2 to 3 million deaths a year and 1.5 million deaths could be avoided if the global coverage of childhood immunization were improved¹.

The World Health Organization (WHO) has evaluated vaccine hesitancy, or refusal to be vaccinated, despite the availability of vaccines, as one of the top ten issues that will require attention and that of their partner countries in the field of health during the year 2019. Reluctance to vaccination, according to the WHO itself, threatens to reverse the progress achieved in the fight against vaccine-preventable diseases. Measles cases, for instance, have experienced an increase of 300% in the WHO European region during 2018. The reasons for this increase are complex and are not always due to the reluctance to get vaccinated. Some of Spain's neighboring countries with high levels of income (France, Italy, Greece), endowed with good healthcare systems and where lack of access to vaccination is not a problem, were very close to eliminating the disease, as in Spain (and still is). However, these countries have experienced measles resurgence, derived from the gradual but relentless decline in vaccination coverage rates, mainly due to an increased vaccine hesitancy and action groups against vaccination. This decrease in immunization rates has led to the loss of herd immunity and has encouraged the emergence of thousands of cases, including severe cases and deaths. From January 2018 to May 2019, 47 of the 53 countries in the WHO European region have reported a total of over 100,000 cases of measles, including more than 90 deaths².

The reasons why some people choose not to be vaccinated are complex. The WHO's advisory group on immunization identified complacency, the drawbacks to vaccines access and the lack of trust as the main reasons. We, the health workers, remain the most trusted by the people in decisions regarding vaccination. All of us, including of course the pharmacists, are the ones who must always provide current, reliable and credible information on vaccines to the population.

The scientific debate about vaccines, as hesitant groups to vaccination intend it to be raised, has been closed for some time: vaccines save millions of lives around the world and prevent diseases³. However, individuals and groups against vaccines repeatedly and publicly expressed false pretenses, half-truths and conspiracy theories and selectively use anecdotal evidence⁴. Their theories are based on false science, which always produces serious

harm. Opposing groups or vaccination-alleged experts have never been able to provide sufficient solid or conclusive evidence in medical journals or scientific meetings, which does not even allow to confirm or refute their thesis.

The reasons for rejection or distrust of vaccines are various. Probably, the reasons that most contribute to this current phenomenon are those concerning the perception that citizens –and unfortunately, some health professionals– have about the safety of vaccines and on the real risks of the diseases they prevent. When confidence in vaccination decreases, indecision can lead to delays in vaccination or even to its rejection, which threatens the effectiveness of public vaccination programs and can cause disease outbreaks. Vaccines follow a rigorous process that involves development, production, marketing and post-marketing monitoring, which, of course, could be improved. If unexpected adverse reactions are detected, these are recorded and analyzed by the appropriate agencies. Any statements about the safety of vaccines requires an extensive scientific evaluation that should be explained by a qualified professional^{5,9}.

People and parents who reject or delay their children's routine immunization such as Spain, are usually well educated and try to learn about vaccines, either by asking health or non-health professionals, or, more usually, consulting on the Internet. There are webpages or videos from groups against vaccination that are easily found. They often use attractive titles –such as “Free vaccination league”–, and are based on anecdotal evidence, as well as the usual conspiracy theories –“pharmaceutical companies and governments should not be trusted”–. These groups sometimes use narratives and personal stories, while healthcare professionals employ numbers or risk statistics that are not so attractive. Individuals and anti-vaccination groups have quickly learned the value of Internet, Twitter or Facebook, where apparently



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.

every statement is valid. Several factors enhance the dissemination of this information, a phenomenon called social amplification of risk¹⁰. There is already enough evidence about the potential risks of spreading these beliefs or false rumors in social media, where safety or effectiveness of immunization are questioned, leading to potential consequences of not being able to stand up against these and protecting concerned people on time¹¹.

Fortunately, for the majority of the world's population, children and people are normally vaccinated. Immunization coverage levels in the recommended schedules or routines, are above 85-95% in European Union countries. This coverage allows us to keep the herd immunity from almost every disease for which we recommend vaccination. If the number of people or parents who choose not to vaccinate their children were to significantly increase from the current situation, herd immunity could be easily lost in geographical areas that are well vaccinated against other diseases, as has already happened with measles in France, Italy or Greece. It is true that unvaccinated children by their parents' decision continue to benefit from herd immunity generated by everyone else. Solidarity is not a principle for the parents opposed to immunization. By not vaccinating their children, they contribute to a higher risk for the population, and thus, make it more difficult to eliminate –and even eradicate– some infections, such as measles.

We should bear in mind and insist on the fact that the main and most trustworthy source of information on immunization is a healthcare professional. Convincing the genuinely undecided group of people (hesitants) and reinforcing on the goodness of making the decision to immunization are the main objectives to reach through this dialogue process. The key is to properly answer questions raised by the undecided parents as well as keeping the population's confidence in immunization, based on scientific evidence and on the reality of millions of vaccinated people.

To achieve and maintain confidence in vaccines, pharmacists can –and should– play an important role. They are experts in medicines, and therefore should be aware of the benefits, indications, possible side effects and

risks of vaccines. They are in direct contact with the public, in hospitals and health centers with many other health professionals as well, such as during each annual influenza vaccination campaign^{12,13}. They can set a good example for all citizens and professionals. To this end, besides always being up to date and collaborating with all healthcare professionals, they should properly deal with usual and recurring false myths on immunization: false statements on low effectiveness, alleged toxic content (such as mercury and aluminum), doubts about their safety (supposedly adverse effects and related diseases, such as autistic spectrum disorders, diabetes, cancer, autoimmune diseases or various neurological syndromes).

Health professionals have the scientific, ethical and deontological duty to recommend vaccination, provided that there are no medical reasons for not doing so. We have the ability to generate and maintain public confidence if we always explain the truth, the facts and evidence, including both real risks and benefits of vaccines. There is no vaccine that can guarantee a complete absence of risk, but this must be opposed to the benefits vaccination offers on the protection against the disease and its consequences. Pharmacists are an essential part of this training and informative activity¹⁴.

False science is never harmless: it produces real harms, which we know about and we can prevent. Getting vaccinated means not only protecting yourself, but everyone as well.

Conflict of interests

Dr. Trilla has received honoraria as a consultant, advisor and/or speaker for GlaxoSmithKline, MSD, Sanofi Pasteur and Seqirus, and has participated as a researcher in clinical trials with vaccines Pfizer, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, whose funds were paid to his institution.

Bibliography

1. World Health Organization. Ten health issues that WHO will address this year [web page] [accessed: 24/5/2019]. Available at: <https://www.who.int/es/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
2. World Health Organization. Over 100 000 people sick with measles in 14 months: with measles cases at an alarming level in the European Region, WHO scales up response [web page] [accessed: 24/5/2019]. Available at: <http://www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2019/over-100-000-people-sick-with-measles-in-14-months-with-measles-cases-at-an-alarming-level-in-the-european-region,-who-scales-up-response>
3. Trilla A. Systematic vaccination: Convinced, hesitant and radicals. *Med Clin (Barc)*. 2015;145:160-2.
4. Eisenstein M. An injection of trust. *Nature*. 2014;507 (7490):S17-9.
5. Kwok R. The real issues in vaccine safety. *Nature*. 2011;473:436-8.
6. Maglione MA, Lopamudra D, Raen L, Smith A, Chari R, Newberry S, et al. Safety of Vaccines Used for Routine Immunization of US Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014;134:1-13.
7. Institute of Medicine. Adverse Events of Vaccines. Evidence and Causality. Washington DC: The National Academy Press; 2011.
8. Nelson B. Behind a vaccine. *Nature*. 2015;520:711-3.
9. Jefferson T. Vaccination and its adverse effects: real or perceived. *BMJ*. 1998;317:159-60.
10. Kasperson RE, Renn O, Slovic P, Brown HS, Emel J, Global R. The social amplification of risk: a conceptual framework. *Risk Anal*. 1988;8:177-87.
11. Sunstein CR. On Rumors: How Falsehoods Spread, Why We Believe Them, and What Can Be Done. Princeton (New Jersey, USA): Princeton University Press; 2014.
12. Trilla A, Aldea M. Influenza vaccination in health-care workers: Auctoritas and potestas. *Med Clin (Barc)*. 2019;152(2):59-61.
13. Llupià A, Puig J, Mena G, Bayas JM, Trilla A. The social network around influenza vaccination in health care workers: a cross-sectional study. *Implement Sci*. 2016;11:152-6.
14. International Pharmaceutical Federation (FIP). An overview of current pharmacy impact on immunisation. A global report 2016. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2016.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua

OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion

Erika Esteve-Pitarch¹, Ariadna Padullés-Zamora¹, Kristel Maisterra-Santos², Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge³, †Helena Colom-Codina⁴, †Sara Cobo-Sacristán¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. ³Anexo 1. ⁴Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia (Universidad de Barcelona). Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, España. †Helena Colom y Sara Cobo son los últimos autores conjuntos.

Autor para correspondencia

Erika Esteve-Pitarch
C/Feixa Llarga s/n
Hospitalet de Llobregat,
08907 Barcelona, España.

Correo electrónico:
eestevepitarch@gmail.com

Recibido el 30 de octubre de 2018;
aceptado el 12 de mayo de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11170

Cómo citar este trabajo

Esteve-Pitarch E, Padullés-Zamora A, Maisterra-Santos K, Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Colom-Codina H, Cobo-Sacristán S. OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua. Farm Hosp. 2019;43(5):151-7.

Resumen

Objetivo: Determinar el porcentaje de pacientes, a los que se les administró dosis estándar de piperacilina/tazobactam o meropenem en perfusión continua, que alcanzaban el índice farmacocinético/farmacodinámico diana definido como el 100% del intervalo de administración en que las concentraciones de antibiótico libre fueron cuatro veces iguales o superiores a la concentración mínima inhibitoria ($100\% f_{t \geq 4 \times CMI}$).

Método: Datos preliminares obtenidos de un estudio clínico prospectivo que analiza el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de los antibióticos betalactámicos administrados en perfusión continua en pacientes críticos. Se realizó en unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario de tercer nivel, desde junio de 2015 a mayo de 2017. Criterios de inclusión: adultos con función renal correcta (filtrado glomerular según la fórmula $CKD-EPI \geq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) y tratados con dosis estándar de antibióticos betalactámicos en perfusión continua. Las concentraciones en estado de equilibrio estacionario fueron determinadas mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS/MS). Se utilizaron valores de concentración mínima

Abstract

Objective: To determine the percentage of patients given standard doses of piperacillin/tazobactam or meropenem by continuous infusion who achieved the target pharmacokinetic/pharmacodynamic index, which was defined as free concentrations four times more than the minimum inhibitory concentration (MIC) for 100% of the dosing interval ($100\% f_{t \geq 4 \times MIC}$).

Method: Preliminary data from a larger prospective clinical study analyzing the pharmacokinetic/pharmacodynamic behaviour of β -lactams antibiotics Continuous infusion (CI) in critical patients. The study was conducted in the intensive care units of a tertiary university hospital for adults (June 2015-May 2017). Inclusion criteria: normal renal function (glomerular renal function (GFR) $CKD-EPI$ formula $\geq 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) and treatment with standard dose β -lactams CI. Concentrations at steady state (C_{ss}) conditions were determined using UHPLC-MS/MS. We selected the highest susceptible MIC for all likely organisms according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing's (i.e. piperacillin/tazobactam: 8 mg/L for enterobacteriaceae and 16 mg/L for *Pseudomonas*

PALABRAS CLAVE

Betalactámicos; Cuidados intensivos; Farmacocinética; Monitorización de fármacos; Piperacilina; Meropenem.

KEYWORDS

Beta-lactams; Critical care; Pharmacokinetics; Drug monitoring; Piperacillin; Meropenem.



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.

inhibitoria teóricos para microorganismos más resistentes (piperacilina/tazobactam: 16 mg/l para *Pseudomonas aeruginosa* y 8 mg/l para *Enterobacteriaceae*; meropenem: 2 mg/l, independientemente del microorganismo). Además, se realizó un subanálisis de los pacientes con aislamiento microbiológico (concentraciones mínimas inhibitorias reales).

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes (25 meropenem y 36 piperacilina/tazobactam). Edad media 59 años (15), mediana de filtrado glomerular 95 ml/min/1,73 m² (83-115). Mediana de concentraciones en estado de equilibrio estacionario libre: 16 mg/l (11-29) meropenem y 40 mg/l (21-51) piperacilina. El 88% de los pacientes tratados con meropenem alcanzaron el objetivo farmacocinético/farmacodinámico, sin diferencias entre *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas*. En el caso de piperacilina/tazobactam, el 61% y el 11% de los pacientes alcanzaron la diana, considerando *Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas* como microorganismo sospechoso. Un total de 35 (57%) pacientes presentaron aislamiento microbiológico. El 94% de ellos alcanzaron la diana, sin diferencias entre los dos antibióticos.

Conclusiones: Ante la sospecha de infecciones por microorganismos con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas (*Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias), se observa que dosis convencionales de meropenem en perfusión continua son suficientes para lograr la diana 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$. Sin embargo, se requerirían dosis superiores de piperacilina/tazobactam. En casos de aislamiento microbiológico, dosis estándar de ambos antibióticos fueron suficientes para lograr la diana. La monitorización farmacocinética es altamente recomendable para la optimización terapéutica.

Introducción

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y afecta a 19 millones de pacientes en el mundo¹. El inicio rápido y precoz de una adecuada terapia antibiótica dentro de la primera hora del diagnóstico de sepsis o shock séptico es primordial para reducir la mortalidad y la morbilidad². Sin embargo, el abordaje terapéutico de estos pacientes viene condicionado por su particular fisiopatología³.

Los antibióticos más utilizados en UCI son los betalactámicos (ABL) (penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos), especialmente para combatir infecciones por gramnegativos. El último informe del Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-HEIICS) sobre la evolución de estas infecciones en 205 UCI españolas confirma el dominio de los bacilos gramnegativos, siendo *Escherichia coli* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%) y *Klebsiella pneumoniae* (11%) los primeros responsables⁴.

Los ABL son antibióticos dependientes del tiempo⁵ y su índice farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) relacionado con la eficiencia bactericida viene determinado por el porcentaje de tiempo del intervalo de administración en que la concentración de antibiótico libre (fC_{ss}) supera la concentración mínima inhibitoria (CMI) del microorganismo sospechoso o causante de la infección ($\%fT_{>CMI}$)⁶.

Todavía existe controversia en la definición, tanto del valor del porcentaje de tiempo, como en el número de veces en que las fC_{ss} deben mantenerse por encima de la CMI (ratio C_{ss}/CMI)³. Inicialmente se estableció que el $\%fT_{>CMI}$ debería ser del 50% para penicilinas y del 40% para carbapenémicos⁷. Sin embargo, en pacientes críticos se postula la necesidad de establecer un objetivo PK/PD más estricto, de manera que se incrementa hasta alcanzar fC_{ss} por encima de la CMI durante el 100% del intervalo de administración. Incluso existen autores que proponen fC_{ss} hasta cuatro veces la CMI durante todo el intervalo de administración (100% $fT_{\geq 4 \times CMI}$) asegurando la actividad bactericida y minimizando la emergencia de resistencias^{7,8}.

La administración clásica mediante infusión intermitente (PI) puede comprometer el alcance del índice PK/PD a pesar de ser el modo de administración más empleado⁹. La PI implica oscilaciones de concentraciones plasmáticas que pueden llevar a niveles insuficientes¹⁰. Esta situación se ve agravada en pacientes críticos que presentan alteraciones farmacocinéticas (incremento del volumen de distribución y aclaramiento del fármaco, sobre todo en aquellos con función renal incrementada) y muestran una elevada probabilidad de sufrir infecciones por microorganismos con CMI elevadas¹¹. Publicaciones previas indican que la perfusión continua (PC), como forma de administración alternativa, sería superior a la PI, ya que

aeruginosa; meropenem: 2 mg/L for any microorganism). In addition, a subanalysis of patients was conducted using actual MIC values.

Results: 61 patients were enrolled (25 to meropenem and 36 to piperacillin/tazobactam). Average age was 59 (15) years and median GFR rate was 95 mL/min/1.73 m² (83-115). Median meropenem and piperacillin free concentrations were 16 mg/L (11-29) and 40 mg/L (21-51), respectively.

88% of patients treated with meropenem reached the PK/PD target, without differences between both microorganisms. For piperacillin/tazobactam, 61% and 11% of patients reached the target, with enterobacteriaceae and *Pseudomonas* as suspected microorganisms, respectively. The pathogen was isolated in 35 (57%) patients: 94% reached the target PK/PD, without differences between both antibiotic therapies.

Conclusions: Standard doses of meropenem CI are sufficient to achieve a PK/PD target of 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$ in suspected infections with high MICs (*Pseudomonas aeruginosa* or enterobacteriaceae). However, higher doses of piperacillin/tazobactam could be considered to achieve this goal. In patients with isolated microorganisms, a standard dose of both antibiotic therapies would be sufficient to achieve the target. Therapeutic drug monitoring is highly recommended for therapeutic optimization.

garantizaría C_{ss} superiores a la CMI durante más tiempo y, como consecuencia, mejores resultados clínicos^{12,14}.

Dichas premisas avalan la hipótesis de que la PC permitiría mantener fC_{ss} superiores a la CMI y constantes durante todo el intervalo de administración y se podrían conseguir beneficios clínicos.

El objetivo principal fue determinar el porcentaje de pacientes críticos, tratados con piperacilina/tazobactam (PTZ) o meropenem (MER), administrados en PC, que alcanzarían el 100% $fT_{\geq 4 \times CMI}$. Los objetivos secundarios fueron: 1) determinar el porcentaje de pacientes que alcanzarían una diana PK/PD menos exigente (100% $fT_{\geq CMI}$), y 2) evaluar si existen diferencias en el índice PK/PD alcanzado según la función renal.

Métodos

Diseño

Estudio prospectivo y PK en pacientes adultos ingresados en UCI de un hospital de tercer nivel, en tratamiento antibiótico empírico o dirigido con ABL por sospecha de infección por gramnegativos. Los ABL estudiados fueron PTZ, MER, aztreonam, cefepime y ceftazidima. En este artículo se presentan datos de PTZ y MER por ser fármacos con mayor número de casos en el momento del análisis intermedio. Actualmente el estudio sigue abierto, en fase de reclutamiento, procesamiento y análisis de muestras, pero se presentan resultados preliminares de los dos primeros años (junio de 2015-mayo de 2017).

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Ética local previamente al inicio, de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Se solicitó consentimiento informado al paciente o familiar antes de su inclusión.

Población de estudio

Criterios de inclusión: i) pacientes ingresados en UCI; ii) tratados con ABL o susceptibles de recibirlos; iii) ≥ 18 años y iv) función renal conservada, definida como filtrado glomerular (GFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m², según la fórmula CKD-EPI¹⁵. Se excluyeron pacientes embarazadas.

Datos recogidos

Los datos demográficos, clínicos y analíticos fueron obtenidos del registro electrónico del hospital.

Se recogió además información farmacológica sobre el antibiótico administrado, la dosis, el momento y frecuencia de administración, la duración de infusión y el tiempo de muestreo.

Dosis y administración de fármacos

Los antibióticos fueron administrados en PC, a dosis estándar. Los pacientes recibieron una dosis de choque seguida de la dosis total diaria en PC; aquellos ya tratados con PI durante más de 24 horas podían iniciar PC sin necesidad de dosis de choque, puesto que estaban en equilibrio estacionario. Las infusiones de PTZ se cambiaron cada 24 horas (concentración: 80 mg/ml en suero fisiológico [SF] al 0,9%; estabilidad: 24 horas a 25 °C)¹⁶ y las de MER cada 12 horas (concentración: 22 mg/ml SF al 0,9%; estabilidad: 17 horas a 25 °C)¹⁶. La dosis máxima protocolizada fue 12/1,5 g/día para piperacilina (PIP)/tazobactam y 6 g/día para MER.

Determinación de concentraciones plasmáticas

Se extrajeron muestras (5 ml) de sangre 30 minutos postadministración de la dosis de choque (o tras la administración de mínimo cuatro dosis de la terapia PI) y a las 24 horas postinicio de la PC (C_{ss}). Se midieron las concentraciones totales de los ABL de las muestras obtenidas mediante UHPLC-MS/MS, utilizando un procedimiento previamente desarrollado y validado¹⁷. Brevemente, después de una precipitación de proteínas de las muestras con acetonitrilo y posterior dilución con agua, los eluatos obtenidos fueron introducidos en una columna C18 de fase inversa usando un gradiente agua/acetonitrilo con ácido fórmico. Posteriormente, los ABL fueron detectados mediante un espectrómetro de masas de triple cuadrupolo trabajando en las modalidades de ionización por electroespray en modo positivo (ESI+) y monitorización de reacción múltiple (MRM). Los tiempos de retención obtenidos fueron: 1,08 minutos para el MER y 1,91 minutos para la PIP. El tiempo de procesamiento por muestra fue de 3,5 minutos. Los límites de cuantificación obtenidos fueron 0,58 y 0,54 mg/l para PIP y MER, y los valores de imprecisión y sesgo inferiores a 13,3% y 14,7%, respectivamente.

Diana farmacocinética/farmacodinámica

El índice PK/PD se calculó mediante el cociente fC_{ss}/CMI . La magnitud del índice PK/PD diferenció la diana empleada como objetivo principal ($100\% fT_{\geq 4 \times CMI}$) y secundario ($100\% fT_{\geq CMI}$). Sólo se analizaron las C_{ss}. Se asumió 30% de unión a proteínas plasmáticas para PIP¹⁸ y 2% para MER¹⁸.

Se consideraron CMI teóricas para bacterias menos sensibles según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing's (EUCAST)¹⁹: *Pseudomonas aeruginosa* (PA), 2 mg/l para MER y 16 mg/l para PTZ y *Enterobacteriaceae*, 2 mg/l para MER y 8 mg/l para PTZ. Se realizó un subanálisis de los pacientes con aislamiento microbiológico empleando CMI reales (método E-test).

Análisis estadístico

Se usó una base de datos anonimizada. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS v.22.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Los datos y resultados se expresan como medianas (IQR) o medias (SD) para variables continuas y como frecuencias y porcentajes para variables categóricas. El análisis de las diferencias en el alcance de la diana PK/PD según la función renal se realizó mediante la prueba de la χ^2 .

Resultados

Datos demográficos y clínicos

Se reclutaron 77 pacientes. De ellos, 16 pacientes fueron excluidos por desviaciones en el protocolo: 12 por falta de muestras para determinar la C_{ss}, 2 por falta de información sobre el tiempo de muestreo y 2 por errores en la extracción de muestras. Finalmente, se incluyeron 61 pacientes (25 MER y 36 PTZ). Las características basales se muestran en la tabla 1.

Datos farmacocinéticos/farmacodinámicos

Se analizaron las muestras de todos los pacientes, aunque sólo las C_{ss} fueron utilizadas para la obtención de resultados. La mediana de la fC_{ss} para MER fue 16 mg/l (11-29) y 40 mg/l (21-51) para PIP (Figura 1).

Objetivo primario ($100\% fT_{\geq 4 \times CMI}$)

Asumiendo valores de CMI teóricas para todos los pacientes, el 43% (PA) y el 72% (*Enterobacteriaceae*) de los pacientes alcanzarían diana PK/PD. De forma global, 36 pacientes presentaron aislamiento microbiológico y en 35 de ellos se conoció la CMI exacta. Más del 90% alcanzaron el objetivo PK/PD primario (95% en el caso de PTZ y 94% en MER) (Tabla 2).

Objetivos secundarios

Más del 90% de los pacientes alcanzarían diana PK/PD 100% $fT_{\geq CMI}$, tanto en los supuestos teóricos como en los reales (Tabla 2). No se detectaron diferencias entre grupos de GFR establecidos, aunque se observó una tendencia al no alcance de la diana en pacientes con GFR ≥ 120 ml/min. En la figura 2 se muestra el cociente fC_{ss}/CMI según el GFR.

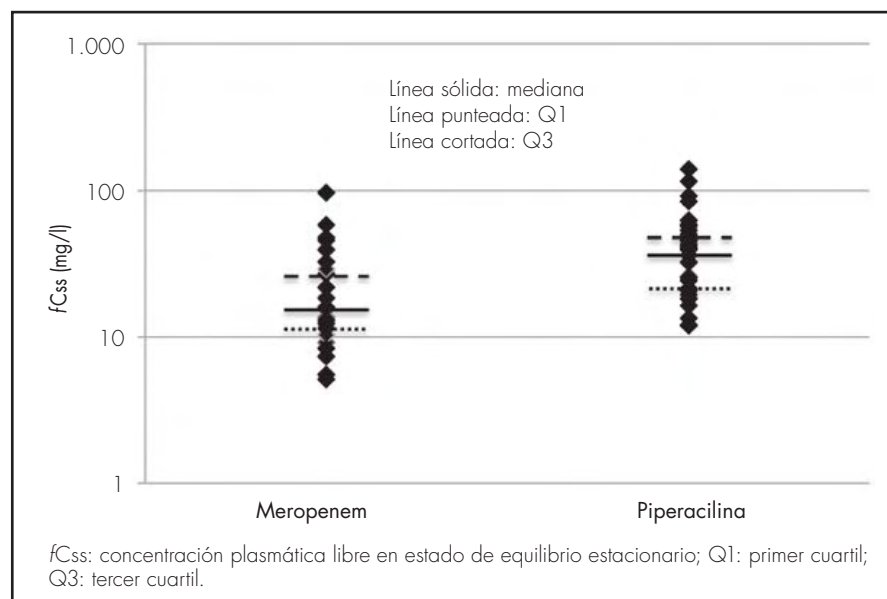


Figura 1. Concentraciones plasmáticas libres de meropenem y piperacilina a las 24 horas del inicio de la perfusión continua.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la población de estudio

		Todos los pacientes	MER	PTZ
Pacientes (n)		61	25	36
Sexo	Mujeres [n (%)]	28 (46)	9 (36)	19 (53)
	Varones [n (%)]	33 (54)	16 (64)	17 (47)
Edad [x (sd)]		59 (15)	59 (14)	58 (17)
Peso [x (sd)]		74 (15)	73 (14)	74 (16)
Talla [x (sd)]		166 (8)	167 (7)	165 (9)
Función renal [Md (IQR)]		95 (83-115)	104 (77-119)	93 (85-110)
Motivo de ingreso	Quirúrgico [n (%)]	20 (33)	9 (36)	11 (31)
	Médico [n (%)]	39 (64)	16 (64)	23 (64)
	Politrauma [n (%)]	2 (3)	0	2 (5)
Tipo de infección	Abdominal [n (%)]	5 (8,2)	4 (16)	1 (3)
	Bacteriemia [n (%)]	7 (11,5)	2 (8)	5 (14)
	Respiratoria [n (%)]	45 (74)	17 (68)	28 (77)
	SNC [n (%)]	2 (3)	1 (4)	1 (3)
	Osteoarticular [n (%)]	2 (3)	1 (4)	1 (3)
Microbiología	<i>Klebsiella</i> spp. [n (%)]	5 (8)	2 (8)	3 (8)
	<i>Acinetobacter</i> spp. [n (%)]	1 (2)	1 (4)	0
	<i>Escherichia coli</i> [n (%)]	6 (10)	5 (20)	1 (3)
	<i>Staphylococcus</i> spp. [n (%)]	3 (5)	2 (8)	1 (3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [n (%)]	12 (20)	4 (16)	8 (22)
	<i>Streptococcus</i> spp. [n (%)]	3 (5)	1 (4)	2 (6)
	<i>Enterococcus faecium</i> [n (%)]	1 (2)	1 (4)	0
	<i>Haemophilus influenzae</i> [n (%)]	2 (3)	0	2 (6)
	<i>Serratia marcescens</i> [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	<i>Fusobacterium</i> spp. [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	<i>Enterobacter aerogenes</i> [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	No aislamiento [n (%)]	25 (41)	9 (36)	16 (44)
	VM [n (%)]		37 (61)	14 (56)
APACHE al ingreso [x (sd)]		17 (9)	21 (11)	15 (5)
SOFA II al ingreso [x (sd)]		6 (4)	7 (5)	5 (3)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IQR: rango intercuartílico; MER: meropenem; Md: mediana; PTZ: piperacilina/tazobactam; sd: desviación estándar; SNC: sistema nervioso central; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; VM: ventilación mecánica; x: media.

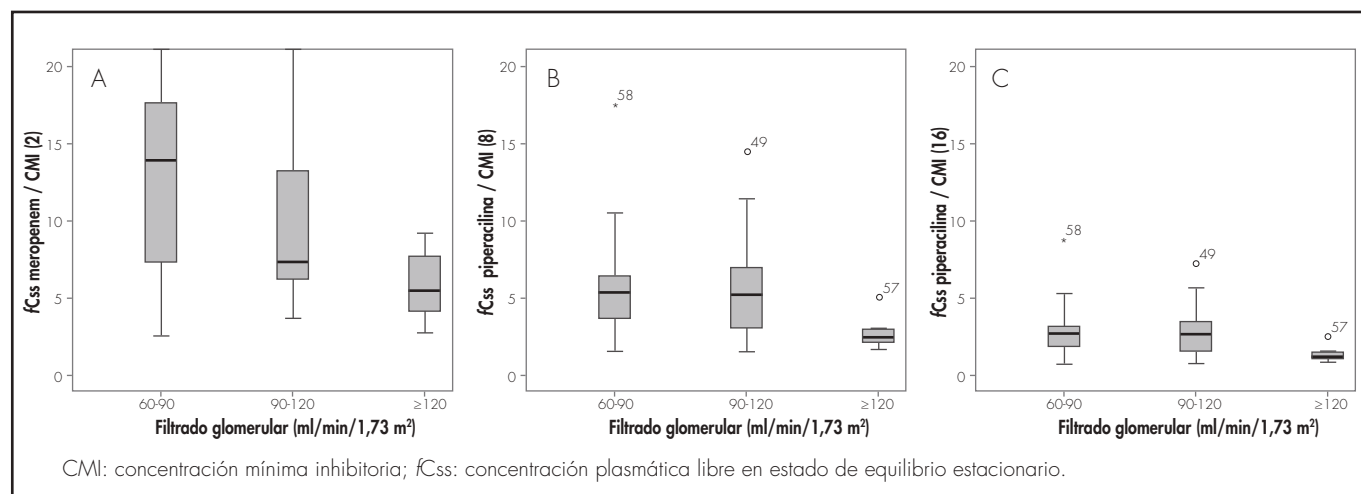


Figura 2. Cociente fC_{ss}/CMI en el 100% del intervalo de administración según el antibiótico y CMI teórica considerada: A) meropenem; B) piperacilina asumiendo un valor de CMI de 8 mg/l, y C) piperacilina asumiendo un valor de CMI de 16 mg/l.

Tabla 2. Distribución de pacientes en función del alcance del objetivo farmacocinético/farmacodinámico principal y secundario y en función de los intervalos de filtrado glomerular calculados

Pacientes (N)	DIANA PK/PD	MER (N = 25)					PIP (N = 36)					Todos (N = 61)					
		N (%) [¶]	GFR (ml/min/1,73 m ²)			Valor P [*]	N (%) [¶]	GFR (ml/min/1,73 m ²)			Valor P [*]	N (%) [¶]	GFR (ml/min/1,73 m ²)			Valor P [*]	
			60-90	90-120	≥ 120			60-90	90-120	≥ 120			60-90	90-120	≥ 120		
CMI teórica	Enterobacteriaceae	fC _{ss} ≥ CMI [N (%)]	25 (100)	9 (100)	10 (100)	6 (100)	-	36 (100)	15 (100)	15 (100)	6 (100)	-	61 (100)	24 (100)	25 (100)	12 (100)	-
		fC _{ss} ≥ 4 x CMI [N (%)]	22 (88)	8 (89)	9 (90)	5 (83)	0,919	22 (61)	11 (73)	10 (67)	1 (17)	0,047	44 (72)	19 (79)	19 (76)	6 (50)	0,157
	Pseudomonas aeruginosa	fC _{ss} ≥ CMI [N (%)]	25 (100)	9 (100)	10 (100)	6 (100)	-	33 (92)	14 (93)	14 (93)	5 (83)	0,721	58 (95)	23 (96)	24 (96)	11 (92)	0,830
		fC _{ss} ≥ 4 x CMI [N (%)]	22 (88)	8 (89)	9 (90)	5 (83)	0,919	4 (11)	2 (13)	2 (13)	0 (0)	0,638	26 (43)	10 (42)	11 (44)	5 (42)	0,984
Pacientes (N)		N = 16					N = 19					N = 35					
CMI real	Microorganismos aislados ^o	fC _{ss} ≥ CMI [N (%)]	16 (100)	6 (100)	7 (100)	3 (100)	-	18 (95)	9 (90)	6 (100)	3 (100)	0,622	34 (97)	15 (94)	13 (100)	6 (100)	0,543
		fC _{ss} ≥ 4 x CMI [N (%)]	15 (94)	6 (86)	7 (100)	2 (67)	0,099	18 (95)	9 (90)	6 (100)	3 (100)	0,622	33 (94)	15 (94)	13 (100)	5 (83)	0,344

CMI: concentración mínima inhibitoria; fC_{ss}: concentración plasmática de fármaco libre en estado estacionario; GFR: filtrado glomerular; MER: meropenem; PIP: piperacilina; PK/PD: farmacocinética/farmacodinámica.

*Valor p: prueba de la χ^2 . [¶]Los porcentajes de pacientes que alcanzaron diana en cada grupo de GFR se calcularon a partir de la totalidad de pacientes pertenecientes a cada estrato GFR. ^oLa descriptiva de los microorganismos se detalla en la tabla 1.

Discusión

El presente estudio confirmó los resultados descritos previamente por otros autores^{9,20,21} en el sentido de que la administración en PC se postula como una alternativa simple a la administración clásica para evitar la infraexposición en pacientes críticos. Estudios publicados por Dulhunty *et al.*⁹ y Abdul-Aziz *et al.*^{20,21} incluyen pacientes con características equiparables, a los que se les administra ABL en PI o PC y se analizan las diferencias en el índice PK/PD en ambos grupos. El estudio de Dulhunty *et al.*, que utiliza las mismas dosis de antibiótico que en el presente estudio, muestra que, en el grupo de PC, el 82% de los pacientes logra C_{ss} por encima de la CMI para PA (el 100% y el 75% de las fC_{ss} de MER y PIP, respectivamente)⁹. En el estudio de Abdul-Aziz *et al.* se analiza la exposición alcanzada después de la administración de PTZ 18 g/día, MER 3 g/día y cefepime 6 g/día. Los resultados muestran que el 97% de las fC_{ss} del grupo de PC alcanzan el objetivo 100% fT_{>CMI}. Es destacable que dosis superiores de PTZ permiten alcanzar una fC_{ss} mediana de 4 CMI en el 100% de los pacientes, a diferencia de los resultados expuestos. Las distintas exposiciones obtenidas tanto con PTZ como MER se podrían explicar por diferencias en la mediana del GFR entre la población objeto de estudio (95 ml/min/1,73 m²) y la de Abdul-Aziz *et al.* (64 ml/min)²⁰. Se obtuvieron incluso resultados superiores a los publicados por otro estudio de Abdul-Aziz *et al.*, que logra fC_{ss} ≥ 4 x CMI en el 31% de los pacientes del grupo de PC (comparado con 43% en nuestro trabajo)²¹.

En relación con la incertidumbre en la ratio fC_{ss}/CMI y el porcentaje de tiempo^{3,7}, estudios *in vitro* y modelos animales demuestran que las C_{ss} en regímenes de PC deben mantenerse 4-5 veces la CMI para conseguir una adecuada tasa de curación. La mayoría de estos estudios se realizan con bacterias gramnegativas resistentes (CMI de 64 mg/l para ceftazidima)²². Por ello se focalizó el objetivo secundario sobre el 100% del tiempo en lugar del 40-50% descrito en estudios previos³, ya que en la cohorte de pacientes críticos se postula que mayor porcentaje de tiempo del intervalo de administración con C_{ss} > CMI conlleva mayor probabilidad de supervivencia (odds ratios 1,02 [intervalo de confianza (CI) del 95%; 1,01 a 1,04] para 50% fT > CMI y 1,56 [95% CI; 1,15 a 2,13] para 100% fT_{>CMI})⁶.

Una limitación fue la determinación de la función renal usando la fórmula CKD-EPI. Dicho cálculo se realizó por imposibilidad de recolectar orina

de 8-24 horas y medir la creatinina directa^{13,23}. Además, se consideró que la fórmula CKD-EPI propone un cálculo más preciso y evita infraestimaciones en GFR ≥ 60 ml/min¹⁵. Algunos estudios publicados²⁴ demuestran que los pacientes con función renal aumentada tienen menor probabilidad de alcanzar el objetivo PK/PD. En este estudio se observó una falta de significación estadística en el alcance de la diana en aquellos pacientes con GFR elevados que se podría explicar por el pequeño tamaño muestral. En análisis posteriores se incluirán un mayor número de pacientes con el fin de obtener resultados más robustos y poder compararlos con los obtenidos en estudios previos.

En este estudio se consideró realizar dos análisis según el valor de la CMI. Debido a que en el 50% de los casos no se aisló microorganismo, se analizaron el objetivo principal y el secundario asumiendo CMI teóricas, según el valor del punto de corte según el EUCAST. Este aspecto se considera otra limitación, ya que sobreestimó la magnitud de pacientes que no alcanzaron la diana PK/PD. Aun así, la aproximación realizada es representativa de las situaciones clínicas reales en las que raramente se dispone de la CMI en el momento de instaurar tratamiento antibiótico. Otro factor importante que afecta a la PK es la hipalbuminemia, descrita en el 40% de los pacientes críticos²⁵. Puesto que la porción de fármaco libre es responsable del efecto bactericida, la medida de las concentraciones plasmáticas totales puede conducir a infra o sobreestimación de las fC_{ss}. Esta situación queda relegada a ABL con elevada unión a proteínas (superior al 70%, ceftriaxona o ertapenem)²⁶, sin ser considerada una limitación para MER (muy baja unión a proteínas plasmáticas) y PIP (unión moderada)²⁷. Aun así, se analizaron concentraciones no unidas (libres) para ser más precisos en los resultados. Finalmente, cabe destacar que no se pueden definir intervalos terapéuticos, puesto que estos dependen de la CMI del microorganismo, clínica/toxicidad del paciente y fisiopatología que puede comprometer su exposición (volumen de distribución elevado o hiperfiltración)^{24,28}. Dado que no existe un rango establecido para este tipo de antibióticos, se tomaron como referencia valores máximos umbrales considerados concentraciones tóxicas en estudios previos: PIP 150 mg/l (fC_{ss} 105 mg/l)²⁹ y MER 64 mg/l (fC_{ss} 62 mg/l)³⁰.

Es necesaria la realización de más ensayos clínicos con el objetivo principal de establecer la diana terapéutica y su impacto clínico en la población de pacientes críticos.

Ante la sospecha de infecciones por microorganismos con CMI elevadas (*Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias, comunes en la UCI) se observó que dosis convencionales de MER en PC son suficientes para lograr las dos dianas establecidas. Sin embargo, se requerirían dosis superiores de PTZ para alcanzar 100% $fT_{\geq 4 \times CMI}$. En cambio, se observó que en los casos con aislamiento microbiológico (CMI conocidas), dosis estándar tanto de MER como de PTZ eran suficientes para obtener ambas dianas PK/PD. Este estudio detectó una ligera tendencia hacia concentraciones subterapéuticas en pacientes con función renal elevada, pero no se consideró concluyente. La monitorización farmacoterapéutica es altamente recomendable para optimizar los tratamientos en pacientes críticos.

Financiación

Este estudio ha sido financiado gracias a la ayuda para proyectos de investigación que nos concedió la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (Convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación de la SEFH 2013/2014. EPA056/14 ATB-2014-01).

Anexo 1

Grupo multidisciplinar PROA-OTAC, Hospital Universitari de Bellvitge.

Víctor Daniel Gumucio-Sanguino¹, Anna Farré-Estebe¹, Laura Anguela-Calvet¹, Joan Sabater-Riera¹, Xosé Pérez-Fernández¹, Mariel Rojas-Lora¹, Raúl Rigo-Bonín², Fe Tubau-Quintano³ y Evelyn Shaw-Perujo⁴.

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. España. ²Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. España. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. España. ⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. España.

Bibliografía

- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51. DOI: 10.1056/NEJMa1208623
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (EVIN-HELICS). Informe 2017 [monografía en Internet]. Barcelona, España: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2017 [consultado 20/2/2018]. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(4):332-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008
- Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Ant Infect Ther*. 2017;15(7):677-88. DOI: 10.1080/14787210.2017.1338139
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236-44. DOI: 10.1093/cid/cis856
- Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):37. DOI: 10.1186/2110-5820-2-37
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):136-53. DOI: 10.1055/s-0034-1398490
- Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcomes in Severely Ill Patients. *Crit Care Med*. 2018;46(2):236-43. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002836
- Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):594-600. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015
- Frippiat F, Musuamba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: The PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):207-16. DOI: 10.1093/jac/dku354
- Florkowski CM, Chew-Harris JSC. Methods of Estimating GFR – Different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2): 75-9.
- IBM Watson Health. IBM Micromedex® web applications access [base de datos de Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: ©Copyright IBM Corporation 1/6/1970 [30/6/2019; 12/10/2018]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/>
- Rigo-Bonin R, Ribera A, Arbiol-Roca A, Cobo-Sacristán S, Padullés A, Murillo Ò, et al. Development and validation of a measurement procedure based on ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous measurement of β -lactam antibiotic concentration in human plasma. *Clin Chim Acta*. 2017;468:215-24. DOI: 10.1016/j.cca.2017.03.009
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la AEMPS [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 30/12/1997 [15/4/2016; 20/7/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Clinical breakpoints-bacteria (v 9.0) [base de datos de Internet]. Sweden: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 12/2/1983 [1/1/2019; 20/2/2019]. Disponible en: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/

Agradecimientos

A todos los participantes en el estudio, por su buena disposición, hacer y compromiso.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Se pretende estudiar el comportamiento farmacocinético de los beta-lactámicos administrados en perfusión continua con el objetivo de optimizar dicha terapia antibiótica. La perfusión continua, junto con la monitorización de sus concentraciones plasmáticas, permite individualizar las dosis administradas según la situación clínica y la concentración mínima inhibitoria del microorganismo causante o sospechoso de infección. En este contexto, la monitorización terapéutica de fármacos puede ser útil para conocer cómo influye la fisiopatología del paciente crítico en los niveles plasmáticos de dichos fármacos y ser útil para la toma de decisiones clínicas.

20. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, *et al.* Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016;42(10):1535-45. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
21. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Waele JJ, Dimopoulos G, *et al.* Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patient (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:196-207. DOI: 10.1093/jac/dkv288
22. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38: 931-6.
23. Aardema H, Nannan Panday P, Wessels M, van Hateren K, Dieperink W, Kostering JGW, *et al.* Target attainment with continuous dosing of piperacillin/tazobactam in critical illness: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(1):68-73. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.020
24. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, *et al.* Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(39):443-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013
25. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, *et al.* An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1416-23. DOI: 10.1093/jac/dkt523
26. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, *et al.* Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6165-70. DOI: 10.1128/AAC.00951-13
27. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99-110. DOI: 10.2165/11539220-000000000-00000
28. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83. DOI: 10.1056/NEJMra054415
29. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, *et al.* Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(5):500-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018
30. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):142-50. DOI: 10.1093/jac/dkp139



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion

OTAC: Optimización de la Terapia Antibiótica en el paciente Crítico. Antibióticos betalactámicos en perfusión continua

Erika Esteve-Pitarch¹, Ariadna Padullés-Zamora¹, Kristel Maisterra-Santos², Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge³, †Helena Colom-Codina⁴, †Sara Cobo-Sacristán¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ²Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ³Appendix 1. ⁴Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia (Universidad de Barcelona). Hospital Universitari de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Spain. †Helena Colom y Sara Cobo are joint last authors.

Author of correspondence

Erika Esteve-Pitarch
C/Feixa Llarga s/n
Hospitalet de Llobregat,
08907 Barcelona, Spain.

Email:
eestevepitarch@gmail.com

Received 30 October 2018;
Accepted 12 May 2019.
DOI: 10.7399/fh.11170

How to cite this paper

Esteve-Pitarch E, Padullés-Zamora A, Maisterra-Santos K, Grupo Multidisciplinar OTAC Hospital Universitari de Bellvitge, Colom-Codina H, Cobo-Sacristán S. OTAC: Optimization of Antibiotic Therapy in Critically ill Patients. Using beta-lactam antibiotics by continuous infusion. Farm Hosp. 2019;43(5):151-7.

Abstract

Objective: To determine the percentage of patients given standard doses of piperacillin/tazobactam or meropenem by continuous infusion who achieved the target pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index, which was defined as free concentrations four times more than the minimum inhibitory concentration (CMI) for 100% of the dosing interval (100% $fT_{>4 \times MIC}$).

Method: Preliminary data from a larger prospective clinical study analyzing the PK/PD behaviour of β -lactams antibiotics continuous infusion (CI) in critical patients. The study was conducted in the intensive care units of a tertiary university hospital for adults (June 2015-May 2017). Inclusion criteria: normal renal function (glomerular renal function (GFR) CKD-EPI formula ≥ 60 mL/min/1.73 m²) and treatment with standard dose β -lactams CI. Concentrations at steady state (C_{ss}) conditions were determined using UHPLC-MS/MS. We selected the highest susceptible MIC for all likely organisms according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing's (i.e. piperacillin/tazobactam: 8 mg/L for enterobacteriaceae and 16 mg/L for *Pseudomonas aeruginosa*; meropenem: 2 mg/L for any

Resumen

Objetivo: Determinar el porcentaje de pacientes, a los que se les administró dosis estándar de piperacilina/tazobactam o meropenem en perfusión continua, que alcanzaban el índice farmacocinético/farmacodinámico diana definido como el 100% del intervalo de administración en que las concentraciones de antibiótico libre fueron cuatro veces iguales o superiores a la concentración mínima inhibitoria (100% $fT_{>4 \times CMI}$).

Método: Datos preliminares obtenidos de un estudio clínico prospectivo que analiza el comportamiento farmacocinético/farmacodinámico de los antibióticos betalactámicos administrados en perfusión continua en pacientes críticos. Se realizó en unidades de cuidados intensivos de un hospital universitario de tercer nivel, desde junio de 2015 a mayo de 2017. Criterios de inclusión: adultos con función renal correcta (filtrado glomerular según la fórmula CKD-EPI ≥ 60 ml/min/1,73 m²) y tratados con dosis estándar de antibióticos betalactámicos en perfusión continua. Las concentraciones en estado de equilibrio estacionario fueron determinadas mediante cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas (UHPLC-MS/MS). Se utilizaron valores de concentración mínima

KEYWORDS

Beta-lactams; Critical care; Pharmacokinetics; Drug monitoring; Piperacillin; Meropenem.

PALABRAS CLAVE

Betalactámicos; Cuidados intensivos; Farmacocinética; Monitorización de fármacos; Piperacilina; Meropenem.



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.

microorganism). In addition, a subanalysis of patients was conducted using actual MIC values.

Results: 61 patients were enrolled (25 to meropenem and 36 to piperacillin/tazobactam). Average age was 59 (15) years and median GFR rate was 95 mL/min/1.73 m² (83-115). Median meropenem and piperacillin free concentrations were 16 mg/L (11-29) and 40 mg/L (21-51), respectively.

88% of patients treated with meropenem reached the PK/PD target, without differences between both microorganisms. For piperacillin/tazobactam, 61% and 11% of patients reached the target, with enterobacteriaceae and *Pseudomonas* as suspected microorganisms, respectively. The pathogen was isolated in 35 (57%) patients: 94% reached the target PK/PD, without differences between both antibiotic therapies.

Conclusions: Standard doses of meropenem CI are sufficient to achieve a PK/PD target of 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$ in suspected infections with high MICs (*Pseudomonas aeruginosa* or enterobacteriaceae). However, higher doses of piperacillin/tazobactam could be considered to achieve this goal. In patients with isolated microorganisms, a standard dose of both antibiotic therapies would be sufficient to achieve the target. Therapeutic drug monitoring is highly recommended for therapeutic optimization.

Introduction

Sepsis is one of the main causes of mortality in intensive care units (ICU) and affects 19 million patients worldwide¹. To reduce mortality and morbidity² due to sepsis, the rapid and early start of suitable antibiotic therapy within the first hour of a diagnosis of sepsis or septic shock is crucial. However, the best therapeutic approach for each patient is determined by his or her particular pathophysiology³.

The class of antibiotics most commonly used in ICUs are β -lactams (BLAs), which include penicillins, cephalosporins, and carbapenems. BLAs are particularly used to combat gram-negative infections. The Spanish National Study of the Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Medicine (ENVIN-HELICS) recently published its results on the development of nosocomial infections in 205 Spanish ICUs. This report confirmed the prevalence of gram-negative bacteria (GNB) and found that *Escherichia coli* (13%), *Pseudomonas aeruginosa* (13%), and *Klebsiella pneumoniae* (11%) were the most frequent GNBs in ICUs⁴.

BLAs are time-dependent antibiotics⁵ and their pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) index for bactericidal efficiency is determined by the dosing interval percentage at which the free drug concentration (fC_{ss}) is kept above the minimum inhibitory concentration (MIC) of the microorganism or suspected microorganism causing the infection ($\%fT_{>MIC}$)⁶.

However, controversy remains on the optimal dosing interval percentage and how high the fC_{ss} should be above the MIC (i.e. fC_{ss}/MIC ratio)³. Initially, the $\%fT_{>MIC}$ was established at 50% for penicillins and 40% for carbapenems³. However, it has been argued that the target PK/PD index should be stricter in critical patients, and therefore, the fC_{ss} should be higher than the MIC over the entire (i.e. 100%) dosing interval. Other authors have proposed that the fC_{ss} should be up to four times higher than the MIC during the entire administration interval (100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$), thus ensuring bactericidal activity and minimizing the emergence of antibiotic resistance^{7,8}.

Although intermittent infusion (IIn) is the most widely used antibiotic administration method, its use could make it more difficult to attain the target PK/PD index⁹. Intermittent infusion necessarily entails plasma concentration fluctuations, which may lead to insufficient concentrations¹⁰. This risk is higher in critically ill patients, who normally have PK alterations (i.e. patients with increased renal function may have increased volume of distribution and drug clearance) and are at an increased risk of infection by microorganisms with high MICs¹¹. Previous studies have proposed that continuous infusion (CI) may be a better alternative to IIn, because CI may ensure steady state concentrations (C_{ss}) above the MIC for longer periods, thus providing better clinical outcomes^{12,14}.

inhibitoria teóricos para microorganismos más resistentes (piperacilina/tazobactam: 16 mg/l para *Pseudomonas aeruginosa* y 8 mg/l para Enterobacteriaceae; meropenem: 2 mg/l, independientemente del microorganismo). Además, se realizó un subanálisis de los pacientes con aislamiento microbiológico (concentraciones mínimas inhibitorias reales).

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes (25 meropenem y 36 piperacilina/tazobactam). Edad media 59 años (15), mediana de filtrado glomerular 95 ml/min/1,73 m² (83-115). Mediana de concentraciones en estado de equilibrio estacionario libre: 16 mg/l (11-29) meropenem y 40 mg/l (21-51) piperacilina. El 88% de los pacientes tratados con meropenem alcanzaron el objetivo farmacocinético/farmacodinámico, sin diferencias entre Enterobacteriaceae y *Pseudomonas*. En el caso de piperacilina/tazobactam, el 61% y el 11% de los pacientes alcanzaron la diana, considerando Enterobacteriaceae y *Pseudomonas* como microorganismo sospechoso. Un total de 35 (57%) pacientes presentaron aislamiento microbiológico. El 94% de ellos alcanzaron la diana, sin diferencias entre los dos antibióticos.

Conclusiones: Ante la sospecha de infecciones por microorganismos con concentraciones mínimas inhibitorias elevadas (*Pseudomonas aeruginosa* o enterobacterias), se observa que dosis convencionales de meropenem en perfusión continua son suficientes para lograr la diana 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$. Sin embargo, se requerirían dosis superiores de piperacilina/tazobactam. En casos de aislamiento microbiológico, dosis estándar de ambos antibióticos fueron suficientes para lograr la diana. La monitorización farmacocinética es altamente recomendable para la optimización terapéutica.

This proposal supports the hypothesis that CI would keep the fC_{ss} above the MIC as well as constant over the entire dosing interval, thus achieving improved clinical benefit.

The main study aim was to determine the percentage of critical patients who would reach 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$ during CI with either piperacillin/tazobactam (PTZ) or meropenem (MER). The secondary aims were as follows: 1) to determine the percentage of patients who would reach the less demanding PK/PD target of 100% $fT_{>MIC}$; and 2) to assess possible differences in the PK/PD index reached in relation to renal function by group.

Methods

Design

A prospective PK study in adult patients admitted to the ICU of a tertiary hospital. The patients underwent empirical or targeted antibiotic treatment with BLAs due to suspected gram-negative infection. The BLAs under study were PTZ, MER, aztreonam, cefepime, and ceftazidime. This article only addresses PTZ and MER because these drugs were being used in more patients at the time of the interim analysis. The study is currently ongoing (i.e. in the recruitment, processing, and sample analysis phases). However, we present the preliminary results for the first 2 years (June 2015-May 2017).

The study protocol was approved by the local Ethics Committee in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was requested from patients or family members before inclusion in the study.

Study population

Inclusion criteria: i) patients admitted to the ICU; ii) treated with BLAs or able to receive them; iii) equal to or more than 18 years of age; and iv) preserved renal function defined as a glomerular filtration rate (GFR) ≥ 60 mL/min/1.73 m² as estimated using the CKD-EPI equation¹⁵. Pregnant patients were excluded.

Data collection

Demographic, clinical, and analytical data were obtained from the electronic registry of the hospital. We also collected pharmacological data on the antibiotic administered, dose, dosage, infusion time, and sampling time.

Dose and drug administration

Standard doses of antibiotics were administered by CI. The patients received a loading dose followed by the total daily dose by CI; those already treated by IIn for more than 24 hours could be changed to CI without the need of a loading dose, because C_{ss} had already been reached. PTZ infusions were changed every 24 hours (concentration: 80 mg/mL in 0.9% saline; stability: 24 hours at 25 °C)¹⁶; and MER infusions were changed every 12 hours (concentration: 22 mg/mL in 0.9% saline; stability: 17 hours at 25 °C)¹⁶. The protocolized maximum dose was 12 g/1.5 g/d for PIP/zobactam and 6 g/d for MER.

Determination of plasma concentrations

Blood samples (5 mL) were taken 30 minutes after the loading dose or after at least four doses antibiotic IIn or 24 hours after starting CI (i.e. once the C_{ss} was reached). Total BLA concentrations were measured using a previously developed and validated UHPLC-MS/MS procedure¹⁷. This procedure involved the precipitation of sample proteins with acetonitrile and subsequent dilution with water. The eluates obtained were then introduced into a C18 reverse phase column using a water/acetonitrile gradient with formic acid. Finally, BLAs were detected using a triple quadrupole mass spectrometer set up for electrospray in positive ion (ESI+) mode and multiple reaction monitoring (MRM) mode. Retention times were 1.08 minutes for MER and 1.91 minutes for PIP. Processing time per sample was 3.5 minutes. The limits of quantification were 0.58 mg/L and 0.54 mg/L for PIP and MER, respectively. The coefficients of variation and relative bias absolute values were less than 13.3% and 14.7%, respectively.

The target PK/PD index

The PK/PD index was calculated using the fC_{ss}/MIC ratio. The magnitude of the PK/PD index was the differentiating factor between the primary ($100\% fT_{\geq 4 \times MIC}$) and secondary ($100\% fT_{\geq MIC}$) objectives. Only C_{ss} were analysed. We assumed 30% plasma protein binding for PIP¹⁸ and 2% for MER¹⁸.

Based on the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)¹⁹, theoretical MIC values were used for the least sensitive bacteria: *Pseudomonas aeruginosa* (2 mg/L for MER and 16 mg/L for PTZ); and enterobacteriaceae (2 mg/L for MER and 8 mg/L for PTZ). We conducted a subanalysis of patients with microbiological isolation using the Epsilometer test with actual MIC values.

Statistical analysis

An anonymized database was used. The statistical analysis was performed using the SPSS v.22.0 software package (SPSS Inc., Chicago, IL). The data and results are expressed as median (IQR), continuous variables are expressed as means (SD), and categorical variables are expressed as rates and percentages. The chi-square test was used to analyse differences between GFR groups in reaching the target PK/PD index.

Results

Demographic and clinical data

A total of 77 patients were recruited. Sixteen patients were excluded due to nonadherence to the protocol: 12, due to missing samples to determine C_{ss} ; 2, due to missing sampling time data, and 2, due to sample extraction errors. The final sample comprised 61 patients (25 MER and 36 PTZ). Table 1 shows the baseline characteristics of the patients.

PK/PD data

Although all the samples were analysed, fC_{ss} alone were used in this analysis. The median fC_{ss} was 16 mg/L (11-29) for MER and 40 mg/L (21-51) for PIP (see Figure 1).

Primary objective ($100\% fT_{\geq 4 \times MIC}$)

Assuming theoretical MIC values for all patients, 43% (*P. aeruginosa*) and 72% (enterobacteriaceae) of them would reach the target PK/PD index. Overall, microbiological isolation was achieved in 36 patients and the exact MIC was determined in 35. More than 90% of these patients reached the primary PK/PD target index (95% with PTZ and 94% with MER) (see Table 2).

Secondary objectives

Using either theoretical or real MIC values, more than 90% of patients would reach the PK/PD target of $100\% fT_{\geq MIC}$ (Table 2). No differences were detected between the GFR groups, although some patients with a GFR ≥ 120 mL/min did not reach the PK/PD target index. Figure 2 shows the fC_{ss}/MIC ratio by GFR group.

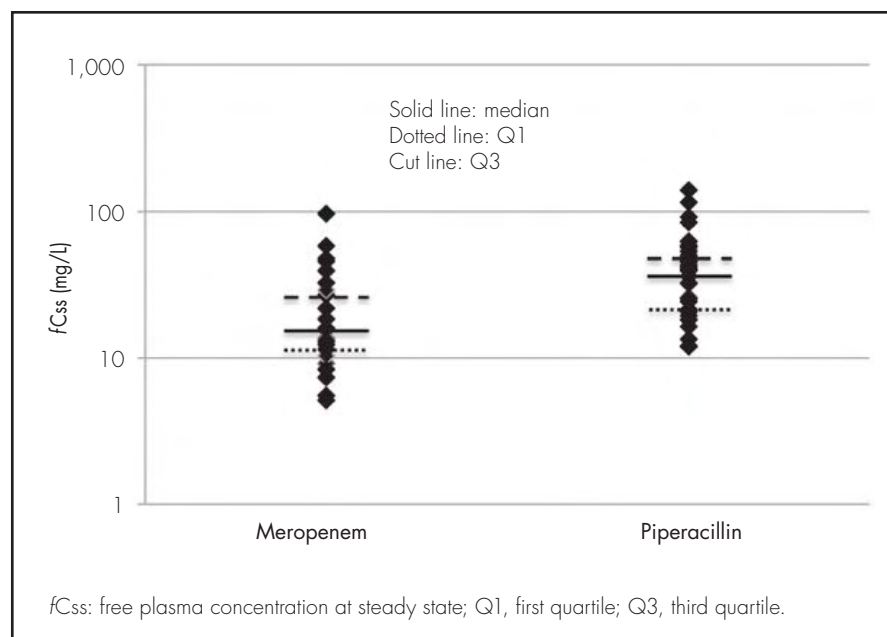


Figure 1. Free plasma concentrations of meropenem and piperacillin 24 hours after starting continuous infusion.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study population

		All patients	MER	PTZ
Patients (n)		61	25	36
Sex	Women [n (%)]	28 (46)	9 (36)	19 (53)
	Men [n (%)]	33 (54)	16 (64)	17 (47)
Age [x (sd)]		59 (15)	59 (14)	58 (17)
Weight [x (sd)]		74 (15)	73 (14)	74 (16)
Height [x (sd)]		166 (8)	167 (7)	165 (9)
Renal function [Md (IQR)]		95 (83-115)	104 (77-119)	93 (85-110)
Reason for admission	Surgery [n (%)]	20 (33)	9 (36)	11 (31)
	Clinical [n (%)]	39 (64)	16 (64)	23 (64)
	Multiple trauma [n (%)]	2 (3)	0	2 (5)
Type of infection	Abdominal [n (%)]	5 (8,2)	4 (16)	1 (3)
	Bacteraemia [n (%)]	7 (11,5)	2 (8)	5 (14)
	Respiratory [n (%)]	45 (74)	17 (68)	28 (77)
	CNS [n (%)]	2 (3)	1 (4)	1 (3)
	Osteoarticular [n (%)]	2 (3)	1 (4)	1 (3)
Microbiology	<i>Klebsiella</i> spp. [n (%)]	5 (8)	2 (8)	3 (8)
	<i>Acinetobacter</i> spp. [n (%)]	1 (2)	1 (4)	0
	<i>Escherichia coli</i> [n (%)]	6 (10)	5 (20)	1 (3)
	<i>Staphylococcus</i> spp. [n (%)]	3 (5)	2 (8)	1 (3)
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> [n (%)]	12 (20)	4 (16)	8 (22)
	<i>Streptococcus</i> spp. [n (%)]	3 (5)	1 (4)	2 (6)
	<i>Enterococcus faecium</i> [n (%)]	1 (2)	1 (4)	0
	<i>Hemophilus influenzae</i> [n (%)]	2 (3)	0	2 (6)
	<i>Serratia marcescens</i> [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	<i>Fusobacterium</i> spp. [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	<i>Enterobacter aerogenes</i> [n (%)]	1 (2)	0	1 (3)
	No isolatio [n (%)]	25 (41)	9 (36)	16 (44)
	MV [n (%)]		37 (61)	14 (56)
APACHE score at admission [x (sd)]		17 (9)	21 (11)	15 (5)
SOFA II score at admission [x (sd)]		6 (4)	7 (5)	5 (3)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CNS: central nervous system; IQR: interquartile range; Md: median; MER: meropenem; MV: mechanical ventilation; PTZ: piperacillin/tazobactam; sd: standard deviation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; x: median.

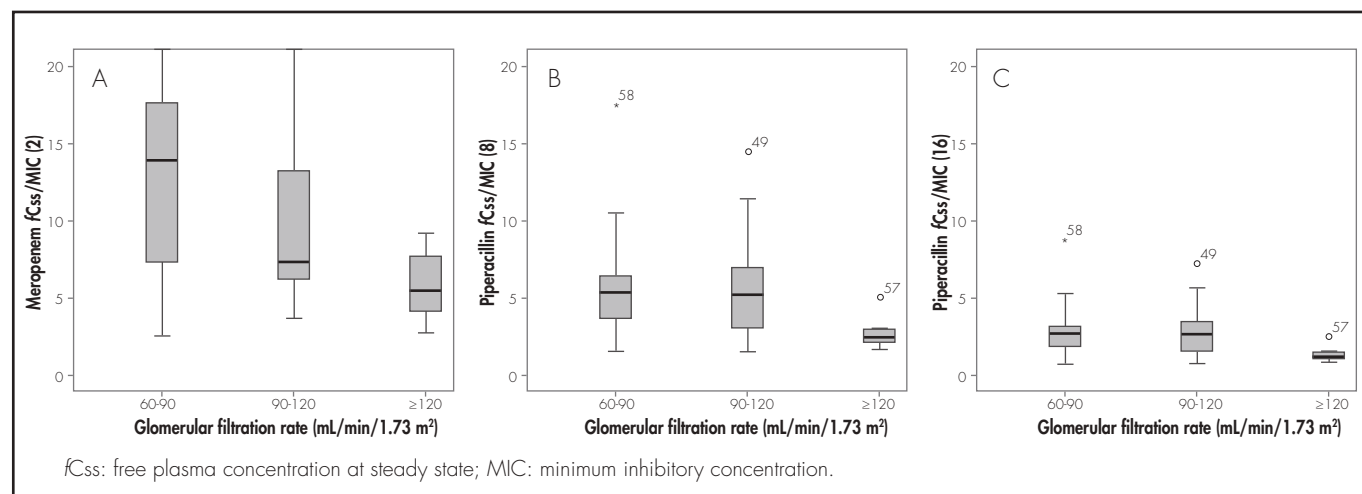


Figure 2. f_{Css}/MIC ratio at 100% of the dosing interval according to the antibiotic and the theoretical MIC value used: A) meropenem; B) piperacillin assuming a MIC value of 8 mg/L; and C) piperacillin assuming a MIC value of 16 mg/L.

Table 2. Patient distribution according to the primary and secondary PK/PD targets and the calculated glomerular filtration ranges

Patients (N)	TARGET PK/PD INDEX	MER (N = 25)					PIP (N = 36)					All (N = 61)					
		N (%) [†]	GFR (mL/min/1.73 m ²)			P value*	N (%) [†]	GFR (mL/min/1.73 m ²)			P value*	N (%) [†]	GFR (mL/min/1.73 m ²)			P value*	
			60-90	90-120	≥ 120			60-90	90-120	≥ 120			60-90	90-120	≥ 120		
Theoretical MIC	Enterobacteriaceae	$fC_{ss} \geq_{MIC}$ [N (%)]	25 (100)	9 (100)	10 (100)	6 (100)	-	36 (100)	15 (100)	15 (100)	6 (100)	-	61 (100)	24 (100)	25 (100)	12 (100)	-
		$fC_{ss} \geq_{4 \times MIC}$ [N (%)]	22 (88)	8 (89)	9 (90)	5 (83)	0.919	22 (61)	11 (73)	10 (67)	1 (17)	0.047	44 (72)	19 (79)	19 (76)	6 (50)	0.157
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$fC_{ss} \geq_{MIC}$ [N (%)]	25 (100)	9 (100)	10 (100)	6 (100)	-	33 (92)	14 (93)	14 (93)	5 (83)	0.721	58 (95)	23 (96)	24 (96)	11 (92)	0.830
		$fC_{ss} \geq_{4 \times MIC}$ [N (%)]	22 (88)	8 (89)	9 (90)	5 (83)	0.919	4 (11)	2 (13)	2 (13)	0 (0)	0.638	26 (43)	10 (42)	11 (44)	5 (42)	0.984
Patients (N)		N = 16					N = 19					N = 35					
Actual MIC	Isolated microorganisms [‡]	$fC_{ss} \geq_{MIC}$ [N (%)]	16 (100)	6 (100)	7 (100)	3 (100)	-	18 (95)	9 (90)	6 (100)	3 (100)	0.622	34 (97)	15 (94)	13 (100)	6 (100)	0.543
		$fC_{ss} \geq_{4 \times MIC}$ [N (%)]	15 (94)	6 (86)	7 (100)	2 (67)	0.099	18 (95)	9 (90)	6 (100)	3 (100)	0.622	33 (94)	15 (94)	13 (100)	5 (83)	0.344

MER: meropenem; PIP: piperacillin; MIC: minimum inhibitory concentration; GFR: glomerular filtration rate; fC_{ss} : plasma concentration of free drug at steady state.

*P value: chi-square. [†]The percentages of patients who reached the target in each GFR group were calculated using all the patients belonging to each GFR group.

[‡]Microorganisms are listed in table 1.

Discussion

The present study confirmed the results reported by other authors^{9,20,21}, who found that drug under-exposure in critically ill patients could be avoided by the administration of antibiotics by CI, which is a simple alternative to classic administration. Dulhunty *et al.*⁹ and Abdul-Aziz *et al.*^{20,21} studied patients receiving BLAs by IIn or CI and analysed differences in the PK/PD index between groups. Their patients and our patients had similar characteristics. Dulhunty *et al.* used the same doses of antibiotics as those used in the present study. They found that 82% of patients in the CI group reached C_{ss} above the MIC for *P. aeruginosa* (100% with MER and 75% with PIP)⁹. Abdul-Aziz *et al.* analysed exposure after the administration of 18 g/d PTZ, 3 g/d MER, and 6 g/d cefepime. They found that 97% of the fC_{ss} in the CI group reached the target of 100% $fT_{>MIC}$. It is noteworthy that the use of higher PTZ doses reached a median fC_{ss} of 4 MICs in 100% of patients, in contrast to the results obtained in our study. The differences in exposure obtained with PTZ and MER could be explained by differences between the median GFR in our study population (95 mL/min/1.73 m²) and that in the population (64 mL/min) studied by Abdul-Aziz *et al.*²⁰. The results of the present study (43% patients reached $fC_{ss} \geq_{4 \times MIC}$) were better than those obtained in another study by Abdul-Aziz *et al.*²¹, in which only 31% of the patients in the CI group reached this target.

Regarding the debate on the fC_{ss}/MIC ratio and the dosing interval percentage^{3,7}, some *in vitro* and animal model studies have suggested that C_{ss} should be maintained at four to five times above the MIC to achieve an acceptable cure rate using CI regimens. The majority of these studies were conducted using resistant GNB (MIC of 64 mg/L for ceftazidime)²². For this reason, the secondary objective addressed 100% of the dosing interval instead of the 40% to 50% described in previous studies³. It is commonly argued that the higher the dosing interval percentage with $C_{ss} > MIC$ in critical patients, the higher the probability of survival (odds ratios, 1.02 [95% CI, 1.01-1.04] for 50% $fT_{>MIC}$ and 1.56 [95% CI, 1.15-2.13] for 100% $fT_{>MIC}$)⁶.

A potential limitation of this study was the use of the CKD-EPI formula to determine renal function. This method was used because it was impossible to conduct 8- to 24-hour urine collection to directly measure creatinine^{13,23}. However, the CKD-EPI was considered to provide a more accurate calcu-

lation and prevent underestimation in those with GFR \geq 60 mL/min¹⁵. One study²⁴ has shown that patients with increased renal function are less likely to reach the target PK/PD index. In the present study, no statistical significance was observed in relation to PK/PD target attainment in patients with a high GFR, but this result could be explained by the small sample size. Future analyses will include more patients to obtain more robust results and to be able to compare them to those of previous studies.

In this study, two analyses were performed according to the MIC value. Given that in 50% of cases no microorganism was isolated, the main and secondary objectives were analysed assuming theoretical MICs based on the breakpoint provided by EUCAST. This aspect may be another limitation, because it overestimated the number of patients who did not reach the target PK/PD index. Nevertheless, the estimation is representative of actual clinical settings, in which the MIC is rarely available at the time of antibiotic treatment. Pharmacokinetics are affected by another relevant factor, hypoalbuminemia, which is found in 40% of critical patients²⁵. Since the percentage of free drug is responsible for the bactericidal effect, measuring total plasma concentrations can lead to the under- or overestimation of the fC_{ss} . This situation applies to BLAs due to their high protein binding (more than 70% in ceftriaxone or ertapenem)²⁶, but is not considered a limitation of MER or PIP, which have very low and moderate protein binding, respectively²⁷. Nevertheless, to increase the accuracy of the results, unbound concentrations were also analysed. Finally, it should be noted that therapeutic ranges cannot be defined, because they depend on the MIC of the microorganism, the patient's clinical/toxicity status, and pathophysiology, all of which may compromise drug exposure (i.e., high distribution volume or hyperfiltration)^{24,28}. Given that there is no established range for these types of antibiotics, the concentration thresholds considered to be toxic were taken as the reference maximum values: 150 mg/L for PIP (fC_{ss} 105 mg/L)²⁹ and 64 mg/L for MER (fC_{ss} 62 mg/L)³⁰.

More clinical trials are needed to establish therapeutic targets and assess their clinical impact on critical patients.

Conventional doses of MER by CI were sufficient to reach the two PK/PD targets to treat suspected infections by microorganisms with high MICs, such as *Pseudomonas aeruginosa* or enterobacteriaceae, which are common in ICUs. Nevertheless, higher doses of PTZ were required to achieve a 100% $fT_{\geq 4 \times MIC}$. However, when microbiological isolation was achieved

(i.e. the MIC was known), standard doses of MER and PTZ were sufficient to obtain both target PK/PD indices. The present study found that in patients with elevated renal function there was a slight, but non significant, trend towards subtherapeutic concentrations. Pharmacotherapeutic monitoring is highly recommended to optimize treatment in critically ill patients.

Funding

The study was funded by a grant for research projects from the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (2013/2014 Call for grants to research projects). EPA056/14 ATB-2014-01.

Acknowledgments

We would like to thank all the study participants for their helpful attitude, interest, and commitment.

Appendix 1

PROA-OTAC Hospital Universitari de Bellvitge multidisciplinary group.

Victor Daniel Gumucio-Sanguino¹, Anna Farré-Estebe¹, Laura Anguela-Calvet¹, Joan Sabater-Riera¹, Xosé Pérez-Fernández¹, Mariel Rojas-Lora¹, Raúl Rigo-Bonin², Fe Tubau-Quintano³ y Evelyn Shaw-Perujo⁴.

¹Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. Spain. ²Servicio de Bioquímica, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. Spain. ³Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Bellvitge, Hospitalet de Llobregat. Spain. ⁴Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Bellvitge-IDIBELL, Hospitalet de Llobregat. Spain.

Bibliography

- Angus DC, Van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369(9):840-51. DOI: 10.1056/NEJMr1208623
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TVW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(6):498-509. DOI: 10.1016/S1473-3099(14)70036-2
- Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva (EVIN-HELICS). Informe 2017 [monograph on Internet]. Barcelona, España: Sociedad Española de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias (SEMICYUC); 2017 [accessed 20/2/2018]. Available at: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
- Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2009;37(3):840-51. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181961bff
- Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: Defining Antibiotic Levels in Intensive Care Unit Patients: Are Current β -Lactam Antibiotic Doses Sufficient for Critically Ill Patients? *Clin Infect Dis*. 2014;58(8):1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027.
- Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, Paterson DL, et al. Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(4):332-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008
- Delattre IK, Taccone FS, Jacobs F, Hites M, Dugernier T, Spapen H, et al. Optimizing β -lactams treatment in critically-ill patients using pharmacokinetics/pharmacodynamics targets: are first conventional doses effective? *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2017;15(7):677-88. DOI: 10.1080/14787210.2017.1338139
- Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS, Webb SAR, Bellomo R, Gomersall C, et al. Continuous Infusion of Beta-Lactam Antibiotics in Severe Sepsis: A Multicenter Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2013;56(2):236-44. DOI: 10.1093/cid/cis856
- Abdul-Aziz MH, Dulhunty JM, Bellomo R, Lipman J, Roberts JA. Continuous beta-lactam infusion in critically ill patients: the clinical evidence. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):37. DOI: 10.1186/2110-5820-2-37
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Hope WW, Roberts JA. Applying Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Principles in Critically Ill Patients: Optimizing Efficacy and Reducing Resistance Development. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(1):136-53. DOI: 10.1055/s0034-1398490
- Rhodes NJ, Liu J, O'Donnell JN, Dulhunty JM, Abdul-Aziz MH, Berko PY, et al. Prolonged Infusion Piperacillin-Tazobactam Decreases Mortality and Improves Outcome in Severely Ill Patients. *Crit Care Med*. 2018;46(2):236-43. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002836
- Dhaese SAM, Roberts JA, Carlier M, Verstraete AG, Stove V, De Waele JJ. Population pharmacokinetics of continuous infusion of piperacillin in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51(4):594-600. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.12.015
- Frippiat F, Musumba FT, Seidel L, Albert A, Denooz R, Charlier C, et al. Modelled target attainment after meropenem infusion in patients with severe nosocomial pneumonia: The PROMESSE study. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(1):207-16. DOI: 10.1093/jac/dku354
- Florkowski CM, Chew-Harris JSC. Methods of Estimating GFR – Different equations including CKD-EPI. *Clin Biochem Rev*. 2011;32(2): 75-9.
- IBM Watson Health. IBM Micromedex® web applications access [data base on Internet]. Greenwood Village, Colorado, USA: ©Copyright IBM Corporation 1/6/1970 [30/6/2019; 12/10/2018]. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/>
- Rigo-Bonin R, Ribera A, Arbiol-Roca A, Cobo-Sacristán S, Padullés A, Murillo Ó, et al. Development and validation of a measurement procedure based on ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry for simultaneous measurement of β -lactam antibiotic concentration in human plasma. *Clin Chim Acta*. 2017;468:215-24. DOI: 10.1016/j.cca.2017.03.009
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos (CIMA) de la AEMPS [data base on Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 30/12/1997 [15/4/2016; 20/7/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). Clinical breakpoints-bacteria (v 9.0) [data base on Internet]. Sweden: The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) 12/2/1983 [1/1/2019; 20/2/2019]. Available at: http://www.eucast.org/clinical_breakpoints/
- Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1535-45. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
- Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M, Bassetti M, Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes?

Conflicts of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

We investigated the pharmacokinetic behaviour of continuous infusion β -lactams in order to optimize this antibiotic therapy. Continuous infusion and monitoring plasma concentrations allows dosages to be individualized according to the clinical situation and the minimum inhibitory concentration of the microorganism or suspected microorganism causing the infection. In this context, therapeutic drug monitoring can be useful to determine how the plasma concentration of the drug is affected by the pathophysiology of the critical patient. It may also be of help in clinical decision making.

- An observation from the Defining Antibiotic Levels in Intensive care unit patient (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71:196-207. DOI: 10.1093/jac/dkv288
22. Mouton JW, den Hollander JG. Killing of *Pseudomonas aeruginosa* during continuous and intermittent infusion of ceftazidime in an in vitro pharmacokinetic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 1994;38: 931-6.
 23. Aardema H, Nannan Panday P, Wessels M, van Hateren K, Dieperink W, Kostering JGW, *et al.* Target attainment with continuous dosing of piperacillin/tazobactam in critical illness: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(1):68-73. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.020
 24. Carrié C, Petit L, d'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Lafitte M, *et al.* Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of β -lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51(39):443-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013
 25. Wong G, Brinkman A, Benefield RJ, Carlier M, De Waele JJ, El Helali N, *et al.* An international, multicentre survey of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring practice in intensive care units. *J Antimicrob Chemother.* 2014;69(5):1416-23. DOI: 10.1093/jac/dkt523
 26. Wong G, Briscoe S, Adnan S, McWhinney B, Ungerer J, Lipman J, *et al.* Protein binding of β -lactam antibiotics in critically ill patients: can we successfully predict unbound concentrations? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6165-70. DOI: 10.1128/AAC.00951-13
 27. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, Paterson DL, Lipman J. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(2):99-110. DOI: 10.2165/11539220-000000000-00000
 28. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2473-83. DOI: 10.1056/NEJMra054415
 29. Blondiaux N, Wallet F, Favory R, Onimus T, Nseir S, Courcol RJ, *et al.* Daily serum piperacillin monitoring is advisable in critically ill patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(5):500-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.01.018
 30. Roberts JA, Kirkpatrick CM, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):142-50. DOI: 10.1093/jac/dkp139



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico

Capecitabine safety profile, innovative and generic adjuvant formulation of nonmetastatic colorectal cancer

Julia Sánchez-Gundín^{1,2}, Ana Isabel Torres-Suárez^{2,3},
Ana María Fernández-Carballido^{2,3}, Dolores Barreda-Hernández¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España. ³Instituto 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 11 de octubre de 2018;
aceptado el 19 de febrero de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11161

Cómo citar este trabajo

Sánchez-Gundín J, Torres-Suárez AI, Fernández-Carballido AM, Barreda-Hernández D. Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico. *Farm Hosp.* 2019;43(5):158-62.

Resumen

Objetivo: Analizar las reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico debidas al tratamiento con capecitabina innovadora o genérica, y/o al régimen quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatino (XELOX).

Método: Estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo en un hospital de segundo nivel en dos periodos de estudio (noviembre de 2013-abril de 2014 y agosto de 2016-mayo de 2017). Las variables recogidas fueron variables de exposición (esquema quimioterápico y/o medicamento recibido), variables de control (datos demográficos, de enfermedad y de tratamiento) y variables de respuesta (reacciones adversas). El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS® 15.0.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes. Según el esquema quimioterápico administrado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eritrodismestesia palmo-plantar, más frecuente con monoterapia ($p < 0,05$), y neurotoxicidad, trombopenia y neutropenia, más frecuentes con XELOX ($p < 0,05$). Según el medicamento de capecitabina administrado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reacciones adversas estudiadas.

Conclusiones: El perfil de seguridad de dos formulaciones de capecitabina, innovadora y genérica, parece estar asociado al esquema quimioterápico empleado, y no al medicamento en cuestión. La mayor eritrodismestesia palmo-plantar para monoterapia se debe probablemente a la mayor dosis de capecitabina empleada en dicho esquema, y la mayor neurotoxicidad, trombopenia y neutropenia para XELOX se debe probablemente a la toxicidad acumulada de dos fármacos antineoplásicos.

PALABRAS CLAVE

Seguridad; Capecitabina; Fármaco genérico; Cáncer colorrectal.

KEYWORDS

Security; Capecitabine; Generic drug; Colorectal cancer.

Abstract

Objective: To analyze adverse reactions in patients with nonmetastatic colorectal cancer due to treatment with either innovative or generic capecitabine and/or to the chemotherapeutic regimen employed, to the capecitabine alone, or in combination with oxaliplatin (XELOX).

Method: Descriptive retrospective study carried out in a secondary level hospital in two study periods (November 2013-April 2014 and August 2016-May 2017). The collected variables were: exposure (chemotherapy scheme and/or received medication), control (demographics, disease and treatment data), and response (adverse reactions). The statistical analysis of data was performed with the SPSS® 15.0 program.

Results: Fifty patients were included. According to the administered chemotherapeutic scheme, statistically significant differences were found in the appearance of palmar-plantar erythrodysesthesia, which is more frequent with monotherapy ($p < 0.05$), and neurotoxicity, thrombocytopenia and neutropenia, which is more frequent with XELOX ($p < 0.05$). Concerning the capecitabine drug administered, no statistically significant differences were found in the studied adverse reactions.

Conclusions: The safety profile of two capecitabine formulations –innovative and generic– appears to be associated with the chemotherapy scheme employed, and not the drug itself. Most palmar-plantar erythrodysesthesia for monotherapy is likely due to the higher dose of capecitabine used in said scheme. The increase in neurotoxicity, thrombocytopenia and neutropenia for XELOX is probably due to cumulative toxicity of two anti-neoplastic drugs.



Introducción

Capecitabina es una fluoropirimidina carbamato oral para el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal no metastásico (CCRnm), en monoterapia o combinada con oxaliplatino (esquema XELOX)¹. Sus reacciones adversas más frecuentes son: alteraciones gastrointestinales, mucositis, eritrodismestesia palmo-plantar (EPP), fatiga, astenia, anorexia, neurotoxicidad y hepatotoxicidad¹. Además, existen otros factores que pueden potenciar dicha toxicidad, dependientes del paciente (escala ECOG [Eastern Cooperative Oncology Group], edad, patologías concomitantes) y del fármaco (número de ciclos, esquema quimioterápico administrado)².

En España, capecitabina se comercializó por primera vez en 2001 y a partir de 2012 comenzaron las presentaciones genéricas. En el caso de fármacos antineoplásicos intravenosos, se han realizado estudios donde se compara la toxicidad de formulaciones genéricas e innovadoras, pero no existen respecto al tratamiento citotóxico oral³⁻⁵. Este dato resulta importante, pues cada vez es mayor el número de moléculas citotóxicas adaptadas a la vía oral, lo que permite mayor autonomía del paciente, evitando pinchazos y riesgos asociados a catéteres⁶.

Los medicamentos genéricos presentan los mismos principios activos, la misma dosis, la misma forma farmacéutica y la misma biodisponibilidad del medicamento innovador. Para su comercialización se exigen ensayos de bioequivalencia con el medicamento innovador: si los dos medicamentos son bioequivalentes, presentan la misma seguridad y eficacia⁷.

Para la mayoría de las terapias, los límites de aceptación del ensayo de bioequivalencia no conllevan diferencias clínicamente relevantes en la actividad del principio activo administrado en el medicamento innovador o genérico. Sin embargo, en algunos campos, como la oncología, donde los fármacos presentan elevada toxicidad, este intervalo permitido entre genérico e innovador podría resultar excesivamente amplio, máxime si tenemos en cuenta que con frecuencia la dosis terapéutica de los fármacos antineoplásicos viene dictada por el límite de toxicidad. Este problema es de especial relevancia cuando se emplea la vía oral, ya que pueden existir variaciones en la liberación y absorción del principio activo, variaciones que no existen en la vía intravenosa, donde las concentraciones plasmáticas dependerán de la velocidad de infusión.

Por tanto, el objetivo del presente estudio es analizar la frecuencia y severidad de las reacciones adversas en pacientes diagnosticados de CCRnm debidas al tratamiento adyuvante con dos formulaciones de capecitabina, innovadora y genérica, y/o al régimen quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o esquema XELOX.

Métodos

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de CCRnm en tratamiento adyuvante con capecitabina, medicamento innovador (Xeloda®) o genérico (Capecitabina EFG®). Ambos medicamentos con los mismos excipientes, tanto a nivel del núcleo del comprimido como del recubrimiento.

El estudio fue llevado a cabo en un hospital de segundo nivel durante dos periodos: noviembre de 2013-abril de 2014, donde coexistieron ambas formulaciones, y agosto de 2016-mayo de 2017, donde sólo estaba disponible la formulación genérica. Ambos periodos surgen por el pequeño número de pacientes tratados con formulación genérica en el primero. El estudio fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del centro, incluyendo todos los pacientes que recibieron tratamiento adyuvante para CCRnm. Se excluyeron aquellos que sólo recibieron un ciclo de quimioterapia.

Se evaluó la relevancia del esquema quimioterápico empleado en la aparición y severidad de eventos adversos; capecitabina en monoterapia o esquema XELOX; y la relevancia del medicamento de capecitabina administrado. Para esta última evaluación, se dividió a los pacientes en tres grupos (1: pacientes tratados con medicamento innovador, 2: pacientes tratados con medicamento genérico, y 3: pacientes tratados con combinación de medicamento innovador más medicamento genérico).

Se revisaron las historias clínicas informatizadas (Mambrino XXI®) y las historias farmacoterapéuticas (Farmatools-Dominion® y Farhos-Oncología® v.5.0). Se recogieron variables de exposición (esquema quimioterápico y medicamento administrado), de control (edad, sexo, estadio de la enfermedad, escala ECOG, dosis de inicio, reducción de dosis, suspensión del tratamiento y número de ciclos recibidos) y de respuesta (perfil de seguridad y

gravedad; establecido según los *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE v. 4.03)⁸.

El análisis estadístico de datos se efectuó con el programa SPSS® 15.0 (versión para Windows®). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central y dispersión. En el análisis bivariable, la relación entre las diferentes variables independientes categóricas nominales y la variable dependiente se estudió mediante la prueba de la χ^2 . Para el análisis de medias se empleó la prueba T para muestras independientes. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0,05$.

Resultados

Se analizaron 50 pacientes con mediana de edad de 68 años (rango: 47-88) y predominio masculino (34 pacientes; 68%). Todos los pacientes presentaban ECOG menor o igual a 2 al inicio del tratamiento y el régimen quimioterápico más frecuente fue monoterapia (27 pacientes; 54%). En cuanto al medicamento administrado, 22 (44%) pacientes recibieron medicamento innovador, 15 (30%) genérico y 13 (26%) combinación innovador más genérico.

Las dosis de inicio fueron todas acordes a ficha técnica a excepción de 5 (10%) pacientes que iniciaron con dosis reducidas por mal estado general. Durante el tratamiento, 32 (64%) pacientes tuvieron que reducir la dosis debido al perfil de seguridad del fármaco, principalmente: EPP (17 pacientes; 34%), toxicidad hematológica (7 pacientes; 14%), neurotoxicidad (6 pacientes; 12%) y diarrea (5 pacientes; 10%). Además, 12 (24%) pacientes suspendieron el tratamiento, 3 (25%) por progresión, 4 (33%) por efecto adverso (cardiopatía hipertrofica hipertensiva, trombopenia, enteritis y desnutrición, EPP y neurotoxicidad), 2 (17%) por decisión familiar y del paciente y 3 (25%) por otras causas (operación, ictus cerebral reciente y biopsia endometrial).

La mediana de ciclos administrados fue de 7 (rango: 2-8) y todos los pacientes presentaron alguna reacción adversa, a excepción de uno (98%).

Respecto al esquema quimioterápico administrado, las características de los pacientes quedan recogidas en la tabla 1, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. El perfil de seguridad también queda recogido en la tabla 1 y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de EPP y alteración de la bilirrubina total (más frecuente con monoterapia) y en la frecuencia de neurotoxicidad, trombopenia, neutropenia y alteración de gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) (más frecuente con XELOX). Los efectos adversos más habituales para ambos grupos de pacientes fueron diarrea y/o estreñimiento, EPP, anemia y linfopenia, y las menos frecuentes náuseas y/o vómitos, mucositis y aumento de la bilirrubina total, las transaminasas y la GGT.

En cuanto al medicamento de capecitabina administrado, las características de los pacientes y el perfil de seguridad quedan recogidos en la tabla 2, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ítems. Las reacciones adversas más frecuentes para ambos grupos de pacientes fueron diarrea y/o estreñimiento, EPP, trombopenia y linfopenia, y las menos habituales náuseas y/o vómitos, mucositis y alteración de la GGT.

Discusión

En la comparación entre capecitabina en monoterapia y capecitabina en combinación con oxaliplatino, existe mayor EPP y un aumento de la bilirrubina total con capecitabina en monoterapia, y mayor neurotoxicidad, trombopenia, neutropenia y aumento de la GGT con XELOX. Estos datos son acordes con la bibliografía, donde se observa mayor neurotoxicidad y toxicidad hematológica con XELOX versus capecitabina en monoterapia⁹. En nuestro estudio, el efecto adverso más frecuente es EPP de cualquier grado (74%), siendo en estudios anteriores semejante (62%), y en cuanto a la hiperbilirrubinemia, en nuestro estudio la tasa se sitúa en 19%, mientras que se establece en 20% en estudios previos¹⁰. Respecto a la severidad de las reacciones adversas, en nuestro estudio se observan menos efectos adversos grado 3-4, probablemente porque en la práctica clínica se reducen las dosis cuando aparecen reacciones adversas leves, sin permitir que se produzcan eventos adversos graves. En concreto, en estudios previos aparece EPP grado 3-4 en un 3-4% (no aparece en nuestro estudio) y neurotoxicidad grado 3-4 en un 17% (4% en nuestro estudio)^{11,12}.

Tabla 1. Características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido y reacciones adversas presentadas

	Monoterapia (n = 27) N (%)	XELOX (n = 23) N (%)	Valor p
Edad (años)			
Media (rango)	69 (47-88)	67 (50-80)	0,492
Sexo			
Varón	18 (67%)	16 (70%)	0,827
Mujer	9 (33%)	7 (30%)	
Medicamento administrado			
Formulación innovadora	13 (48%)	9 (39%)	0,758
Formulación genérica	7 (26%)	8 (35%)	
Combinación	7 (26%)	6 (26%)	
Dosis de inicio			
Total	24 (89%)	21 (91%)	0,776
Reducida	3 (11%)	2 (9%)	
Número de ciclos administrados			
Mediana (rango)	7 (2-8)	7 (2-8)	0,744
Reducción de dosis			
No	12 (44%)	6 (26%)	0,178
Sí	15 (56%)	17 (74%)	
Suspensión			
No	22 (81%)	16 (70%)	0,325
Sí	5 (19%)	7 (30%)	
Diarrea y/o estreñimiento			
Presencia	13 (48%)	15 (65%)	0,226
Grado 1	10 (37%)	13 (57%)	
Grado 2	3 (11%)	1 (4%)	
Grado 3	-	1 (4%)	
Náuseas y/o vómitos			
Presencia	3 (11%)	7 (30%)	0,087
Grado 1	3 (11%)	7 (30%)	
Eritrodisestesia palmo-plantar			
Presencia	20 (74%)	10 (43%)	0,028*
Grado 1	7 (26%)	4 (17%)	
Grado 2	9 (33%)	6 (26%)	
Grado 3	4 (15%)	-	
Mucositis			
Presencia	6 (22%)	5 (22%)	0,967
Grado 1	6 (22%)	5 (22%)	
Neurotoxicidad			
Presencia	1 (4%)	17 (74%)	0,001**
Grado 1	1 (4%)	13 (57%)	
Grado 2	-	3 (13%)	
Grado 3	-	1 (4%)	
Anemia			
Presencia	8 (30%)	10 (44%)	0,309
Grado 1	7 (26%)	8 (35%)	
Grado 2	1 (4%)	2 (9%)	
Trombopenia			
Presencia	6 (22%)	16 (70%)	0,001**
Grado 1	6 (22%)	14 (61%)	
Grado 2	-	2 (9%)	
Linfopenia			
Presencia	9 (33%)	12 (52%)	0,179
Grado 1	2 (7%)	6 (26%)	
Grado 2	5 (19%)	5 (22%)	
Grado 3	2 (7%)	1 (4%)	
Neutropenia			
Presencia	3 (11%)	11 (48%)	0,005**
Grado 1	1 (4%)	4 (17%)	
Grado 2	2 (7%)	5 (22%)	
Grado 3	-	2 (9%)	
Aumento bilirrubina total			
Presencia	5 (19%)	-	0,010*
Aumento GOT			
Presencia	6 (22%)	8 (35%)	0,324
Aumento GPT			
Presencia	7 (26%)	7 (30%)	0,723
Aumento GGT			
Presencia	3 (11%)	8 (35%)	0,042*

*p < 0,05; **p < 0,005. GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasa; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

Tabla 2. Características de los pacientes en función del medicamento administrado y reacciones adversas presentadas*

	Grupo 1 (n = 22) N (%)	Grupo 2 (n = 15) N (%)	Grupo 3 (n = 13) N (%)	Valor p
Edad (años)				
Media (rango)	70 (50-80)	67 (47-83)	67 (54-88)	0,665
Sexo				
Varón	15 (68%)	9 (60%)	10 (77%)	0,628
Mujer	7 (32%)	6 (40%)	3 (23%)	
Régimen quimioterapia				
Monoterapia	13 (59%)	7 (47%)	7 (54%)	0,758
XELOX	9 (41%)	8 (53%)	6 (46%)	
Dosis de inicio				
Total	18 (82%)	14 (93%)	13 (100%)	0,117
Reducida	4 (18%)	1 (7%)	0 (0%)	
Número de ciclos administrados				
Mediana (rango)	6 (2-8)	8 (2-8)	7 (3-8)	0,125
Reducción de dosis				
No	8 (36%)	5 (33%)	5 (38%)	0,960
Sí	14 (64%)	10 (66%)	8 (62%)	
Suspensión				
No	14 (64%)	12 (80%)	12 (92%)	0,122
Sí	8 (36%)	3 (20%)	1 (8%)	
Diarrea y/o estreñimiento				
Presencia	14 (64%)	7 (47%)	7 (54%)	0,584
Grado 1	11 (50%)	7 (47%)	5 (39%)	
Grado 2	2 (9%)	-	2 (15%)	
Grado 3	1 (5%)	-	-	
Náuseas y/o vómitos				
Presencia	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	0,941
Grado 1	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	
Eritrodisestesia palmo-plantar				
Presencia	16 (73%)	6 (40%)	8 (62%)	0,135
Grado 1	6 (27%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grado 2	7 (32%)	4 (27%)	4 (31%)	
Grado 3	3 (14%)	-	1 (8%)	
Mucositis				
Presencia	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	0,292
Grado 1	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	
Neurotoxicidad				
Presencia	6 (27%)	7 (47%)	5 (38%)	0,472
Grado 1	4 (19%)	5 (34%)	5 (38%)	
Grado 2	1 (4%)	2 (13%)	-	
Grado 3	1 (4%)	-	-	
Anemia				
Presencia	9 (41%)	6 (40%)	3 (23%)	0,512
Grado 1	8 (36%)	4 (27%)	3 (23%)	
Grado 2	1 (5%)	2 (13%)	-	
Trombopenia				
Presencia	9 (41%)	6 (40%)	7 (54%)	0,707
Grado 1	8 (36%)	5 (33%)	7 (54%)	
Grado 2	1 (5%)	1 (7%)	-	
Linfopenia				
Presencia	10 (45%)	5 (33%)	6 (46%)	0,718
Grado 1	3 (13%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grado 2	6 (27%)	1 (7%)	3 (23%)	
Grado 3	1 (5%)	2 (13%)	-	
Neutropenia				
Presencia	8 (36%)	4 (27%)	2 (16%)	0,388
Grado 1	3 (13%)	1 (7%)	1 (8%)	
Grado 2	4 (18%)	2 (13%)	1 (8%)	
Grado 3	1 (5%)	1 (7%)	-	
Aumento bilirrubina total				
Presencia	2 (9%)	-	3 (23%)	0,080
Aumento GOT				
Presencia	6 (27%)	2 (13%)	6 (46%)	0,150
Aumento GPT				
Presencia	5 (23%)	5 (33%)	4 (31%)	0,752
Aumento GGT				
Presencia	4 (18%)	4 (27%)	3 (23%)	0,825

*Grupo 1: pacientes tratados con medicamento innovador; Grupo 2: pacientes tratados con medicamento genérico; Grupo 3: pacientes tratados con combinación de medicamento innovador más medicamento genérico. GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa; GPT: glutamato-piruvato transaminasas; GGT: gamma-glutamil transpeptidasa.

Estos datos hallados no resultan llamativos, pues la EPP es una reacción adversa muy frecuente propia de la capecitabina, y la neurotoxicidad es un evento adverso muy frecuente y propio del oxaliplatino¹. La mayor EPP con capecitabina en monoterapia probablemente se deba a las dosis empleadas, pues en dicho esquema se usa aproximadamente un 20% más de dosis de capecitabina^{12,13}.

En cuanto a la mayor trombopenia y neutropenia con la combinación, éstas se atribuyen al acúmulo de toxicidad producida por la administración conjunta de dos fármacos antineoplásicos. La neutropenia se presenta en nuestro estudio en un 48% y la trombopenia en un 70% versus porcentajes de 20-30% reportados en otros trabajos^{12,15}. En cambio, al analizar la severidad de estos efectos adversos, los datos son semejantes para neutropenia grado 3-4 (9% en nuestro estudio versus 7-9% en la bibliografía) y favorables para trombopenia grado 3-4 (0% en nuestro estudio versus 2-6% en la bibliografía)^{12,15}. Estas diferencias, principalmente en los efectos adversos grado 1-2, pueden deberse a los valores marcados como estándares según los distintos laboratorios donde se analizan las muestras biológicas, pues el CTCAE v.4.03 no establece un intervalo concreto para reacciones adversas hematológicas grado 1.

Respecto a los efectos adversos en los que no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, cabe resaltar que existe una tendencia de mayor diarrea y/o estreñimiento, náuseas y/o vómitos, anemia y linfopenia con XELOX, muy probablemente debido a la administración conjunta de dos fármacos citotóxicos.

En el análisis comparativo entre capecitabina medicamento innovador y capecitabina medicamento genérico, se observa que ambos medicamentos se presentan en la misma forma farmacéutica y composición cualitativa de excipientes, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas en las reacciones adversas presentadas. Sólo se observa una tendencia de mayor EPP con formulación innovadora y mayor neurotoxicidad con formulación genérica. Estas tendencias podrían justificarse porque la formulación innovadora se emplea mayormente como capecitabina en monoterapia (esquema asociado a EPP) y formulación genérica como XELOX (esquema asociado a neurotoxicidad). Por tanto, el perfil de seguridad de dos formulaciones de capecitabina, innovadora y genérica, parece estar asociado al esquema quimioterápico empleado, y no al medicamento administrado en cuestión.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Capecitabina. Centro de información de medicamentos (CI/MA) [página web]. Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado 15/7/2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
2. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Méd Bilbao*. 2003;100(2): 69-74.
3. Sekine I, Kubota K, Tamura Y, Asahina H, Yamada K, Horinouchi H, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity. *Cancer Sci*. 2011;102(1):162-5.
4. Tampellini M, Benedetto S, Rubatto E, Baratelli C, Di Scipio F, Pirro E, et al. Bioequivalence of Branded and Generic Oxaliplatin: From Preclinical Assessment to Clinical Incidence of Hypersensitivity Reactions. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5163-70.
5. Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, et al. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48(4):447-55.
6. Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica (GEDEFO). Documento de Consenso de antineoplásicos orales [Internet]. Madrid: GEDEFO; 2009 [consultado 15/7/2018]. Disponible en: http://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
7. Kefalas CH, Ciociola AA. The FDA's generic-drug approval process: similarities to and differences from brand-name drugs. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1018-21.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [monografía en Internet] version 4.03. US Department of health and human services. National Institutes of Health; 2010 [consultado 20/8/2018]. Disponible en: <http://www.hcr.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>
9. Meza C, Pérez MA, Fuentes MB, Cabello A, Rodríguez JJ, Colón V, et al. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon: Nuestra experiencia. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):66-75.
10. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WJ, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1735-43.
11. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):102-9.
12. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2084-91.
13. Mas Morey P, Cholvi Llovel M, Nigorra Caro M, Nicolás Picó J, Vilanova Boltó M. Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial P. *Farm Hosp*. 2012;36(5):336-42.
14. Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, Conroy T, Braud F, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(2):101-7.
15. Comella P, Gambardella A, Farris A, Maiorino L, Natale D, Massidda B, et al. A tailored regimen including capecitabine and oxaliplatin for treating elderly patients with metastatic colorectal carcinoma Southern Italy Cooperative Oncology Group trial 0108. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;53(2):133-9.

Finalmente, la principal limitación del estudio es el tamaño muestral, hecho que limita el poder sacar conclusiones más potentes. Un mayor estudio aleatorizado podría realizarse para confirmar estos resultados. Además, la escasez de estudios que comparen perfiles de seguridad de formulaciones innovadoras y genéricas de fármacos citotóxicos orales hace necesaria la realización de más trabajos de este estilo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y su tratamiento quimioterápico cada vez aporta más beneficios con menor toxicidad. Además, son cada vez más las moléculas que se adaptan a presentaciones orales, aportando mayor comodidad y autonomía a los pacientes. Capecitabina es un medicamento oral que se usa en la práctica clínica como formulación innovadora y/o genérica. El presente estudio trata de comparar la seguridad de ambas formulaciones, pues en el área de oncología se han realizado diversos estudios que comparan dicha seguridad, pero siempre implicando medicamentos de administración intravenosa, no medicamentos de administración oral.

Puesto que cada vez son más los medicamentos adaptados a formas farmacéuticas de administración oral, es importante conocer la seguridad de las formulaciones innovadoras frente a las genéricas. Es un tema muy debatido en todas las áreas médicas y especialmente importante en los medicamentos antineoplásicos de administración oral, pues, a diferencia de los medicamentos de administración intravenosa, donde la concentración plasmática depende exclusivamente de la velocidad de infusión, en las formulaciones orales las concentraciones plasmáticas dependen de la velocidad de liberación del principio activo y de su velocidad de absorción, con su consiguiente variabilidad interindividual.



BRIEF ORIGINAL

Bilingual edition English/Spanish

Capecitabine safety profile, innovative and generic adjuvant formulation of nonmetastatic colorectal cancer

Perfil de seguridad de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica en adyuvancia del cáncer colorrectal no metastásico

Julia Sánchez-Gundín^{1,2}, Ana Isabel Torres-Suárez^{2,3},
Ana María Fernández-Carballido^{2,3}, Dolores Barreda-Hernández¹

¹Pharmacy Service, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, Spain. ²Department of Pharmacy and Food Technology, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain. ³Industrial 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 11 October 2018;
Accepted 19 February 2019.
DOI: 10.7399/fh.11161

How to cite this paper

Sánchez-Gundín J, Torres-Suárez AI, Fernández-Carballido AM, Barreda-Hernández D. Capecitabine safety profile, innovative and generic adjuvant formulation of nonmetastatic colorectal cancer. *Farm Hosp*. 2019;43(5):158-62.

Abstract

Objective: To analyze adverse reactions in patients with nonmetastatic colorectal cancer due to treatment with either innovative or generic capecitabine and/or to the chemotherapeutic regimen employed, to the capecitabine alone, or in combination with oxaliplatin (XELOX).

Method: Descriptive retrospective study carried out in a secondary level hospital in two study periods (November 2013-April 2014 and August 2016-May 2017). The collected variables were: exposure (chemotherapy scheme and/or received medication), control (demographics, disease and treatment data), and response (adverse reactions). The statistical analysis of data was performed with the SPSS® 15.0 program.

Results: Fifty patients were included. According to the administered chemotherapeutic scheme, statistically significant differences were found in the appearance of palmar-plantar erythrodysesthesia, which is more frequent with monotherapy ($p < 0.05$), and neurotoxicity, thrombocytopenia and neutropenia, which is more frequent with XELOX ($p < 0.05$). Concerning the capecitabine drug administered, no statistically significant differences were found in the studied adverse reactions.

Conclusions: The safety profile of two capecitabine formulations –innovative and generic– appears to be associated with the chemotherapy scheme employed, and not the drug itself. Most palmar-plantar erythrodysesthesia for monotherapy is likely due to the higher dose of capecitabine used in said scheme. The increase in neurotoxicity, thrombocytopenia and neutropenia for XELOX is probably due to cumulative toxicity of two anti-neoplastic drugs.

Resumen

Objetivo: Analizar las reacciones adversas en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico debidas al tratamiento con capecitabina innovadora o genérica, y/o al régimen quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatino (XELOX).

Método: Estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo en un hospital de segundo nivel en dos periodos de estudio (noviembre de 2013-abril de 2014 y agosto de 2016-mayo de 2017). Las variables recogidas fueron variables de exposición (esquema quimioterápico y/o medicamento recibido), variables de control (datos demográficos, de enfermedad y de tratamiento) y variables de respuesta (reacciones adversas). El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS® 15.0.

Resultados: Se incluyeron 50 pacientes. Según el esquema quimioterápico administrado, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eritrodisestesia palmo-plantar, más frecuente con monoterapia ($p < 0,05$), y neurotoxicidad, trombopenia y neutropenia, más frecuentes con XELOX ($p < 0,05$). Según el medicamento de capecitabina administrado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reacciones adversas estudiadas.

Conclusiones: El perfil de seguridad de dos formulaciones de capecitabina, innovadora y genérica, parece estar asociado al esquema quimioterápico empleado, y no al medicamento en cuestión. La mayor eritrodisestesia palmo-plantar para monoterapia se debe probablemente a la mayor dosis de capecitabina empleada en dicho esquema, y la mayor neurotoxicidad, trombopenia y neutropenia para XELOX se debe probablemente a la toxicidad acumulada de dos fármacos antineoplásicos.

KEYWORDS

Security; Capecitabine; Generic drug; Colorectal cancer.

PALABRAS CLAVE

Seguridad; Capecitabina; Fármaco genérico; Cáncer colorrectal.



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

Capecitabine is an oral fluoropyrimidine carbamate destined to an adjuvant therapy for nonmetastatic colorectal cancer (NCCN), either in monotherapy or in combination with oxaliplatin (XELOX scheme)¹. Their most frequent adverse reactions include gastrointestinal disturbances, mucositis, palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE), fatigue, asthenia, anorexia, neurotoxicity and hepatotoxicity¹. There are other factors that can enhance such toxicity depending on the patient (ECOG scale [Eastern Cooperative Oncology Group], age, concomitant pathologies) and the drug (number of cycles, administered chemotherapy scheme)².

In Spain, capecitabine was first marketed in 2001, and in 2012 generic presentations were commercialized. Regarding intravenous antineoplastic drugs, there are studies where the toxicity of generic and innovative formulations are compared. However, there are no studies on oral cytotoxic treatment^{3,5}. This is important information, as the number of orally adapted cytotoxic molecules is increasing, allowing the patient to be more autonomous and preventing punctures and risks associated with catheters⁶.

Generic drugs have the same active ingredients, dose, pharmaceutical form and bioavailability as the innovative drug. For its commercialization, bioequivalence trials with the innovative drug are required: if both medicines are bioequivalent, they show the same security and effectiveness⁷.

For most therapies, acceptance limits of bioequivalence trials do not show clinically relevant differences in the activity of the active ingredient administered in the innovative or generic drug. However, in some fields such as Oncology, where drugs show high toxicity, this allowed interval between generic and innovative could become too large, especially bearing in mind that, frequently, the antineoplastic drugs therapeutic dose is dictated by the toxicity limit. This issue is particularly relevant when the oral route is used, as there may be variations in the release and absorption of the active ingredient. Those variations do not exist in the intravenous, where plasma concentrations depend on the infusion rate.

Therefore, the objective of this study is to analyze the frequency and severity of adverse reactions in NCCN-diagnosed patients, due to adjuvant treatment with two capecitabine formulations –innovative or generic– and/or the chemotherapeutic regimen employed, either in monotherapy capecitabine or XELOX scheme.

Methods

Descriptive retrospective study of NCCN-diagnosed patients under adjuvant treatment with capecitabine, an innovative drug (Xeloda®) or a generic (Capecitabine Pharmaceutical Equivalent®). The two drugs are excipient, both at the tablet core and at the coating are identical.

The study was carried out in a second level hospital during two periods: November 2013-April 2014, where both formulations coexisted; and August 2016-May 2017, where only the generic formulation was available. Both periods arose from the small number of patients treated with the first generic formulation. The study was approved by the Ethics Committee for Clinical Research Center including all patients who received adjuvant treatment for NCCN. Those patients who received only one cycle of chemotherapy were not included.

The relevance of the chemotherapeutic scheme used in the appearance and severity of adverse events was assessed, as well as capecitabine as a monotherapy or XELOX scheme, and the relevance of drug administered capecitabine. For this final assessment, patients were divided into three groups (1: innovative drug-treated patients, 2: generic drug-treated patients, 3: patients treated with innovative and generic drugs combined).

Computerized medical records (Mambrino XXI®) and pharmacotherapeutic monitoring (Farmatools-Dominion® and Farhos-Oncology® v.5.0) were reviewed. Different variables, such as exposure (chemotherapy scheme and medication administration), control (age, sex, stage of disease, ECOG, starting dose, dose reduction, discontinuation of treatment and number of cycles received) and response (safety profile and severity, established as Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE v.4.03)⁸ were collected.

The statistical analysis of data was performed using SPSSR 15.0 program. (version for Windows®). A descriptive analysis of continuous or numeric variables was performed by applying central tendency and

dispersion measures. Regarding the bivariate analysis, the relationship between different nominal categorical independent variables and the dependent variable was studied by *chi-square*. To analyze the means, *T test* was used for independent samples. $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

A number of 50 patients were analyzed with a median age of 68 years (range: 47-88) and mostly male (34 patients; 68%). All patients had less than or equal to 2 ECOG at the onset of treatment, and the most common chemotherapy regimen was monotherapy (27 patients, 54%). Regarding drug administration, 22 (44%) patients received innovative medication, 15 (30%) was generic and 13 (26%) received a combination of generic and innovative.

Starting doses were all according to summary of product characteristics, except for 5 (10%) patients whose starting dose was reduced due to their bad general condition. During treatment, 32 (64%) patients had to reduce doses due to the drug's safety profile, namely: PPE (17 patients, 34%), (7 patients; 14%) haematological toxicity, neurotoxicity (6 patients; 12%) and diarrhea (5 patients; 10%). In addition, 12 (24%) patients discontinued treatment, 3 of them (25%) due to progression, 4 of them (33%) due to adverse effects (hypertensive hypertrophic cardiomyopathy, thrombocytopenia, enteritis and malnutrition, PPE and neurotoxicity), 2 of them (17%) due to family and patient decision, and 3 of them (25%) for other reasons (surgery, recent cerebral stroke and endometrial biopsy).

The median of cycles administered was 7 (range: 2-8), and all patients had some adverse reaction except one (98%).

Regarding the administered chemotherapeutic scheme, the characteristics of the patients are listed in table 1, with no statistically significant differences shown. The safety profile is also reflected in table 1, where statistically significant differences were found in the frequency of PPE and total bilirubin alteration (more frequently with monotherapy) as well as in the frequency of neurotoxicity, thrombocytopenia, neutropenia, and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) alteration (more frequently with XELOX). The most common side effects for both groups of patients were diarrhea and/or constipation, PPE, anemia and lymphopenia, while the less frequent side effects shown were nausea and/or vomiting, mucositis and increased total bilirubin, transaminases and GGT.

Regarding the capecitabine administered, the patient characteristics and safety profile are reflected in table 2, where no statistically significant differences were found in any of the items. The most frequent adverse reactions for both groups of patients were diarrhea and/or constipation, PPE, thrombocytopenia and lymphopenia, while less frequent adverse reactions were nausea and/or vomiting, mucositis and GGT alteration.

Discussion

Comparing between capecitabine with monotherapy and capecitabine in combination with oxaliplatin, there is more PPE and an increased total bilirubin with capecitabine monotherapy, as well as an increased neurotoxicity, thrombocytopenia, neutropenia, and increased GGT with XELOX. These data are consistent with the literature, where most neurotoxicity and hematologic toxicity with XELOX versus capecitabine in monotherapy⁹ are observed. In our study, the most common side effect is PPE of any grade (74%), being similar to previous studies (62%). As for hyperbilirubinemia, in our study the rate stands at 19%; and 20% in previous studies¹⁰. Regarding the severity of adverse reactions, our study shows less adverse 3-4 grade effects, probably due to doses being reduced in clinical practice when mild adverse reactions occur, in order to prevent severe adverse events. Specifically, in previous studies, grade 3-4 EPP appears to be 3-4% (which it is not shown in our study), while grade 3-4 neurotoxicity represents 17% (in our study, 4%)^{11,12}.

These data are not remarkable, as PPE is a common adverse reaction to capecitabine, and neurotoxicity is a very frequent and adverse event inherent in oxaliplatin¹. The greatest EPP effect from capecitabine in monotherapy is likely due to the doses used, as the scheme uses about a 20% more capecitabine dose^{12,13}.

Table 1. Patient characteristics depending on the received chemotherapy scheme and adverse reactions presented

	Monotherapy (n = 27) N (%)	XELOX (n = 23) N (%)	p value
Age (years)			
Mean (range)	69 (47-88)	67 (50-80)	0.492
Gender			
Man	18 (67%)	16 (70%)	0.827
Woman	9 (33%)	7 (30%)	
Administered drug			
Innovative formulation	13 (48%)	9 (39%)	0.758
Generic formulation	7 (26%)	8 (35%)	
Combination	7 (26%)	6 (26%)	
Starting dose			
Total	24 (89%)	21 (91%)	0.776
Reduced	3 (11%)	2 (9%)	
Number of cycles administered			
Median (range)	7 (2-8)	7 (2-8)	0.744
Dose reduction			
No	12 (44%)	6 (26%)	0.178
Yes	15 (56%)	17 (74%)	
Suspension			
No	22 (81%)	16 (70%)	0.325
Yes	5 (19%)	7 (30%)	
Diarrhea and/or constipation			
Presence	13 (48%)	15 (65%)	0.226
Grade 1	10 (37%)	13 (57%)	
Grade 2	3 (11%)	1 (4%)	
Grade 3	-	1 (4%)	
Nausea and/or vomiting			
Presence	3 (11%)	7 (30%)	0.087
Grade 1	3 (11%)	7 (30%)	
Palmar-plantar erythrodysesthesia			
Presence	20 (74%)	10 (43%)	0.028*
Grade 1	7 (26%)	4 (17%)	
Grade 2	9 (33%)	6 (26%)	
Grade 3	4 (15%)	-	
Mucositis			
Presence	6 (22%)	5 (22%)	0.967
Grade 1	6 (22%)	5 (22%)	
Neurotoxicity			
Presence	1 (4%)	17 (74%)	0.001**
Grade 1	1 (4%)	13 (57%)	
Grade 2	-	3 (13%)	
Grade 3	-	1 (4%)	
Anemia			
Presence	8 (30%)	10 (44%)	0.309
Grade 1	7 (26%)	8 (35%)	
Grade 2	1 (4%)	2 (9%)	
Thrombocytopenia			
Presence	6 (22%)	16 (70%)	0.001**
Grade 1	6 (22%)	14 (61%)	
Grade 2	-	2 (9%)	
Lymphopenia			
Presence	9 (33%)	12 (52%)	0.179
Grade 1	2 (7%)	6 (26%)	
Grade 2	5 (19%)	5 (22%)	
Grade 3	2 (7%)	1 (4%)	
Neutropenia			
Presence	3 (11%)	11 (48%)	0.005**
Grade 1	1 (4%)	4 (17%)	
Grade 2	2 (7%)	5 (22%)	
Grade 3	-	2 (9%)	
Increased total bilirubin			
Presence	5 (19%)	-	0.010*
GOT increase			
Presence	6 (22%)	8 (35%)	0.324
GPT increase			
Presence	7 (26%)	7 (30%)	0.723
GGT increase			
Presence	3 (11%)	8 (35%)	0.042*

* $p < 0.05$; ** $p \leq 0.005$. GOT: glutamate oxaloacetate transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase.

Table 2. Patient characteristics depending on the type of drug administered and adverse reactions presented

	Group 1 (n = 22) N (%)	Group 2 (n = 15) N (%)	Group 3 (n = 13) N (%)	p value
Age (years)				
Mean (range)	70 (50-80)	67 (47-83)	67 (54-88)	0.665
Gender				
Man	15 (68%)	9 (60%)	10 (77%)	0.628
Woman	7 (32%)	6 (40%)	3 (23%)	
Chemotherapy regimen				
Monotherapy	13 (59%)	7 (47%)	7 (54%)	0.758
XELOX	9 (41%)	8 (53%)	6 (46%)	
Starting dose				
Total	18 (82%)	14 (93%)	13 (100%)	0.117
Reduced	4 (18%)	1 (7%)	0 (0%)	
Number of cycles administered				
Median (range)	6 (2-8)	8 (2-8)	7 (3-8)	0.125
Dose reduction				
No	8 (36%)	5 (33%)	5 (38%)	0.960
Yes	14 (64%)	10 (66%)	8 (62%)	
Suspension				
No	14 (64%)	12 (80%)	12 (92%)	0.122
Yes	8 (36%)	3 (20%)	1 (8%)	
Diarrhea and/or constipation				
Presence	14 (64%)	7 (47%)	7 (54%)	0.584
Grade 1	11 (50%)	7 (47%)	5 (39%)	
Grade 2	2 (9%)	-	2 (15%)	
Grade 3	1 (5%)	-	-	
Nausea and/or vomiting				
Presence	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	0.941
Grade 1	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	
Palmar-plantar erythrodysesthesia				
Presence	16 (73%)	6 (40%)	8 (62%)	0.135
Grade 1	6 (27%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grade 2	7 (32%)	4 (27%)	4 (31%)	
Grade 3	3 (14%)	-	1 (8%)	
Mucositis				
Presence	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	0.292
Grade 1	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	
Neurotoxicity				
Presence	6 (27%)	7 (47%)	5 (38%)	0.472
Grade 1	4 (19%)	5 (34%)	5 (38%)	
Grade 2	1 (4%)	2 (13%)	-	
Grade 3	1 (4%)	-	-	
Anemia				
Presence	9 (41%)	6 (40%)	3 (23%)	0.512
Grade 1	8 (36%)	4 (27%)	3 (23%)	
Grade 2	1 (5%)	2 (13%)	-	
Thrombocytopenia				
Presence	9 (41%)	6 (40%)	7 (54%)	0.707
Grade 1	8 (36%)	5 (33%)	7 (54%)	
Grade 2	1 (5%)	1 (7%)	-	
Lymphopenia				
Presence	10 (45%)	5 (33%)	6 (46%)	0.718
Grade 1	3 (13%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grade 2	6 (27%)	1 (7%)	3 (23%)	
Grade 3	1 (5%)	2 (13%)	-	
Neutropenia				
Presence	8 (36%)	4 (27%)	2 (16%)	0.388
Grade 1	3 (13%)	1 (7%)	1 (8%)	
Grade 2	4 (18%)	2 (13%)	1 (8%)	
Grade 3	1 (5%)	1 (7%)	-	
Increase total bilirubin				
Presence	2 (9%)	-	3 (23%)	0.080
GOT increase				
Presence	6 (27%)	2 (13%)	6 (46%)	0.150
GPT increase				
Presence	5 (23%)	5 (33%)	4 (31%)	0.752
GGT increase				
Presence	4 (18%)	4 (27%)	3 (23%)	0.825

Group 1: patients treated with innovative drug; Group 2: patients treated with generic; Group 3: patients treated with a combination of innovative and generic medication.
GOT: glutamate oxaloacetate transaminase; GPT: glutamic pyruvic transaminase; GGT: gamma-glutamyl transpeptidase.

The reason for a higher level of thrombocytopenia and neutropenia in the combined medication is caused by a cumulative toxicity as a result of a two antineoplastic drugs coadministration. Neutropenia is shown to be 48% in our study, while thrombocytopenia represents a 70% versus 20-30% rates reported in other studies¹²⁻¹⁵. However, when analyzing the severity of these adverse effects, the data are similar for grade 3-4 neutropenia (9% in our study versus 9.7% in literature) and favorable grade 3-4 thrombocytopenia (0% in our study versus 2.6% in literature)¹²⁻¹⁵. These differences, mainly in grade 1-2 adverse effects may be due to standard-marked values by different laboratories where biological samples are analyzed, as the CTCAE v. 4.03 does not define an interval to adverse grade 1 hematologic reactions.

Regarding adverse effects where no statistically significant differences are found, it should be highlighted that there is a trend of increased diarrhea and/or constipation, nausea and/or vomiting, anemia and lymphopenia with XELOX, most likely due to the joint administration of two cytotoxic drugs.

In the comparative analysis of innovative capecitabine and capecitabine as a generic drug, it is found that both medications are presented in the same form and qualitative composition of excipients, which did not show statistically significant differences in adverse events. Only a trend of greater PPE with the innovative formulation and a higher level of neurotoxicity with the generic formulation is observed. These trends could be justified, as the innovative formulation is mostly used as capecitabine in monotherapy (a scheme associated with PPE) and the generic formulation as XELOX (a scheme associated with neurotoxicity). Therefore, the safety profile of two capecitabine formulations –innovative and generic– shows to be associated with the chemotherapy scheme employed, and not the drug itself.

Lastly, the study's main limitation was the sample size, which draws limited conclusions. A further randomized study could be performed to confirm these results. In addition, the scarcity of studies comparing oral cytotoxic

drugs' safety profiles of innovative and generic formulations shows the need for more studies like this to be carried out.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Colorectal cancer is the most common gastrointestinal neoplasia. Its chemotherapy therapy is increasingly contributing to more benefits with less toxicity. In addition, molecules are increasingly adapting to oral presentations, providing greater comfort and autonomy to patients. Capecitabine is an oral drug used in clinical practice as an innovative and/or generic formulation. The present study aims to compare the safety of both formulations, as in Oncology, several studies have compared their safety, but they have been analyzing it involving intravenous drugs instead of including orally administered drugs.

As more and more medicines are adapted to orally administered pharmaceutical forms, it becomes essential to be aware of the security of innovative formulations opposite generic formulations. It has been subject of much debate in all medical, and has become especially relevant in orally administered antineoplastic drugs, because, unlike intravenous administered drugs –where the plasma concentration depends only on infusion rate–, in oral formulations plasma concentrations depend on the release rate of the active ingredient and its absorption rate, with its consequent interindividual variability.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Capecitabina. Centro de información de medicamentos (CIMA) [web page]. Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [accessed 15/7/2018]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
2. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. *Gac Méd Bilbao*. 2003;100(2): 69-74.
3. Sekine I, Kubota K, Tamura Y, Asahina H, Yamada K, Horinouchi H, et al. Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity. *Cancer Sci*. 2011;102(1):162-5.
4. Tampellini M, Benedetto S, Rubatto E, Baratelli C, Di Scipio F, Pirro E, et al. Bioequivalence of Branded and Generic Oxaliplatin: From Preclinical Assessment to Clinical Incidence of Hypersensitivity Reactions. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5163-70.
5. Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, et al. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48(4):447-55.
6. Grupo español para el desarrollo de la farmacia oncológica (GEDEFO). Documento de Consenso de antineoplásicos orales [Internet]. Madrid: GEDEFO; 2009 [accessed 15/7/2018]. Available at: http://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
7. Kefalas CH, Ciociola AA. The FDA's generic-drug approval process: similarities to and differences from brand-name drugs. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1018-21.
8. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) [monography at Internet] version 4.03. US Department of health and human services. National Institutes of Health; 2010 [accessed 20/8/2018]. Available at: <http://www.hrc.govt.nz/sites/default/files/CTCAE%20manual%20-%20DMCC.pdf>
9. Meza C, Pérez MA, Fuentes MB, Cabello A, Rodríguez JJ, Colón V, et al. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon: Nuestra experiencia. *Rev Venez Oncol*. 2011;23(2):66-75.
10. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WJ, Burris HA, et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol*. 2003;14(12):1735-43.
11. Schmoll HJ, Cartwright T, Taberero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol*. 2007;25(1):102-9.
12. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(11):2084-91.
13. Mas Morey P, Cholvi Ilovel M, Nigorra Caro M, Nicolás Picó J, Vilanova Boltó M. Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial P. *Farm Hosp*. 2012;36(5):336-42.
14. Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, Conroy T, Braud F, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(2):101-7.
15. Comella P, Gambardella A, Farris A, Maiorino L, Natale D, Massidda B, et al. A tailored regimen including capecitabine and oxaliplatin for treating elderly patients with metastatic colorectal carcinoma Southern Italy Cooperative Oncology Group trial 0108. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005;53(2):133-9.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización

Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration

Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España.

Autor para correspondencia

Laura Gómez Ganda
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129,
08035, Barcelona. España.Correo electrónico:
laura_gomez@vhebron.netRecibido el 13 de febrero de 2019;
aceptado el 3 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11226

Cómo citar este trabajo

Gómez-Ganda L, Terradas-Campanario S, Company-Herrero D. Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización. *Farm Hosp*. 2019;43(5):163-5.

Resumen

Objetivo: Determinar experimentalmente si micafungina y anidulafungina poseen propiedades fisicoquímicas adecuadas para su nebulización.

Método: Se determinó el pH, la osmolalidad, la viscosidad, la densidad y el contenido en cloruros mediante pH-metría, osmometría, viscosimetría, densitometría y potenciometría, respectivamente, en dos muestras de diferente concentración, 5 y 10 mg/ml, de cada equinocandina.

Resultados: Para la solución de micafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 5,80 (0,14), osmolalidad 293,33 (1,53) mOsm/kg, contenido en cloruros 134,67 (0,58) mmol/l y densidad 1.009,4 (0,1) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 342,00 (1,00) mOsm/kg, contenido en cloruros 139,67 (0,58) mmol/l y densidad 1.014,5 (0,2) kg/m³. Para la solución de anidulafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 4,22 (0,01), osmolalidad 464,67 (2,52) mOsm/kg, contenido en cloruros 137,00 (0,00) mmol/l y densidad 1.016,5 (0,2) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 656,33 (1,15) mOsm/kg, contenido en cloruros 132,00 (0,00) mmol/l y densidad 1.029,8 (0,4) kg/m³.

Conclusiones: Los valores de pH, osmolalidad, contenido en cloruros y densidad resultaron adecuados para una correcta tolerabilidad mediante nebulización.

Abstract

Objective: To determine by experimentation whether micafungin and anidulafungin possess physicochemical properties suitable for nebulization.

Method: PH, osmolality, viscosity, density and chloride content were determined by pH monitoring, osmometry, viscometry, densitometry and potentiometry in two samples of different concentrations, 5 and 10 mg/mL each echinocandin.

Results: The results obtained for micafungin solution were: pH 5.80 (0.14), osmolality 293.33 (1.53) mOsm/kg, chloride content 134.67 (0.58) mmol/L and density 1,009.4 (0,1) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 342.00 (1.00) mOsm/kg, chloride content 139.67 (0.58) mmol/L and density 1,014.5 (0.2) kg/m³. The results obtained for 5 mg/mL anidulafungin were: pH 4.22 (0.01), osmolality 464.67 (2.52) mOsm/kg, chloride content 137.00 (0.00) mmol/L and density 1,016.5 (0,2) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 656.33 (1.15) mOsm/kg, chloride content 132.00 (0.00) mmol/L and density 1,029.8 (0.4) kg/m³.

Conclusions: PH, osmolality, chloride content and density values proved to be suitable for proper tolerability by nebulization.

PALABRAS CLAVE

Micafungina; Anidulafungina; Antifúngico; Nebulizado;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.

KEYWORDS

Micafungin; Anidulafungin; Antifungal; Nebulized;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.



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

En los pacientes críticos o inmunodeprimidos como los pacientes trasplantados pulmonares, las infecciones fúngicas sistémicas y a nivel pulmonar pueden conllevar graves consecuencias clínicas¹⁻⁴.

Entre las posibles infecciones fúngicas que afectan a estos pacientes cabe destacar la infección por especies del género *Aspergillus* spp. En el posttrasplante pulmonar inmediato estas infecciones afectan, principalmente, a las vías respiratorias e incluyen traqueobronquitis ulcerativa e infecciones anastomóticas. Las guías actuales recomiendan un triazol como tratamiento de primera línea y sugieren la posibilidad de asociar un antifúngico nebulizado como tratamiento adyuvante⁵. Esta asociación resultaría beneficiosa ya que frecuentemente en este tipo de pacientes no se alcanzan concentraciones de fármaco adecuadas a nivel pulmonar con la administración parenteral, pues la penetración tisular en el pulmón es baja y gran parte de ellos son sometidos a ventilación mecánica, la cual produce una alteración de los parámetros farmacocinéticos del principio activo⁶.

Además de *Aspergillus* spp., existe una tendencia creciente de infecciones causadas por especies de hongos cuya respuesta al tratamiento con antifúngicos convencionales es muy limitada, como *Scedosporium* spp. o *Scopulariopsis* spp., entre otros. En el caso de infecciones diseminadas por *Scedosporium* spp. se recomienda voriconazol en monoterapia o en combinación con una equinocandina intravenosa y/o terbinafina^{7,8}. En cambio, en el caso de *Scopulariopsis* spp. se desconoce el antifúngico óptimo.

En aquellas situaciones en las que la respuesta clínica a los antifúngicos de elección no resulta eficaz o se producen efectos adversos y el foco de la infección se localiza en el tracto respiratorio, la administración de fármacos antifúngicos puede plantearse por vía nebulizada.

Actualmente, la bibliografía sobre la nebulización de antiinfecciosos es limitada y la mayoría de ellos no tienen autorizada dicha vía de administración. Existe bibliografía publicada sobre la nebulización de anfotericina B convencional y liposomal, pentamidina, nistatina, posaconazol, voriconazol, itraconazol, caspofungina y micafungina^{1,3,4,7,9-12}. Los estudios publicados sobre la nebulización de micafungina tuvieron como único objetivo la caracterización de las partículas de fármaco liberadas mediante diferentes nebulizadores^{9,10}.

La administración de fármacos antiinfecciosos mediante nebulización en combinación con la terapia intravenosa puede constituir una alternativa en aquellos casos en los que exista una escasa difusión a través de las membranas biológicas y se requiera una elevada concentración de fármaco en el tracto respiratorio para facilitar el control del foco de la infección⁶.

Además, la nebulización de fármacos permite alcanzar altas concentraciones a nivel local con una mínima exposición sistémica, lo que generalmente se traduce en una mayor eficacia y un menor número de efectos adversos sistémicos^{1,4,6,7,9-12}. Por tanto, también podría emplearse la vía nebulizada en monoterapia cuando se requiera únicamente acción local o el paciente presente efectos adversos por vía intravenosa².

La literatura especializada sugiere que para conseguir una nebulización óptima se deben tener en cuenta las propiedades fisicoquímicas de la solución de principio activo, el sistema de nebulización empleado y las condiciones físicas y clínicas del paciente^{1,4}.

Las propiedades fisicoquímicas como el pH, la osmolalidad, la concentración de iones cloruros, la densidad y el tamaño de partícula del fármaco influyen en la eficacia y la tolerabilidad de la nebulización (Tabla 1). Además, la presencia de los excipientes edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos puede provocar una mala tolerabilidad^{4,11}.

Los estudios realizados hasta el momento demuestran que valores extremos de pH y osmolalidad, así como la ausencia de cloruros en los preparados para nebulización, pueden producir tos y/o broncoconstricción^{4,11,13}.

El volumen de fármaco a administrar debe ser adecuado para garantizar una viscosidad correcta. La disolución del fármaco en volúmenes pequeños conllevaría una viscosidad elevada que dificultaría la nebulización y podría producir obstrucción o daño del nebulizador, mientras que la disolución en volúmenes mayores provocaría una viscosidad reducida que aumentaría el tiempo de nebulización^{6,11}.

El tamaño de las partículas, expresado como diámetro de masa medio aerodinámico (DMMA), debe encontrarse en el intervalo 1-5 μm , ya que permite una entrada adecuada al lugar de acción. Las partículas con DMMA superior a 5 μm quedan depositadas en las vías respiratorias su-

Tabla 1. Valores fisicoquímicos recomendados para una correcta nebulización y tolerabilidad

Parámetro fisicoquímico	Intervalo de valor recomendado
Diámetro de masa medio aerodinámico	1-5 μm ^{1,4,9}
pH	2,6-10,0 ^{4,7,13}
Osmolalidad	150-1.200 mOsm/kg ⁴
Iones cloruro	31-300 mmol/l ¹
Volumen de nebulización	4-5 ml ^{10,11}

periores, mientras que aquellas con DMMA inferior a 1 μm pueden ser expulsadas durante la exhalación^{1,4}.

La dosis que se administra mediante nebulización de los antiinfecciosos que no disponen de autorización por vía nebulizada se establece de forma empírica en los casos en los que no se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos previos.

El objetivo de este estudio se centra en valorar experimentalmente si los antifúngicos micafungina y anidulafungina podrían presentar una tolerabilidad adecuada por vía nebulizada, dado que su ficha técnica sólo contempla la vía intravenosa.

Métodos

Para llevar a cabo las determinaciones analíticas se partió de las presentaciones comerciales Mycamine® (micafungina) y Ecalta® (anidulafungina) 100 mg polvo concentrado para solución para perfusión, y se prepararon a partir de ellas dos concentraciones diferentes de cada equinocandina, 5 mg/ml y 10 mg/ml, utilizando cloruro sódico al 0,9% como diluyente.

Para cada una de las muestras se realizaron las determinaciones de osmolalidad y contenido en cloruros por triplicado en el Servicio de Bioquímica del hospital. La osmolalidad se determinó mediante el osmómetro automatizado A2O de Advanced Instruments INC®, que emplea la técnica de disminución del punto de congelación. La determinación del contenido en cloruros se realizó mediante potenciometría con el equipo AU5800 de Beckmann Coulter®.

La medición del pH se realizó en el Servicio de Farmacia mediante el pH-metro Testo 206®, también por triplicado, únicamente con la concentración de 5 mg/ml, al tratarse de una variable independiente de la concentración.

Las determinaciones de viscosidad y densidad se realizaron en el Servicio de Desarrollo del Medicamento de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad asociada al hospital mediante el viscosímetro Brookfield CAP 2000® y el densitómetro Anton Paar®, respectivamente, y por triplicado para cada una de las concentraciones de ambas equinocandinas.

Resultados

Los resultados obtenidos, expresados como media \pm desviación estándar, para las muestras de micafungina 5 mg/ml y 10 mg/ml y anidulafungina 5 mg/ml y 10 mg/ml se muestran en la tabla 2.

No fue posible determinar la viscosidad de las muestras por tratarse de soluciones acuosas con una viscosidad muy similar a la del agua.

Discusión

Los valores de pH y osmolalidad obtenidos en las muestras de micafungina y anidulafungina a las concentraciones estudiadas, así como el contenido en cloruros, se encuentran dentro de los intervalos aceptados para una correcta tolerabilidad por vía nebulizada^{1,4,7,13}. Los valores de densidad obtenidos son similares al valor de densidad del agua (1.000 kg/m³), por lo que la formación de aerosoles en el nebulizador resultaría adecuada¹. Por tanto, las características fisicoquímicas estudiadas indican que su administración mediante nebulización podría resultar adecuada. La reconstitución de micafungina y anidulafungina se realizó empleando cloruro sódico al 0,9%, ya que según ficha técnica ambos eran estables y, de esta forma, se aportaban iones cloruro a la disolución.

Tabla 2. Resultados obtenidos en las muestras de las equinocandinas

Fármaco	Concentración (mg/ml)	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)	Contenido en cloruros (mmol/l)	Densidad (kg/m ³)
Micafungina	5	5,80 ± 0,14	293,33 ± 1,53	134,67 ± 0,58	1.009,4 ± 0,1
	10	5,80 ± 0,14	342,00 ± 1,00	139,67 ± 0,58	1.014,5 ± 0,2
Anidulafungina	5	4,22 ± 0,01	464,67 ± 2,52	137,00 ± 0,00	1.016,5 ± 0,2
	10	4,22 ± 0,01	656,33 ± 1,15	132,00 ± 0,00	1.029,8 ± 0,4

Además, la ficha técnica indica que las presentaciones empleadas no contienen ningún excipiente (edetato sódico, cloruro de benzalconio, fenoles y sulfitos) relacionado con la producción de tos y/o broncoconstricción.

Se trata del primer estudio reportado que determina las propiedades fisicoquímicas: pH, osmolalidad, contenido en cloruros y densidad de micafungina para su nebulización. Además, es el primer estudio realizado de caracterización fisicoquímica de anidulafungina para administrar nebulizada. Los valores de densidad y contenido en cloruros obtenidos para ambas equinocandinas son similares a los resultados publicados en el estudio de Wong-Beringer *et al.* de caracterización de la caspofungina, mientras que la diferencia en los valores de pH y osmolalidad es mayor, pero se encuentran dentro de los intervalos recomendados¹.

Las concentraciones estudiadas permitirían la administración de volúmenes adecuados para la nebulización de una dosis de 50 mg, dosis empleada en los estudios de Shi *et al.* y Alexander *et al.*^{9,10}. En estos estudios, en los que se caracterizó la liberación de una disolución de micafungina a una concentración de 10 mg/ml, se obtuvieron DMMA dentro de los valores establecidos, por lo que una proporción significativa del fármaco alcanzaría vías respiratorias profundas. Estos resultados refuerzan la posibilidad de utilizar micafungina por vía nebulizada.

A diferencia de la anfotericina B desoxicolato o liposomal, actualmente no se han publicado estudios que evalúen la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de micafungina y anidulafungina nebulizadas. Un ejemplo es el estudio de Monforte *et al.*, que demostró una distribución local a nivel pulmonar de anfotericina B liposomal y una adecuada tolerabilidad tras una administración de 25 mg¹⁴. Asimismo, se observó que se mantienen niveles de fármaco adecuados durante al menos 14 días tras la administración¹⁴.

En cuanto a las limitaciones del estudio, habría que destacar que sólo serían resultados válidos para las marcas comerciales empleadas. Ade-

más, sería necesario determinar otros factores físicos como el tamaño de la partícula, así como el tipo de nebulizador y las características físicas y clínicas del paciente para asegurar una difusión eficaz del fármaco a nivel pulmonar.

Las soluciones de micafungina y anidulafungina descritas en este trabajo serían aptas para su nebulización, pudiéndose emplear en casos de infecciones fúngicas respiratorias complejas producidas por especies sensibles. Se podrían administrar junto con terapia intravenosa para intensificar el tratamiento o bien en monoterapia cuando la vía intravenosa no resulte posible o adecuada.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Presentación en formato póster en el 63º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Palma de Mallorca, 8 a 10 de noviembre de 2018.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio en caracterizar fisicoquímicamente micafungina y anidulafungina para su nebulización. Su nebulización permitiría tratar infecciones respiratorias producidas por microorganismos sensibles.

Bibliografía

- Wong-Beringer A, Lambros MP, Beringer PM, Johnson DL. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest*. 2005;128(5):3711-6. DOI: 10.1378/chest.128.5.3711
- Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*—case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):400-2. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.014
- McConville JT, Overhoff KA, Sinswat P, Vaughn JM, Frei BL, Burgess DS, *et al.* Targeted high lung concentrations of itraconazole using nebulized dispersions in a murine model. *Pharm Res*. 2006;23(5):901-11. DOI: 10.1007/s11095-006-9904-6
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, *et al.* Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
- Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, *et al.* The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(3):261-82.
- Ehrmann S, Chastre J, Diot P, Lu Q. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):78. DOI: 10.1186/s13613-017-0301-6
- Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheno N, Poveda-Andrés JL, *et al.* Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9. DOI: 10.1111/ajt.14580
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía terapéutica antimicrobiana. 28ª ed. Barcelona: Antares; 2018.
- Shi S, Ashley ES, Alexander BD, Hickey AJ. Initial characterization of micafungin pulmonary delivery via two different nebulizers and multivariate data analysis of aerosol mass distribution profiles. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):129-37. DOI: 10.1208/s12249-009-9185-6
- Alexander BD, Winkler TP, Shi S, Ashley ES, Hickey AJ. Nebulizer delivery of micafungin aerosols. *Pharmacotherapy*. 2011;31(1):52-7. DOI: 10.1592/phco.31.1.52
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farm Hosp*. 2007;31(2):73-136. DOI: 10.1016/S1130-6343(07)75722-7
- Vaughn JM, Wiederhold NP, McConville JT, Coalson JJ, Talbert RL, Burgess DS, *et al.* Murine airway histology and intracellular uptake of inhaled amorphous itraconazole. *Int J Pharm*. 2007;338(1-2):219-24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.02.014
- Lowry RH, Wood AM, Higenbottam TW. Effects of pH and osmolality on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci (Lond)*. 1988;74(4):373-6.
- Monforte V, Ussetti P, López R, Gavalda J, Bravo C, de Pablo A, *et al.* Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):170-5. DOI: 10.1016/j.healun.2008.11.004



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration

Caracterización fisicoquímica de micafungina y anidulafungina para su administración mediante nebulización

Laura Gómez-Ganda, Sonia Terradas-Campanario, David Company-Herrero

Pharmacy Service. Vall d'Hebron University Hospital. Barcelona, Spain.

Author of correspondence

Laura Gómez Ganda
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129,
08035, Barcelona. Spain.

Email:
laura_gomez@vhebron.net

Received 13 February 2019;
Accepted 3 May 2019.
DOI: 10.7399/fh.11226

How to cite this paper

Gómez-Ganda L, Terradas-Campanario S, Company-Herrero D. Physicochemical characterization of micafungin and anidulafungin for its nebulized administration. *Farm Hosp*. 2019;43(5):163-5

Abstract

Objective: To determine by experimentation whether micafungin and anidulafungin possess physicochemical properties suitable for nebulization.

Method: PH, osmolality, viscosity, density and chloride content were determined by pH monitoring, osmometry, viscometry, densitometry and potentiometry in two samples of different concentrations, 5 and 10 mg/mL each echinocandin.

Results: The results obtained for micafungin solution were: pH 5.80 (0.14), osmolality 293.33 (1.53) mOsm/kg, chloride content 134.67 (0.58) mmol/L and density 1,009.4 (0.1) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 342.00 (1.00) mOsm/kg, chloride content 139.67 (0.58) mmol/L and density 1,014.5 (0.2) kg/m³. The results obtained for 5 mg/mL anidulafungin were: pH 4.22 (0.01), osmolality 464.67 (2.52) mOsm/kg, chloride content 137.00 (0.00) mmol/L and density 1,016.5 (0.2) kg/m³; while for 10 mg/mL solution: osmolality 656.33 (1.15) mOsm/kg, chloride content 132.00 (0.00) mmol/L and density 1,029.8 (0.4) kg/m³.

Conclusions: PH, osmolality, chloride content and density values proved to be suitable for proper tolerability by nebulization.

Resumen

Objetivo: Determinar experimentalmente si micafungina y anidulafungina poseen propiedades fisicoquímicas adecuadas para su nebulización.

Método: Se determinó el pH, la osmolalidad, la viscosidad, la densidad y el contenido en cloruros mediante pH-metría, osmometría, viscosimetría, densitometría y potenciometría, respectivamente, en dos muestras de diferente concentración, 5 y 10 mg/ml, de cada equinocandina.

Resultados: Para la solución de micafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 5,80 (0,14), osmolalidad 293,33 (1,53) mOsm/kg, contenido en cloruros 134,67 (0,58) mmol/l y densidad 1.009,4 (0,1) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 342,00 (1,00) mOsm/kg, contenido en cloruros 139,67 (0,58) mmol/l y densidad 1.014,5 (0,2) kg/m³. Para la solución de anidulafungina 5 mg/ml los resultados obtenidos fueron: pH 4,22 (0,01), osmolalidad 464,67 (2,52) mOsm/kg, contenido en cloruros 137,00 (0,00) mmol/l y densidad 1.016,5 (0,2) kg/m³; y para la solución de 10 mg/ml: osmolalidad 656,33 (1,15) mOsm/kg, contenido en cloruros 132,00 (0,00) mmol/l y densidad 1.029,8 (0,4) kg/m³.

Conclusiones: Los valores de pH, osmolalidad, contenido en cloruros y densidad resultaron adecuados para una correcta tolerabilidad mediante nebulización.

KEYWORDS

Micafungin; Anidulafungin; Antifungal; Nebulized;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.

PALABRAS CLAVE

Micafungina; Anidulafungina; Antifúngico; Nebulizado;
Scedosporium; *Scopulariopsis*.



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 critical or immunosuppressed patients, such as lung transplant patients, systemic fungal infections can carry serious clinical consequences¹⁻⁴.

Possible fungal infections affecting these patients include species of the genus *Aspergillus sp.* In immediate post-lung transplantation these infections primarily affect respiratory tract and include ulcerative tracheobronchitis and anastomotic infections. Current guidelines prescribe triazole as a first-line treatment and advise the possibility of associating a nebulized antifungal as an adjuvant treatment⁵. Said association would prove to be beneficial, considering that these patients do not usually reach appropriate drug concentrations in lung with parenteral administration, due to the tissue penetration being low in lung. Most of the patients undergo mechanical ventilation, which produces an alteration in pharmacokinetic parameters of the active substance⁶.

There is a growing tendency of infections caused by fungal species in addition to *Aspergillus sp.*, whose response to conventional antifungal treatment is very limited, as *Scedosporium sp.* or *Scopulariopsis sp.*, among others. For infections disseminated by *Scedosporium sp.*, voriconazole in monotherapy or either combined with an intravenous echinocandin and/or terbinafine is prescribed^{7,8}. However, the optimal antifungal for *Scopulariopsis sp.* is unknown.

In situations where clinical response to antifungal agents of choice is either ineffective or adverse effects occur, and the source of infection is located in the respiratory tract, antifungal drugs may be considered via nebulization.

Currently, literature on nebulization of anti-infective agents is limited, and most have not authorized this route of administration. There is published literature on nebulization of conventional and liposomal amphotericin B, pentamidine, nystatin, posaconazole, voriconazole, itraconazole, caspofungin and micafungin^{1,3,4,7,9-12}. Published studies on nebulization of micafungin were aimed exclusively at characterizing drug particles released through various nebulizers^{9,10}.

The administration of anti-infective drugs through nebulization, combined with intravenous treatment, may provide an alternative in cases where there is little diffusion across biological membranes as well as a high concentration of drug in the respiratory tract is required to facilitate control on the source of infection⁹.

In addition, drug nebulization allows reaching local high concentrations with minimal systemic exposure, which generally translates into greater efficiency and fewer systemic side effects^{1,4,6,7,9-12}. Thus, it could be administered via nebulization in monotherapy whenever local action is required or when a patient has adverse effects on intravenous administration².

Literature suggests that, in order to achieve optimal nebulization, physicochemical properties of active substance, the nebulizer system used and the patient's physical and clinical conditions must be taken into account^{1,4}.

Physicochemical properties such as pH, osmolality, chloride ion concentration, density and particle size of the drug affect the efficacy, as well as the tolerability of nebulization (Table 1). Furthermore, the presence of sodium edetate excipients, benzalkonium chloride, phenols and sulfites can cause poor tolerability^{4,11}.

Studies so far show that extreme pH values, osmolality and lack of chlorides in preparations of nebulization may cause coughing and/or bronchoconstriction^{4,11,13}.

The volume of drug to be administered must be adequate to ensure proper viscosity. Drug dissolution in small volumes lead to a high viscosity, which could make nebulization difficult and could as well cause blockage or damage to the nebulizer, while solution in larger volumes would result in a reduced viscosity that could increase nebulization time^{6,11}.

Particles size, expressed as mass median aerodynamic diameter (MMAD), must lie in the range of 1-5 μm , allowing adequate access to the site of action. Particles exceeding 5 μm MMAD are deposited in the upper airways, while those with less than 1 μm MMAD can be expelled during exhalation⁴.

The dose to be administered by nebulization of anti-infectives that do not have authorization via nebulization is established empirically in cases where previous pharmacokinetic studies have not been carried out.

Tabla 1. Physicochemical recommended values for proper nebulization and tolerability

Physicochemical parameter	Recommended value range
Mass median aerodynamic diameter	1-5 μm ^{1,4,9}
pH	2.6-10.0 ^{4,7,13}
Osmolality	150-1,200 mOsm/kg ⁴
Chloride ions	31-300 mmol/L ¹
Nebulization volume	4-5 mL ^{10,11}

The aim of this study focuses on experimentally assessing whether micafungin and anidulafungin antifungals could present adequate tolerability via nebulization, since its data sheet only provides the intravenous route.

Methods

To perform the analytical determinations, we started from commercial presentations by Mycamine[®] (micafungin) and Ecalta[®] (anidulafungin) 100 mg concentrated powder for perfusion solution. They were prepared from those two different concentrations of each echinocandin, 5 mg/mL and 10 mg/mL, using 0.9% of sodium chloride as diluent.

Osmolality determinations and chloride content in triplicate were performed for each of the samples in the hospital's Biochemistry Department. Osmolality was determined through automated osmometer Advanced Instruments INC[®] A2O, employing the freezing point reduction technique. The chloride content was determined through potentiometry with the Beckmann Coulter[®] AU5800.

pH determination was conducted in the Pharmacy Service by pH meter Testo 206[®], also in triplicate, with only a concentration of 5 mg/mL, as it is an independent concentration variable.

Viscosity and density were determined by the Drug Development Service in the School of Pharmacy and Food Sciences of the University associated with the hospital through the Brookfield CAP 2000[®] viscometer and Anton Paar[®] densitometer respectively, and in triplicate for each of the concentrations of both echinocandins.

Results

The results obtained, expressed as mean \pm standard deviation for samples of micafungin 5 mg/mL and 10 mg/mL and anidulafungin 5 mg/mL and 10 mg/mL are shown in table 2.

The viscosity of the samples could not be determined as they were aqueous solutions with a very similar viscosity as the water's.

Discussion

The pH and osmolality values obtained in micafungin and anidulafungin samples in the studied concentrations, as well as the chloride content, are within the ranges accepted for a correct tolerability via nebulization^{1,4,7,13}. The density values obtained are similar to the value of water density (1,000 kg/m³). Thus, aerosolization in the nebulizer would be suitable¹. Therefore, the studied physicochemical characteristics indicate that its distribution through nebulization may be suitable. Reconstitution of micafungin and anidulafungin was performed using 0.9% sodium chloride, since according to the data sheet, both were stable and, thus, chloride ions were added to the solution.

In addition, the data sheet indicates that the employed presentations do not contain any excipient (sodium edetate, benzalkonium chloride, phenols and sulfides) in connection with the production of cough and/or bronchoconstriction.

This is the first reported study that determines micafungin physicochemical properties: pH, osmolality, chloride content and density for nebulization. In addition, this is the first study on anidulafungin physicochemical characterization to administer through nebulization. Density values and chloride content obtained for both echinocandins are similar to the results published in Wong-Beringer *et al.* study on characterization of caspofungin,

Tabla 2. Results obtained in echinocandins samples

Drug	Concentration (mg/mL)	pH	Osmolality (mOsm/kg)	Chloride content (mmol/L)	Density (kg/m ³)
Micafungin	5	5.80 ± 0.14	293.33 ± 1.53	134.67 ± 0.58	1.009.4 ± 0.1
	10	5.80 ± 0.14	342.00 ± 1.00	139.67 ± 0.58	1.014.5 ± 0.2
Anidulafungin	5	4.22 ± 0.01	464.67 ± 2.52	137.00 ± 0.00	1.016.5 ± 0.2
	10	4.22 ± 0.01	656.33 ± 1.15	132.00 ± 0.00	1.029.8 ± 0.4

while the difference in pH and osmolality is higher, but are within the recommended ranges¹.

The studied concentrations would allow administration of appropriate volumes for nebulization of a 50 mg dose, used in Shi *et al.* and Alexander *et al.*'s studies^{9,10}. In said studies where the release of micafungin solution at a concentration of 10 mg/mL was characterized, MMAD were obtained within the established values. Therefore, a significant proportion of the drug would reach deep airways. These results improve the chances of using micafungin via nebulization.

Unlike amphotericin B deoxycholate or liposomal, currently there are no published studies evaluating the efficacy, safety and tolerability of micafungin and anidulafungin through nebulization. One example is the study of Monforte *et al.*, which showed a local distribution in the lungs of liposomal amphotericin B and an adequate tolerability after a 25 mg administration¹⁴. It was also noted that suitable drug levels are maintained for at least 14 days after administration¹⁴.

As for the study's limitations, it should be highlighted that results would only be valid for the used trademarks. To ensure effective dissemination of the drug in the lung, it would also be necessary to determine other physical factors, such as particle size, type of nebulizer as well as the patient's physical and clinical characteristics.

The micafungin and anidulafungin solutions described in this study would be suitable for nebulization and they can be used in events of

complex respiratory fungal infections caused by susceptible species. They could be administered, either in conjunction with intravenous therapy to intensify the treatment or in monotherapy when the intravenous route is not possible or adequate.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentation in Congresses

Presentation in poster format at the 63rd National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH). Palma de Mallorca. November 8 to 10, 2018.

Contribution to scientific literature

This is the first study to physicochemically characterize micafungin and anidulafungin for nebulization. Nebulization would treat respiratory infections caused by susceptible microorganisms.

Bibliography

- Wong-Beringer A, Lambros MP, Beringer PM, Johnson DL. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest*. 2005;128(5):3711-6. DOI: 10.1378/chest.128.5.3711
- Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*-case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):400-2. DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.014
- McConville JT, Overhoff KA, Sinswat P, Vaughn JM, Frei BL, Burgess DS, *et al.* Targeted high lung concentrations of itraconazole using nebulized dispersions in a murine model. *Pharm Res*. 2006;23(5):901-11. DOI: 10.1007/s11095-006-9904-6
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, *et al.* Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010;30(6):562-84. DOI: 10.1592/phco.30.6.562
- Husain S, Sole A, Alexander BD, Aslam S, Avery R, Benden C, *et al.* The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(3):261-82.
- Ehrmann S, Chastre J, Diot P, Lu Q. Nebulized antibiotics in mechanically ventilated patients: a challenge for translational research from technology to clinical care. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):78. DOI: 10.1186/s13613-017-0301-6
- Solé A, García-Robles AA, Jordá C, Cases Viedma E, Mancheno N, Poveda-Andrés JL, *et al.* Salvage therapy with topical posaconazole in lung transplant recipients with invasive *Scedosporium* infection. *Am J Transplant*. 2018;18(2):504-9. DOI: 10.1111/ajt.14580
- Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía terapéutica antimicrobiana. 28ª ed. Barcelona: Antares; 2018.
- Shi S, Ashley ES, Alexander BD, Hickey AJ. Initial characterization of micafungin pulmonary delivery via two different nebulizers and multivariate data analysis of aerosol mass distribution profiles. *AAPS PharmSciTech*. 2009;10(1):129-37. DOI: 10.1208/s12249-009-9185-6
- Alexander BD, Winkler TP, Shi S, Ashley ES, Hickey AJ. Nebulizer delivery of micafungin aerosols. *Pharmacotherapy*. 2011;31(1):52-7. DOI: 10.1592/phco.31.1.52
- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Arenas M, Hidalgo Albert E. Anti-infectives administration by inhalation. *Farm Hosp*. 2007;31(2):73-136. DOI: 10.1016/S1130-6343(07)75722-7
- Vaughn JM, Wiederhold NP, McConville JT, Coalson JJ, Talbert RL, Burgess DS, *et al.* Murine airway histology and intracellular uptake of inhaled amorphous itraconazole. *Int J Pharm*. 2007;338(1-2):219-24. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2007.02.014
- Lowry RH, Wood AM, Higenbottam TW. Effects of pH and osmolality on aerosol-induced cough in normal volunteers. *Clin Sci (Lond)*. 1988;74(4):373-6.
- Monforte V, Ussetti P, López R, Gavalda J, Bravo C, de Pablo A, *et al.* Nebulized liposomal amphotericin B prophylaxis for *Aspergillus* infection in lung transplantation: pharmacokinetics and safety. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(2):170-5. DOI: 10.1016/j.healun.2008.11.004



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax

Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax

Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández, Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc, María Carmen Rosado-María

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias. España.

Autor para correspondencia

Carmen Carriles Fernández
UGC Farmacia. Hospital Universitario
Central de Asturias. Avenida Roma s/n.
33011 Oviedo, España.

Correo electrónico:
carrilesfer@gmail.com

Recibido el 19 de febrero de 2019;
aceptado el 17 de mayo de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11230

Cómo citar este trabajo

Carriles-Fernández C, Ordóñez-Fernández L, Arias-Martínez A, Menárguez-Blanc R, Rosado-María MC. Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax. *Farm Hosp*. 2019;43(5):166-7.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica es una enfermedad hematológica que consiste en la proliferación clonal de linfocitos B, maduros e inmunocompetentes. Las manifestaciones clínicas son derivadas de la infiltración linfocítica y progresiva de la médula ósea, ganglios linfáticos y otros tejidos, y entre las manifestaciones principales destacan astenia, síndrome anémico, plaquetopenia e infecciones. También son comunes los síntomas B (fiebre inexplicable > 38 °C, sudoración nocturna y pérdida de peso no justificada). Es la leucemia adulta con mayor incidencia en países occidentales, ya que supone el 20-40% de todas ellas. El 70% de los pacientes se diagnostica tras los 65 años y es más frecuente en varones¹.

Entre los tratamientos autorizados para la leucemia linfocítica crónica está el venetoclax, una molécula pequeña que actúa como inhibidor selectivo de la proteína antiapoptótica BCL-2². Una de las reacciones adversas graves que produce es la anemia hemolítica autoinmune (AHA), una enfermedad rara que afecta a todas las edades. Su principal característica es la hemólisis de hematíes sensibilizados (recubiertos de autoanticuerpos) que son eliminados por el sistema macrófago, especialmente en el bazo. La confirmación diagnóstica se basa en un resultado positivo de la prueba de Coombs³. Además de producirse por medicamentos, la AHA puede ser secundaria a una enfermedad sistémica, infecciones, inmunodeficiencias primarias u otras enfermedades autoinmunes^{3,4}.

La AHA se caracteriza por una disminución de las cifras de hemoglobina y clínica aguda, factores variables según cada paciente. El tratamiento inicial se basa en corticoterapia durante un periodo prolongado, por lo que muchos pacientes desarrollan resistencia y es necesario el empleo de una segunda línea con rituximab, esplenectomía o fármacos inmunosupresores³.

Descripción del caso

Paciente varón de 74 años de edad, diagnosticado en septiembre de 2010 de leucemia linfocítica crónica de tipo B estadio I según la clasificación Rai¹ (linfocitosis y adenopatías) y estadio B según la clasificación de Binet¹ (hemoglobina \geq 10 g/dl; plaquetas \geq 100.000 mm³/l y tres o más áreas linfáticas afectadas). Jubilado, activo en la vida rural y sin alergias medicamentosas conocidas. Como antecedentes médicos de interés presenta síndrome prostático.

El paciente recibió varias líneas de tratamiento: alemtuzumab, seis ciclos de R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) e ibrutinib. Tras progresión a todas ellas, el paciente presentaba buen estado general (*performance status* según la Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG-PS] 0-1), y como cuarta línea de tratamiento se solicitó venetoclax a través de la aplicación de Situaciones Especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica autoinmune; Venetoclax, Leucemia linfática crónica.

KEYWORDS

Autoimmune hemolytic anemia; Venetoclax; Chronic lymphocytic leukemia.



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.

La administración del fármaco requiere una escalada de dosis de 20 mg a 400 mg diarios en cinco semanas, una estrecha monitorización de los parámetros analíticos y la administración de medicación concomitante por alto riesgo de síndrome de lisis tumoral. El paciente inició el tratamiento en marzo de 2017 hospitalizado para prevenir el síndrome de lisis tumoral, administrándose elevada hidratación, alopurinol 100 mg/día y rasburicasa 0,2 mg/kg/día. Estas medidas ayudan a eliminar más rápidamente los metabolitos tóxicos como el ácido úrico, el potasio o el fósforo.

Tras la hospitalización, el paciente recibió el alta hospitalaria con la máxima dosis de venetoclax, destacando como evento adverso una neutropenia febril que se resolvió con suspensión temporal del fármaco y administración de filgrastim.

En abril de 2018, el paciente acudió al hospital por disnea de mínimos esfuerzos, taquipnea y astenia que le impedía desarrollar sus actividades diarias. Se mostraba tendente al sueño y con elevada fatiga, sin edemas ni oliguria. Resultados analíticos de interés: hemoglobina 5,7 g/dl, hematocrito 17,4%, volumen corpuscular medio 123,4 fl, leucocitos $4,08 \times 10^3/\text{mm}^3$ y neutrófilos $0,97 \times 10^3/\text{mm}^3$.

Inicialmente se pautaron dos concentrados de hemafíes, observándose un empeoramiento de las cifras de hemoglobina. Se solicitó frotis de sangre periférica y se realizó el test de Coombs, que fue positivo para AHAI.

Se inició protocolo de tratamiento para AHAI con corticoides (metilprednisolona 1.000 mg/24 h) por vía intravenosa y evitando las transfusiones para impedir nuevas hemólisis. Se suspendió el tratamiento con venetoclax por relacionarse como causa de la AHAI.

Tras varios días de tratamiento con corticoides sin mejoría en las cifras de hemoglobina, se inició rituximab intravenoso como segunda línea, según pauta habitual de 375 mg/m² semanal durante cuatro semanas. Las cifras de hemoglobina remontaron hasta 9 g/d, permitiendo el alta hospitalaria y control ambulatorio. Se notificó la reacción adversa a venetoclax al Centro de Farmacovigilancia Autonómico.

Discusión

Venetoclax es un medicamento relativamente nuevo y la evidencia científica disponible en cuanto a su seguridad es escasa. Aunque en la ficha

técnica² no se recoge como reacción adversa la AHAI, sí se ha notificado en estudios como el publicado en 2016 por Stilgenbauer *et al.*⁵. Además, en el informe de posicionamiento de la AEMPS se refleja que un 4,4% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de venetoclax experimentaron esta reacción⁶. En la base de datos de reacciones adversas a nivel europeo, EudraVigilance, existen siete notificaciones de AHAI relacionadas con venetoclax (enero de 2019).

No se conoce bien el mecanismo por el cual venetoclax puede producir AHAI, aunque se han descrito dos vías principales: por la alteración de antígenos de los glóbulos rojos que producen anticuerpos que reaccionan de forma cruzada con antígenos inalterados, y por asociación del fármaco con estructuras del glóbulo rojo que generan un antígeno que desencadena la reacción inmune⁷. Resulta paradójico que venetoclax se utilice para tratar la AHAI cuando es una reacción adversa conocida del mismo, tal y como se recoge en el estudio publicado por Lacerda *et al.*⁸.

La reacción adversa parece estar relacionada con el uso de venetoclax, aunque no se puede descartar que sea secundaria a la patología de base del paciente. Es frecuente observar el desarrollo de citopenias autoinmunes secundarias en la leucemia linfocítica crónica, especialmente AHAI (10-15%) y trombocitopenia (2-15%)⁹.

La retirada del fármaco y la instauración del tratamiento consiguieron una mejoría en las cifras de hemoglobina del paciente, así como su estabilidad clínica. Por este motivo, la AHAI se relacionó principalmente con el venetoclax. Se aplicó el algoritmo de imputabilidad Naranjo¹⁰ y se notificó la reacción adversa como probable. Este caso refleja la posibilidad de desarrollar AHAI con el venetoclax y la importancia de la notificación de reacciones adversas en fármacos nuevos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. 2008. Blood 111:5446.
2. European Medicines Agency. Ficha Técnica de Venetoclax (Venclyxto®) [consultado 30/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-eparproductinformation_es.pdf
3. Anemia hemolítica autoinmune. Orphanet Urgencias 2017 [consultado 30/01/2019]. Disponible en: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/AnemiaHemoliticaAutoinmune_ES_es_EMG_ORPHA98375.pdf
4. Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. Immunohematology 2014; 30:66.
5. Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2016 Jun;17(6):768-778.
6. Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto) en leucemia linfocítica crónica [consultado 30/01/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>
7. Schrier SL. Hemolytic anemia due to drugs and toxins. Uptodate, revisión de abril de 2019 [consultado 07/05/2019]. Disponible en: https://www.uptodate.com/bvgcsalud.a17.csinet.es/contents/hemolytic-anemia-due-to-drugs-and-toxins?search=anemia%20hemol%C3%ADtica%20inducida%20por%20f%C3%A1rmacos&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_rank=1#H253178517
8. Lacerda MP, Guedes NR, Yamakawa PE, Pereira AD, Fonseca ARBMD, Chauffaille MLF *et al.* Treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia with del (17p). Ann Hematol. 2017;96(9):1577-1578.
9. Sang M, Parikh SA. Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic leukemia. Curr Hematol Malig Rep. 2017;12(1):29-38.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30(2):239-45.



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax

Anemia hemolítica autoinmune, reacción adversa a venetoclax

Carmen Carriles-Fernández, Lucía Ordóñez-Fernández,
Aránzazu Arias-Martínez, Román Menárguez-Blanc,
María Carmen Rosado-María

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias. Spain.

Author of correspondence

Carmen Carriles Fernández
UGC Farmacia. Hospital Universitario
Central de Asturias. Avenida Roma s/n.
33011 Oviedo, Spain.

Email:
carrilesfer@gmail.com

Received 19 February 2019;
Accepted 17 May 2019.
DOI: 10.7399/fh.11230

How to cite this paper

Carriles-Fernández C, Ordóñez-Fernández L, Arias-Martínez A, Menárguez-Blanc R, Rosado-María MC. Autoimmune hemolytic anemia, adverse event to venetoclax. *Farm Hosp.* 2019;43(5):166-7.

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a hematological disease involving the clonal proliferation of mature and immunoincompetent B lymphocytes. Clinical manifestations are derived from lymphocytic and progressive bone marrow infiltration, lymph nodes and other tissues. The main manifestations include: asthenia, anemia syndrome, thrombocytopenia and infections. B symptoms are also common (> 38 °C unexplained fever, night sweats and unexplained weight loss). Adult leukemia has the largest incidence in Western countries, accounting for 20-40% of all. A total of 70% of patients are diagnosed after age 65, and it is more prevalent in men¹.

Venetoclax is one of the approved therapies for the treatment of CLL, a small molecule that acts as a BCL-2 antiapoptotic protein selective inhibitor². One of serious adverse reactions that can produce is the autoimmune hemolytic anemia (AIHA), a rare disease that affects all ages. Autoerythrocyte sensitization (coated autoantibodies) hemolysis is its main feature. Those autoantibodies are eliminated by the macrophage system, especially in the spleen. Diagnostic confirmation is based on a positive Coombs³ test result. AIHA occurs because of medication, but it also may be secondary to systemic diseases, infections, primary immunodeficiencies or other autoimmune diseases^{3,4}.

AIHA is characterized by a decrease in hemoglobin levels and in acute clinical or variable factors, depending on the patient. Initial treatment is

based on corticosteroids for a long period. As a result, many patients develop resistance, thus the use of a second-line therapy with either rituximab, splenectomy or immunosuppressive drugs is required³.

Case description

Male patient, 74 years old, diagnosed in September 2010 with Type B LLC, stage I according to Rai classification¹ (lymphocytosis and lymphadenopathy) and stage B as rated by Binet¹ (hemoglobin \geq 10 g/dL; platelets \geq 100,000 mm³/L and three or more affected lymphatic areas). Retired, active in rural life and no known drug allergies. As medical antecedents of interest, the patient presents prostate syndrome.

The patient received several treatment lines: alemtuzumab, six cycles of R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone) and ibrutinib. After progression of the disease to all lines received, the patient presented a good general condition (ECOG-PS 0-1), and as a fourth-line treatment, venetoclax was requested through the application of Special Situations of the Spanish Agency for Medicines and Health Products (AEMPS by its Spanish acronym).

The drug's administration requires a dose escalation from daily 20 mg to 400 mg in five weeks, close monitoring of analytical parameters and administration of concomitant medication for its high risk of tumor lysis syndrome.

KEYWORDS

Autoimmune hemolytic anemia; Venetoclax;
Chronic lymphocytic leukemia.

PALABRAS CLAVE

Anemia hemolítica autoinmune; Venetoclax,
Leucemia linfática crónica.



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.

The patient was hospitalized to start treatment in March 2017 to prevent tumor lysis syndrome, where he was administered with high hydration, allopurinol 100 mg/day and rasburicase 0.2 mg/kg/day. These measures help eliminate toxic metabolites such as uric acid, potassium or phosphorus more quickly.

After hospitalization, the patient was discharged with the maximum dose of venetoclax, highlighting as adverse event a febrile neutropenia that was resolved with the temporary suspension of the drug and administration of filgrastim.

In April 2018, the patient came to the hospital for minimal effort dyspnea, tachypnea and asthenia that prevented him the development of daily activities. The patient was tending to somnolence and high fatigue without edemas or oliguria. Analytical results of interest: hemoglobin 5.7 g/dL, hematocrit 17.4%, mean corpuscular volume 123.4 fL, 4.08×10^3 leucocytes/mm³, neutrophils 0.97×10^3 /mm³.

Initially two packed erythrocytes were prescribed, and levels of hemoglobin decreased further. Peripheral blood smear was requested and Coombs test was performed, which was positive for AIHA.

AIHA treatment protocol was initiated with corticosteroids (methylprednisolone 1,000 mg every 24 hours) intravenously and avoided blood transfusions to prevent further hemolysis. Treatment with venetoclax was suspended as found to be related to cause AIHA.

After several days of treatment with corticosteroids without any hemoglobin levels improvement, intravenous rituximab as second line treatment was initiated, following the standard guidelines: weekly regimen of 375 mg/m² for four weeks. Hemoglobin levels soared up to 9 g/dL, allowing hospital discharge and outpatient monitoring. AIHA was reported as a possible adverse reaction to venetoclax was reported to the Autonomic Pharmacovigilance Center.

Discussion

Venetoclax is a relatively new drug and the available scientific evidence regarding its safety is limited. Although not stated in the data sheet², as

AIHA being an adverse effect, it has been reported in studies such as the one published in 2016 by Stilgenbauer *et al.*⁵. Furthermore, the AEMPS positioning report reflects that 4.4% of patients included in venetoclax clinical trials experienced this reaction⁶. In EudraVigilance's database of adverse effects throughout Europe, there are seven AIHA reports related to venetoclax (January, 2019).

The mechanism by which venetoclax can produce AIHA is poorly understood. There are two described main ways in which a drug can produce AIHA: by altering erythrocytes antigens, which produce antibodies that cross-react with unaltered antigens; and by the association of the drug with the erythrocyte structures, which generates an antigen that triggers an immune reaction⁷. Paradoxically, venetoclax is used to treat AIHA, when actually, it carries a known adverse reaction, as stated in the study published by Lacerda *et al.*⁸.

The adverse reaction appears to be related to the use of venetoclax, although it can not be ruled out to be a secondary underlying pathology for the patient. The development of secondary autoimmune cytopenias in CLL is frequently observed, especially AIHA (10-15%) and thrombocytopenia (2-15%)⁹.

The drug's withdrawal and initiation of treatment achieved an improvement in the patient's hemoglobin levels, as well as his clinical stability. For this reason, AIHA was mainly related to venetoclax. Naranjo algorithm¹⁰ was applied and the adverse reaction was reported as probable. This case reflects the possibility of developing AIHA with venetoclax and the importance of reporting adverse reactions to new drugs.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Bibliography

- Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of CLL: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia (IWCLL) updating the National Cancer Institute-Working Group (NCI-WG) 1996 guidelines. 2008. *Blood* 111:5446.
- European Medicines Agency. Ficha Técnica de Venetoclax (Venclyxto®) [consultado 30/01/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/venclyxto-eparproductinformation_es.pdf
- Anemia hemolítica autoinmune. Orphanet Urgencias 2017 [accessed 30/01/2019]. Available at: https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/es/AnemiaHemoliticaAutoinmune_ES_es_EMG_ORPHA98375.pdf
- Garratty G, Arndt PA. Drugs that have been shown to cause drug-induced immune hemolytic anemia or positive direct antiglobulin tests: some interesting findings since 2007. *Immunohematology* 2014; 30:66.
- Stilgenbauer S, Eichhorst B, Schetelig J, Coutre S, Seymour JF, Munir T *et al.* Venetoclax in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia with 17p deletion: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17(6):768-778.
- Informe de Posicionamiento Terapéutico de venetoclax (Venclyxto) en leucemia linfocítica crónica [accessed 30/01/2019]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-venetoclax-Venclyxto-LLC.pdf>
- Schrier SL. Hemolytic anemia due to drugs and toxins. Uptodate, review on april 2019 [accessed 07/05/2019]. Available at: https://www.uptodate.com/bvgcsalud.a17.csinet.es/contents/hemolytic-anemia-due-to-drugs-and-toxins?search=anemia%20hemol%C3%ADtica%20inducida%20por%20f%C3%A1rmacos&source=search_result&selectedTitle=1~38&usage_type=default&display_rank=1#H253178517
- Lacerda MP, Guedes NR, Yamakawa PE, Pereira AD, Fonseca ARBMD, Chauffaille MLF *et al.* Treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia with del (17p). *Ann Hematol.* 2017;96(9):1577-1578.
- Sang M, Parikh SA. Concise Review of Autoimmune Cytopenias in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Curr Hematol Malig Rep.* 2017;12(1):29-38.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*

Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool

Saioa Domingo-Echaburu¹, Unax Lertxundi-Etxebarria²,
Rafael Hernández-Palacios³, Juan Medrano-Albéniz⁴

¹Servicio de Farmacia, Organización Sanitaria Integral Alto Deba, Arrasate, Gipuzkoa, España. ²Servicio de Farmacia, Red de Salud Mental de Araba, Vitoria-Gasteiz, Araba, España. ³Servicio de Medicina Interna, Red de Salud Mental de Araba, Vitoria-Gasteiz, Araba, España. ⁴Servicio de Psiquiatría, Red de Salud Mental de Bizkaia, Portugalete, Bizkaia, España.

Autor para correspondencia

Saioa Domingo-Echaburu
Servicio de Farmacia OSI Alto Deba
Nafarroa Etorbidea 16,
20500 Arrasate-Mondragón,
Gipuzkoa, España.

Correo electrónico:
saioa.domingoechaburu@osakidetza.eus

Recibido el 28 de junio de 2019;
aceptado el 26 de julio de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11298

Cómo citar este trabajo

Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Hernández R, Medrano J. Comentarios sobre la herramienta web Anticholinergic Burden Calculator. Farm Hosp. 2019;43(5):168-9.

Sra. Directora:

Hemos leído con interés la carta de Villalba-Moreno *et al.*¹ que su revista publicó en 2017. Felicitamos a los autores por el desarrollo de la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*, que contribuirá a la sensibilización, a nivel mundial, sobre el riesgo de la utilización de fármacos antimuscarínicos en los pacientes.

La calculadora (disponible en: <https://www.anticholinergicscales.es> y consultada el 28/5/2019) se basa en diez escalas anticolinérgicas identificadas en una revisión sistemática². Tanto los fármacos incluidos como la magnitud del efecto anticolinérgico atribuido difieren ampliamente entre las listas publicadas. Esta inconsistencia se resaltó por primera vez en 2013, en un estudio llevado a cabo en un hospital psiquiátrico de media-larga estancia, en el que se observó la falta de concordancia entre las escalas empleadas³. Más tarde, en aquel año, nuestro equipo subrayó la necesidad de adaptar las escalas a la disponibilidad de fármacos a nivel local, así como la de actualizar los datos para incluir fármacos nuevos⁴. En la sección de referencias bibliográficas de la *Anticholinergic Burden Calculator* los autores mencionan una actualización de la Anticholinergic Drug Scale (ADS) en 2013. Sin embargo, no nos consta que la lista, creada en Estados Unidos en 2006, haya sido actualizada. Curiosamente, algunos de los

ejemplos que utilizamos en 2013 (biperideno, fesoterodina, solifenacina) aparecen en la calculadora, referenciando a la ADS, aunque estos fármacos no se mencionan en la publicación original⁵. Biperideno, por ejemplo, no está disponible en Estados Unidos.

Consideramos acertada la inclusión de biperideno, fesoterodina y solifenacina, debido a que poseen actividad anticolinérgica incuestionable. No obstante, si se confirma nuestra sospecha, la referencia de la calculadora debería ser corregida.

El desarrollo de una herramienta de medida de la carga anticolinérgica consistente, actualizada y accesible debería ser prioritario para la comunidad científica. En este sentido, esperamos la mejora de la herramienta web, incluyendo recomendaciones específicas que ayuden a los clínicos a tomar mejores decisiones.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.



Bibliografía

1. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. *Farm Hosp*. 2017;41(5):647-8.
2. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:1-8.
3. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, Hernández R, Peral J, Medrano J. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.
4. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13:17-24.
5. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1481-6.



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool

Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*

Saioa Domingo-Echaburu¹, Unax Lertxundi-Etxebarria²,
Rafael Hernández-Palacios³, Juan Medrano-Albéniz⁴

¹Pharmacy Service, Alto Deba Integrated Health Organization, Arrasate, Gipuzkoa, Spain. ²Pharmacy Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain. ³Internal Medicine Service, Araba's Mental Health Network, Vitoria-Gasteiz, Araba, Spain. ⁴Psychiatry Service, Bizkaia's Mental Health Network, Portugalete, Bizkaia, Spain.

Author of correspondence

Saioa Domingo-Echaburu
Servicio de Farmacia OSI Alto Deba
Nafarroa Etorbidea 16,
20500 Arrasate-Mondragón,
Gipuzkoa, Spain.

Email:
saioa.domingoechaburu@osakidetza.eus

Received 28 June 2019;
Accepted 26 July 2019.
DOI: 10.7399/fh.11298

How to cite this paper

Domingo-Echaburu S, Lertxundi U, Hernández R, Medrano J. Comentarios sobre la herramienta web Anticholinergic Burden Calculator. Farm Hosp. 2019;43(5):168-9.

Dear Editor:

We have read with interest the letter of Villalba-Moreno *et al.*¹ that your journal published in 2017. The authors should be commended for the development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool, a valuable contribution that will raise awareness of the risks of using antimuscarinic drugs worldwide.

The calculator (available at: <https://www.anticholinergicscales.es>, and accessed on 28/5/2019) is based on ten different anticholinergic scales identified in a systematic review². Drugs included and rating of anticholinergic effect given differ widely across different published lists. This inconsistency was first highlighted back in 2013 in a study carried out in a medium- and long-stay psychiatric hospital, where poor agreement among them was shown³. Later that year, our team outlined the importance of adapting scales to local settings and updating data to include new drugs⁴. In the reference section of the Anticholinergic Burden Calculator, the authors mention an update of the Anticholinergic Drug Scale (ADS) in 2013, but as far as we are concerned, the list, created in the United States (USA) in 2006, hasn't been updated. Curiously, some of the examples we used in

2013 (biperiden, fesoterodin, solifenacin) appear in the calculator citing the ADS scale. But these drugs were not considered in the original publication⁵. Biperiden, for example, is not available in the USA.

We believe the inclusion of biperiden, fesoterodin and solifenacin is a wise choice, as these drugs undoubtedly possess anticholinergic activity. But, if what we believe is confirmed, the reference in the calculator should be corrected.

Developing a consistent, updated and accessible screening tool to measure anticholinergic burden should be a priority for the scientific community. In this sense, we look forward to the improvement of the web tool, adding specific recommendations to help clinicians make better decisions.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflicts of interest.



Bibliography

1. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Development of the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. *Farm Hosp*. 2017;41(5):647-8.
2. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Pérez-Guerrero MC, Nieto-Martín MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;62:1-8.
3. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Ruiz-Osante B, Hernández R, Peral J, Medrano J. Comments on Duran et al.'s systematic review of anticholinergic risk scales. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:1729.
4. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13:17-24.
5. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46:1481-6.



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*. RÉPLICA

Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. REPLY

Ángela Villalba-Moreno¹, Eva Rocío Alfaro-Lara², Susana Sánchez-Fidalgo³,
Bernardo Santos-Ramos¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. ²Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Valme, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Susana Sánchez-Fidalgo
Hospital Universitario Valme
Ctra. de Cádiz, Km. 548,9,
41014 Sevilla. España.

Correo electrónico:
susana.sanchez.exts@juntadeandalucia.es

Recibido el 28 de junio de 2019;
aceptado el 26 de julio de 2019.

DOI: 10.7399/fh.11330

Cómo citar este trabajo

Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S. Comentarios sobre la herramienta web Anticholinergic Burden Calculator. RÉPLICA. Farm Hosp. 2019;43(5):170-1.

Estimados Domingo-Echaburu y colaboradores:

En primer lugar, quisiera agradecer su contribución en la investigación sobre la carga anticolinérgica, en su caso, en pacientes psiquiátricos. Su aportación ha sido muy importante para conocer la variabilidad entre las escalas anticolinérgicas según el tipo de paciente estudiado¹.

Respecto a su comentario sobre la actualización de la Anticholinergic Drug Scale (ADS), está en lo cierto. De hecho, existe una actualización de esta escala realizada en 2013 pero, lamentablemente, no se encuentra publicada en la comunidad científica. Nuestro grupo de investigación contactó con el autor de la escala ADS, Ryan Carnahan, quien nos envió la última versión de la escala ADS como archivo adjunto. El documento contenía cambios importantes en algunos medicamentos, como la inclusión de biperideno, fesoterodina o solifenacina, fármacos con alto potencial anticolinérgico, lo cual nos hizo reflexionar sobre la necesidad de añadirlo a la herramienta *Anticholinergic Burden Calculator*² tras el consentimiento de su autor. Además de la lista actualizada, nos hizo una serie de recomendaciones para interpretar los resultados obtenidos con la escala ADS. Para Carnahan *et al.* es importante centrarse en los medicamentos de nivel 2 y 3 como aquellos con propiedades anticolinérgicas clínicamente significativas. Ellos son bastante escépticos con los medicamentos de nivel 1 y la evidencia en la que se basan esas puntuaciones. Según sus investigaciones, los perfiles de efectos secundarios realmente no sugieren efectos anticolinérgicos. Algunos de los estudios que llevaron a esas puntuaciones son incom-

patibles con trabajos más recientes. Por ejemplo, Chew y sus colegas probaron una serie de fármacos y encontraron que muchos de los medicamentos identificados como anticolinérgicos por el trabajo anterior de Larry Tune no tenían propiedades anticolinérgicas en sus pruebas *in vitro*^{3,4}. El trabajo de Tune fue la base para muchos de los niveles 1. Sin embargo, no todos esos medicamentos han sido reevaluados. La conclusión es que prefiere ignorar medicamentos de nivel 1 a menos que se tenga en cuenta en la carga total final.

Por otro lado, tenemos el ejemplo de la escala Anticholinergic Cognitive Burden (ACB), que fue revisada y actualizada en 2012 con cambios importantes como la inclusión de fesoterodina y solifenacina con una puntuación de nivel 3. Sin embargo, no pudimos incluirlo en la *Anticholinergic Burden Calculator* por razones de derechos de autor⁵.

Por último, nos complace informarle de que nuestro grupo de investigación está trabajando actualmente en una nueva actualización de la *Anticholinergic Burden Calculator* para incluir recomendaciones específicas y, de este modo, facilitar a los clínicos la optimización de la farmacoterapia. Además, solicitaremos autorización expresa a los autores de ACB para incluir la actualización de 2012 y poder ofrecer toda la información sobre carga anticolinérgica lo más completa y actual posible.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.



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.

Bibliografía

1. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13(1):17-24.
2. Camahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-6.
3. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, *et al*. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41.
4. Tune L. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:11-4.
5. Regenstrief Institute, Inc. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. 2012 Update; [Internet] 2012 [consultado 19/7/2019]. Disponible en: <https://psnc.org.uk/lancashire-lpc/wp-content/uploads/sites/97/2014/02/Anticholinergic-burden-scale-2012.pdf>



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. REPLY

Comentarios sobre la herramienta web *Anticholinergic Burden Calculator*. RÉPLICA

Ángela Villalba-Moreno¹, Eva Rocío Alfaro-Lara², Susana Sánchez-Fidalgo³,
Bernardo Santos-Ramos¹

¹Pharmacy Service, University Hospital Virgen del Rocío, Seville. ²Andalusian Agency for Health Technology Assessment, Seville. ³Pharmacy Service, University Hospital Valme, Seville. Spain.

Author of correspondence

Susana Sánchez-Fidalgo
Hospital Universitario Valme
Ctra. de Cádiz, Km. 548,9,
41014 Sevilla. Spain.

Email:
susana.sanchez.exts@juntadeandalucia.es

Received 28 June 2019;
Accepted 26 July 2019.
DOI: 10.7399/fh.11330

How to cite this paper

Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara E, Santos-Ramos B, Sánchez-Fidalgo S. Comments on the Anticholinergic Burden Calculator Web Tool. REPLY. *Farm Hosp.* 2019;43(5):170-1.

Dear Domingo-Echaburu *et al.*:

First all, I would like to express my gratitude for your contribution to anticholinergic burden, in your case, for psychiatric patients. Your scientific research is valuable for improving understanding of the variability between anticholinergic scales according to the type of patient studied¹.

We have reviewed your comment about Anticholinergic Drug Scale (ADS) update and you are correct. There was indeed an update of this scale in 2013, but unfortunately, it has not yet been published in the scientific community. Our research group contacted the author of the ADS scale, Ryan Carnahan. He sent us the latest version of the ADS as an attached file with important changes in anticholinergic drugs. We decided to add it to the Anticholinergic Burden Calculator² after the author had given his consent due to the significant changes it makes, such as the inclusion of biperiden, fesoterodin and solifenacin, drugs with high anticholinergic potential. Recommendations to interpret the results obtained with the ADS scale have also been tested/approved. For Carnahan *et al.*, it is important to focus on level 2 and 3 drugs as those with potentially clinically significant anticholinergic properties. They are fairly skeptical of level 1 drugs and the evidence on which those ratings are based. The side-effect profiles do not really suggest anticholinergic effects. Some of the evidence that led to those ratings is inconsistent with more recent studies. For example, Chew and co-

lleagues tested a group of drugs and found that many of the drugs identified as anticholinergic by Larry Tune's earlier work did not have anticholinergic properties for their assays^{3,4}. Tune's work was the basis for many of the level 1 ratings. However, not all of those drugs have been reevaluated. The bottom line is that it is preferable to ignore level 1 drugs unless the preference is to calculate the whole score.

On the other hand, we have the example of the Anticholinergic Cognitive Burden (ACB) scale, which was revised and updated in 2012 with important changes such as the inclusion of fesoterodin and solifenacin with a score of level 3. However, we were not able to include this in the Anticholinergic Burden Calculator for reasons of Copyright⁵.

Finally, we are pleased to inform you that our research group is currently working on a new update of the Anticholinergic Burden Calculator to include specific recommendations for clinicians to facilitate the optimization of pharmacotherapy. In addition, we plan to request express authorization from the authors of ACB to include the 2012 update and offer the information on anticholinergic load as completely and fully updated as possible.

Conflict of interests

No conflict of interest.



Bibliography

1. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Hernández R, Peral J, Medrano J. Expert-based drug lists to measure anticholinergic burden: similar names, different results. *Psychogeriatrics*. 2013;13(1):17-24.
2. Camahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-6.
3. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, *et al*. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41.
4. Tune L. Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry*. 2001;62:11-4.
5. Regenstrief Institute, Inc. Aging Brain Care. Anticholinergic Cognitive Burden Scale. 2012 Update; [Internet] 2012 [accessed 19/7/2019]. Available at: <https://psnc.org.uk/lancashire-lpc/wp-content/uploads/sites/97/2014/02/Anticholinergic-burden-scale-2012.pdf>