

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

ISSN-L: 1130-6343



Editorial

- 79** **Estandarizar por seguridad: un reto asumible**
Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Originales

- 81** **Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual**
Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo
- 87** **Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos**
Lorena García-Basas, Marina Sánchez-Cuervo, Esther Gómez de Salazar-López de Silanes, Cristina Pueyo-López, Claudia Núñez-Torrón-Stock, Pilar Herrera-Puente

Originales breves

- 92** **Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales**
Idoia Beobide-Telleria, Silvia Martínez-Arrechea, Alexander Ferro-Urriegen, Javier Alaba-Trueba
- 96** **Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama**
Rocío Díaz-Acedo, Silvia Artacho-Criado, Mercedes Galván-Banqueri, Pilar López-Álvarez

Revisión

- 100** **Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades**
Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Belén Santiago-Josefat

Artículos especiales

- 109** **Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria**
María Teresa Ruiz-Cantero, Mar Blasco-Blasco, Elisa Chilel-Rosell, Ana M. Peiró
- 114** **La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración**
Christina Michalek, Stacy L. Carson



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

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: CINHAI, 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



Presidenta

Dña. Olga Delgado Sánchez

Vicepresidente

D. Jorge Nicolás Pico

Tesorero

D. José Antonio Marcos Rodríguez

Secretaria

Dña. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Delegado Autonómico Andalucía

Dña. Begoña Tortajada Goitia

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

Dña. Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

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. Belén Padrón Rodríguez

Delegado Autonómico Cantabria

D. David Gómez Gómez

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. José M. Salas Pérez



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

Fernando do Pazo Oubiña
Hospital Son Espases.
Palma de Mallorca
España
fernando.dopazo@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@ismp.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 EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN ENERO 2020

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. Acepta manuscritos redactados en español o en inglés. Los editoriales, originales, originales breves, casos clínicos, artículos especiales y documentos de consenso serán traducidos y publicados 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 para que el equipo investigador subsane 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», es decir, por personas expertas designadas por los miembros del comité editorial, quien remitirá a quienes han enviado el manuscrito el informe anónimo de revisión. En caso de que el manuscrito se considere reevaluable, los responsables de la autoría 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 las personas que detentan la autoría.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de la revista *Farmacia Hospitalaria* y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los autores y autoras, en el supuesto de publicación, ceden de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. 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/th/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 o autoras interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con la dirección 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 la comunidad científica 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 metaanálisis, 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 a las personas firmantes del mismo para que ejerzan su derecho a réplica, si lo consideran 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 educativos.

Generalmente serán por encargo del comité editorial. En caso de que se quisiera realizar una colaboración de forma espontánea en esta sección, se 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 promovidos y avalados por la SEFH o, al menos, por dos sociedades científicas, o bien promocionados por autoridades sanitarias. Se requiere 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 nombres de las personas que figuran en la autoría, las filiaciones y el resumen estructurado.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máxima)	Texto (palabras máxima)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas 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	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
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	6
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

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

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

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

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en:

<http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponibles 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 guías que se enumeran a continuación:

- 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: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
- AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreertrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v33n2/0213-9111-gs-33-02-203.pdf>

Para más información sobre informes relacionados con la investigación sanitaria puede consultarse el sitio web de EQUATOR Network, centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria: <http://www.equator-network.org/library/spanish-resources-recursos-en-espanol/>

Procedimiento de envío

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

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

- **Primer documento**, que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.

- **Segundo documento** con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).

- **Figuras.**

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

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores o autoras 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 clave 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.

- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora 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 a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se 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 su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos 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 la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada una de las personas que figuran en la autoría, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas

establecen que la autoría debe 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 o autora 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 multicéntricos de consenso, se podrá considerar la autoría colectiva. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren en la autoría deben satisfacer totalmente los criterios anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

La dirección de *Farmacia Hospitalaria* solicitará que se describa la participación de cada cual en la autoría y esta información podrá ser publicada.

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de 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. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección 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 se deberá 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 o autoras 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 la autoría o la procedencia del trabajo.

Resumen: En consonancia con 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 disponible en todos los artículos, los autores o autoras 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 las personas 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 relevantes y no sobreinterpretar 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 llevarlas, pero si las tienen deberán 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 (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 a quien lea 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 periodo 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 y las 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.

Si el estudio involucra a seres humanos, tiene que mencionarse que ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Esta autorización es condición imprescindible para la aceptación del manuscrito al proceso editorial.

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 indicado-

res 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 quienes hayan redactado el trabajo.
- 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, éstas 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 página.
- 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 publicarán siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de personas, estarán realizadas de forma que éstas 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. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso 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:

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

- Rentero L, Inieta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp.* 2014;38(5):398-404. 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-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autores/as. 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. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

- Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o Coordinador/a 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. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. Informe científico o técnico:

- Autores/as. 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/a. 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:
Autores/as. 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, Inieta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 05/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Inieta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [citado 05/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Monografía en Internet:
Autores/as. 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 06/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf
- Página web:
Autores/as. Título de la página [página web]. Lugar de publicación: Editor/a; 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/a. 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 de los autores o autoras

Responsabilidades éticas

Las personas firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en *Farmacia Hospitalaria*). Deberán cumplimentar el apartado «Responsabilidades éticas» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. Además, cumplimentarán el 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).

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 y confirmar que se adhieren a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes 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 o autoras son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto a quien detente la autoría 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 se tratarán en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo se autoriza expresamente que los datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* y 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.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 44. Número 3.

Mayo-Junio 2020

Editorial

- 79 Estandarizar por seguridad: un reto asumible
Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Originales

- 81 Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual
Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo
- 87 Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos
Lorena García-Basas, Marina Sánchez-Cuervo, Esther Gómez de Salazar-López de Silanes, Cristina Pueyo-López, Claudia Núñez-Torrón-Stock, Pilar Herrera-Puente

Originales breves

- 92 Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales
Idoia Beobide-Telleria, Silvia Martínez-Arrechea, Alexander Ferro-Uriguen, Javier Alaba-Trueba
- 96 Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama
Rocío Díaz-Acedo, Silvia Artacho-Criado, Mercedes Galván-Banqueri, Pilar López-Álvarez

Revisión

- 100 Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades
Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Belén Santiago-Josefat

Artículos especiales

- 109 Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria
María Teresa Ruiz-Cantero, Mar Blasco-Blasco, Elisa Chilet-Rosell, Ana M. Peiró
- 114 La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración
Christina Michalek, Stacy L. Carson



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 3.

May-June 2020

Editorial

- 79 Standardization for safety: a feasible challenge
Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Originals

- 81 Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study
Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo
- 87 Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation
Lorena García-Basas, Marina Sánchez-Cuervo, Esther Gómez de Salazar-López de Silanes, Cristina Pueyo-López, Claudia Núñez-Torrón-Stock, Pilar Herrera-Puente

Brief originals

- 92 Patients in Nursing Homes: type 2 diabetes mellitus prevalence and its pharmacologic therapy
Idoia Beobide-Telleria, Silvia Martínez-Arrechea, Alexander Ferro-Uriguen, Javier Alaba-Trueba
- 96 Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer
Rocío Díaz-Acedo, Silvia Artacho-Criado, Mercedes Galván-Banqueri, Pilar López-Álvarez

Review

- 100 Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities
Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Belén Santiago-Josefat

Special articles

- 109 Gender bias in therapeutic effort: from research to health care
María Teresa Ruiz-Cantero, Mar Blasco-Blasco, Elisa Chilet-Rosell, Ana M. Peiró
- 114 Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors
Christina Michalek, Stacy L. Carson



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Estandarizar por seguridad: un reto asumible

Standardization for safety: a feasible challenge

Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Silvia Manrique-Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
C/Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid, España.

Correo electrónico:
silvia.manrique@salud.madrid.org

Recibido el 27 de marzo de 2020;
aceptado el 2 de abril de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11448

Cómo citar este trabajo

Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Estandarizar por seguridad: un reto asumible. Farm Hosp. 2020;44(3):79-80.

La complejidad y variabilidad en la gestión de cada una de las etapas del sistema de utilización de medicamentos es cada vez mayor, lo cual entraña un incremento del riesgo de que se produzcan incidentes y de que éstos, a su vez, causen efectos adversos en los pacientes.

Los incidentes relacionados con la medicación pueden tener lugar en cualquiera de las etapas del proceso de utilización de los medicamentos, desde la prescripción hasta la administración; sin embargo, pese a que muchos de estos incidentes son prevenibles¹, los que se producen en la fase de administración son los más difíciles de interceptar².

La repercusión que un incidente relacionado con la administración de un medicamento puede tener en un paciente depende de tres factores fundamentales: vía de administración, tipo de medicamento administrado y características del paciente. De este modo, el empleo de la vía intravenosa para la administración de fármacos de alto riesgo o estrecho margen terapéutico en pacientes críticos y/o pediátricos plantea un escenario de máximo riesgo en el que hay que emplear todos los recursos que tengamos a nuestra disposición para garantizar la seguridad del proceso.

La vía intravenosa conlleva un riesgo elevado de causar daño en caso de producirse un error. Algunos estudios indican que el 60% de los efectos adversos que comprometen la vida del paciente están relacionados con la administración intravenosa de fármacos³. Sin embargo, la práctica de la medicina no se concibe sin el uso de la vía endovenosa, que se considera esencial y, en ocasiones, el único acceso disponible en muchos tipos de pacientes y procedimientos, tanto para diagnóstico y monitorización clínica como para el abordaje de múltiples indicaciones terapéuticas. Por tanto, garantizar la seguridad en el proceso de manejo de la medicación intravenosa debe constituir una prioridad en todas las organizaciones sanitarias.

Existe evidencia de que la implantación e integración de tecnologías en las distintas fases del proceso de utilización de medicamentos puede contribuir a reducir los incidentes relacionados con la medicación⁴, y en este sentido, organizaciones nacionales e internacionales recomiendan la adopción de estas herramientas para mejorar la seguridad y los estándares de calidad de las instituciones sanitarias⁵. Así, el desarrollo de la prescripción electrónica, la automatización del proceso de dispensación de medicamentos y la implantación de tecnologías que afectan directamente a la fase de administración, tales como el registro electrónico de la administración, la administración de medicamentos con código de barras o el

uso de bombas de infusión inteligentes para administración de la terapia intravenosa, son algunas de las tecnologías que han demostrado aumentar la seguridad en el proceso de utilización de los medicamentos⁶.

La implantación de nuevas tecnologías, si bien constituye una estrategia que aumenta la seguridad en el uso de la medicación, puede venir acompañada de la aparición de nuevos tipos de errores que antes no se producían, en ocasiones derivados de la propia tecnología, y en otras situaciones debido a que los usuarios tienden a obviar los circuitos de seguridad establecidos, comprometiendo así la capacidad que estas herramientas tienen para detectar incidentes. Michalek y col. indica que, a pesar de disponer de tecnologías como la administración de medicamentos con código de barras o el uso de bombas de infusión inteligentes, la falta de procedimientos estándares de obligado cumplimiento en una organización, así como una baja adherencia a los mismos, pueden mermar la seguridad que estos dispositivos ofrecen cuando se utilizan de forma adecuada⁷. Por tanto, estandarizar procesos y fomentar la incorporación de los mismos en nuestra práctica asistencial es crucial para garantizar la seguridad en la organización.

Si ponemos el foco en el manejo de la medicación intravenosa, una medida básica, clave para la puesta en marcha de actuaciones posteriores, sería la estandarización global de su preparación mediante la adopción de las mismas concentraciones y unidades de dosificación dentro de cada organización sanitaria en una primera aproximación y quizás, en un futuro, a nivel nacional. Esta estrategia permitiría minimizar la variabilidad en la elaboración y administración por parte del personal sanitario y aportaría mayor seguridad tanto dentro de los servicios de farmacia como en las propias unidades de hospitalización⁸.



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.

Existe evidencia en la literatura científica que demuestra que la falta de estandarización de las concentraciones de fármacos intravenosos, así como la falta de uniformidad a la hora de seleccionar las unidades de dosificación de determinados fármacos de alto riesgo, aumenta la probabilidad de error⁹. Es frecuente ver cómo en distintas unidades de una misma organización se preparan mezclas intravenosas del mismo fármaco a concentraciones variables, incluso que la dosificación de los mismos fármacos se realiza, en unas ocasiones, en unidades basadas en peso y en otras no, en miligramos o microgramos, o en unidades de dosis por hora o minuto, indistintamente, entre otros ejemplos. Estos escenarios aumentan mucho el riesgo de error, especialmente en las transiciones asistenciales.

Diversos estudios han demostrado que estandarizar concentraciones reduce los errores de administración sin modificar significativamente la efectividad del tratamiento o el volumen total infundido, dato especialmente relevante en pacientes críticos que requieren restricción hídrica¹⁰.

Aunque cada vez son más los centros, tanto nacionales como internacionales, que comienzan a trabajar en este ámbito, todavía el margen de mejora es amplio. Por este motivo, organismos de reconocido prestigio, como el Institute for Safe Medication Practices (ISMP), recomiendan la estandarización del manejo de la medicación intravenosa de alto riesgo como herramienta imprescindible para aumentar la seguridad en este área. En la misma línea, la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), a la vista de los resultados obtenidos en una encuesta realizada en 2008 en los hospitales americanos, que reveló que la mayor parte de los centros no utilizaban concentraciones estándares para la administración intravenosa de los fármacos de alto riesgo de uso habitual en población adulta, pediátrica y neonatal¹¹, ha sido la primera organización profesional que ha promovido una iniciativa a nivel nacional conocida como "Standardize 4 Safety", enfocada a la consecución del mismo objetivo¹².

La finalidad de dicha iniciativa es consensuar, en el seno de un equipo de trabajo multidisciplinar, integrado por médicos, farmacéuticos y personal de enfermería, la estandarización de la terapia intravenosa de administración intermitente y continua tanto en pacientes adultos como pediátricos, así como la estandarización de formulaciones líquidas de fármacos que se administran por vía oral. La adopción de estas recomendaciones en todo el territorio nacional contribuiría a reducir los errores de medicación y a aumentar la seguridad en las transiciones asistenciales, especialmente en áreas de mayor riesgo como unidades de críticos, quirófanos, servicios de urgencias, pediatría o neonatología.

La filosofía que subyace bajo este proyecto, completamente exportable a otros sistemas de salud, podría ser la piedra angular sobre la que se

sustentaría el desarrollo e implantación de tecnologías utilizadas en la fase de administración, como las que hemos comentado con anterioridad, en las que la frecuente falta de uniformidad en los procedimientos compromete su capacidad de interceptación de incidentes relacionados con la medicación¹³.

Sabemos que existen experiencias locales en distintas organizaciones sanitarias que han abordado esta cuestión; no obstante, la falta de liderazgo a nivel nacional en relación con este campo hace que nos encontremos todavía lejos de disponer de recomendaciones consensuadas válidas para todos los centros sanitarios del territorio nacional.

Si se lograra coordinar un proyecto de estas características a escala nacional y la propuesta de estandarización se adoptara de forma masiva en todas las organizaciones, no sólo aumentaríamos la seguridad en la fase de administración, principal objetivo a conseguir, sino que se podrían sentar las bases para la elaboración centralizada de las mezclas intravenosas en los servicios de farmacia¹⁴ y, quizá en un futuro, poder disponer de esas presentaciones listas para administrar por parte de la industria farmacéutica, cuyas presentaciones actuales y recomendaciones de manipulación relacionadas, en muchas ocasiones, no satisfacen las necesidades reales de la práctica clínica asistencial.

De manera secundaria, otras ventajas derivadas del proceso de estandarización y adherencia a las propuestas resultantes que podemos destacar serían: la posibilidad de reducir los tiempos de dispensación y administración de determinados medicamentos de urgencia vital; la disponibilidad de bases de datos predefinidas para incorporación directa en determinadas herramientas tecnológicas y sistemas de información; la posibilidad de caracterizar mejor las propiedades fisicoquímicas de las mezclas, mediante la determinación de su pH y osmolaridad en los diluyentes establecidos, por su influencia a la hora de seleccionar el tipo de acceso vascular más adecuado (central o periférico)¹⁵ y la falta de información que hay al respecto en las fichas técnicas de los medicamentos.

Por tanto, la estandarización de la medicación intravenosa es sólo una línea, si bien fundamental, dentro de una estrategia global orientada a garantizar la seguridad relacionada con la administración de la terapia intravenosa.

El desarrollo de iniciativas locales supone un primer paso que puede contribuir a aportar el empuje necesario para constituir un grupo capaz de asumir el liderazgo a nivel nacional, que permita desarrollar un documento de consenso válido en las distintas organizaciones sanitarias, que conduzca a la homogenización definitiva de criterios para el manejo seguro de la medicación intravenosa y que nos permita afirmar que, finalmente, nuestro momento ha llegado.

Bibliografía

1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005 [monografía en internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [consultado 20/03/2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
2. Pepper GA. Errors in drug administration by nurses. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(4):390-5.
3. National Quality Forum. Serious reportable events in patient safety: A national quality forum consensus report. Washington DC: National Quality Forum; 2002.
4. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: A before-and-after study. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(4):279-84.
5. Institute for Safe Medication Practices España: Instituto para el uso seguro de los medicamentos [página web]. Salamanca: Hospital Universitario de Salamanca [consultado: 20/03/2020]. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/>
6. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(14):1447-58.
7. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21.
8. Hecq JD, Vastrade CH, Perrad J, Garcous R, Amant F, Artoisenet CH, et al. Standardisation of methods for dilution of intravenous medications in hospital. *J Pharm Belg.* 2016;2(2):26-35.
9. Institute for Safe Medication Practices. Lack of standard dosing methods contributes to i.v. infusion errors. *Alta RN.* 2008;64(4):10.
10. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;116(1):e21-5.
11. Phillips MS. Standardizing i.v. infusion concentrations: National survey results. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(22):2176-82.
12. Standardize 4 safety initiative [página web]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2020 [consultado: 20/03/2020]. Disponible en: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Standardize-4-Safety-Initiative>
13. Pasko D, McEvoy G. Standardizing i.v. infusion concentrations: The time has come. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(7):458-9.
14. Cuesta-López I, Sánchez-Cuervo M, Candela-Toha A, Benedi-González J, Bermejo-Vicedo T. Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients. *Farm Hosp.* 2018;42(2):62-7.
15. Gorski LA. The 2016 infusion therapy standards of practice. *Home Healthc Now.* 2017;35(1):10-8.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Standardization for safety: a feasible challenge

Estandarizar por seguridad: un reto asumible

Silvia Manrique-Rodríguez, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Silvia Manrique-Rodríguez
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
C/Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid, Spain.

Email:
silvia.manrique@salud.madrid.org

Received 27 March 2020;
Accepted 2 April 2020.
DOI: 10.7399/fh.11448

How to cite this paper

Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM. Standardization for safety: a feasible challenge. *Farm Hosp.* 2020;44(3):79-80.

There is increasing complexity and variability in the management of each stage of the drug use system, thus increasing the risk of incidents and adverse patient effects.

Drug-related incidents can occur at any stage of the medication use process, from prescription to administration; however, although many of these incidents are preventable¹, those that take place in the administration stage are the most difficult to intercept².

The impact of drug-administration incidents on patients depends on three fundamental factors: administration route, type of medicine administered, and patient characteristics. The intravenous route for the administration of high-risk drugs or those with a narrow therapeutic index in critically ill and/or pediatric patients are maximum-risk scenarios in which all available resources must be used to guarantee the safety of the process.

The intravenous route carries a high risk of harm in the event of an error. Some studies have found that 60% of life-threatening adverse effects are related to the intravenous administration of drugs³. However, the practice of medicine is inconceivable without the use of the intravenous route. For some patients and procedures, it is not only essential, but also the only available route for diagnosis, clinical monitoring or management of multiple therapeutic indications. Therefore, all health care centres should prioritize guaranteeing safety in the intravenous medication management process.

There is evidence that the implementation and integration of electronic systems in the different stages of the medication use process can contribute to reducing drug-related incidents⁴. National and international organizations recommend the adoption of these tools to improve the safety and quality standards of health institutions⁵. Technologies that have been found to increase safety in the drug-use process include the following: electronic prescription systems, automated drug dispensing machines, computerized medication administration records, bar code medication administration, and smart intravenous infusion pumps⁶.

Although these new technologies have increased safety in the drug-use process, their use may lead to new types of errors. Some of these errors derive from the technology itself or from the tendency of users to bypass inbuilt safety circuits, thus compromising the ability of these tools to detect incidents. Michalek *et al.* found that despite the implementation of technologies such as barcode medication administration or smart infusion pumps, the lack of mandatory institutional standard procedures and low adherence to them can undermine the safety of these devices when used

properly⁷. Therefore, developing standardized processes and promoting their incorporation in health care practice is crucial to guarantee safety within health care centres.

A key first step in the management of intravenous drugs would be to standardize their concentrations and dosage units within each health care centre and subsequently at the national level. This initiative would form the basis of further developments and actions in IV management. This strategy would also minimize variability in intravenous drug preparation and administration by health staff and would provide greater safety both within Pharmacy Services and in hospitalization units⁸.

The scientific literature has shown that the risk of errors is increased by the lack of standardized intravenous drug concentrations and the lack of uniformity when selecting the dosage units of specific high-risk drugs⁹. It is a common observation that different units within the same hospital prepare intravenous mixtures of the same drug at different concentrations; unit doses of the same drug can be based on patient weight or just expressed as absolute units, such as milligrams or micrograms, or expressed as unit doses per hour or minute. These scenarios greatly increase the risk of error, especially during healthcare transition.

Several studies have shown that standard drug concentrations reduce administration errors without significantly modifying the effectiveness of treatment or total infused volumes. This aspect is of particular relevance in critically ill patients requiring the careful management of fluid volumes¹⁰.

Although increasing numbers of national and international centres are beginning to address this issue, there is still great room for improvement. For this reason, prestigious organizations, such as the Institute for Safe Medication Practices (ISMP), recommend the standard management of high-risk



intravenous medication as an essential tool to increase safety in this area. Similarly, the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) was the first professional organization to promote a national initiative known as "Standardize 4 Safety", which focused on achieving the same objective¹¹. This initiative was based on the results of a survey conducted in American hospitals in 2008, which found that the majority of health care centres did not use standard concentrations for the intravenous administration of high-risk drugs commonly used in the adult, pediatric, and neonatal population¹².

The purpose of this initiative was to reach a consensus among multidisciplinary work teams of doctors, pharmacists, and nursing staff on the standardization of intermittent and continuous intravenous therapy in adult and pediatric patients, and on the standardization of fluid formulations of orally administered drugs. The adoption of these recommendations throughout the entire nation would contribute to a reduction in medication errors and an increase in safety during healthcare transitions, particularly in high-risk areas such as critical care units, operating rooms, and emergency, pediatric, and neonatal care services.

The philosophy underlying this project, which is completely exportable to other health care systems, could be the cornerstone of the development and implementation of technologies used in the administration stage. These technologies include those mentioned previously, in which the frequent lack of standardised procedures compromises their ability to intercept drug-related incidents¹³.

We are aware of regional experiences in different health care centres that have addressed this issue; however, the lack of leadership at the national level in relation to this issue means that we are still far from having consensus recommendations that are valid for all health care centres in Spain.

If it were possible to coordinate a project of this nature at a national level and to adopt the standardization proposal on a massive scale across all health care centres, we would not only increase safety in the administration stage, which is the main objective, but we would also lay the foundations for the centralized preparation of intravenous mixtures in Pharmacy Services¹⁴. A further possibility would be that the pharmaceutical industry would prepare ready-to-administer intravenous mixtures as their current preparations and related handling recommendations often do not meet the real needs of clinical care practice.

Other advantages derived from the process of standardization and adherence to the resulting proposals would include the following: the possibility of reducing dispensing and administration times of specific vital emergency medicines; the availability of predefined databases for direct upload into specific technological tools and information systems; and the possibility of better characterizing the physicochemical properties of the mixtures by determining their pH and osmolarity in the established diluents given their influence on the selection of the most appropriate type of vascular access (central or peripheral)¹⁵ and the lack of information on this aspect in the summary of product characteristics.

Therefore, the standardization of intravenous medication is only one aspect, although fundamental, of a global strategy aimed at guaranteeing safety related to the administration of intravenous therapy.

The creation of local initiatives is a first step that can contribute to providing the needed impetus to form a group capable of assuming leadership at the national level. Such activity would facilitate the development of a valid consensus document in health care centres, leading to the definitive homogenization of criteria for the safe management of intravenous medication and gaining confidence in stating that our time has finally come.

Bibliography

1. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización. ENEAS 2005 [monography at internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006 [accessed 20/03/2020]. Available at: https://www.msccs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/excelencia/opsc_sp2.pdf
2. Pepper GA. Errors in drug administration by nurses. *Am J Health Syst Pharm.* 1995;52(4):390-5.
3. National Quality Forum. Serious reportable events in patient safety: A national quality forum consensus report. Washington DC: National Quality Forum; 2002.
4. Franklin BD, O'Grady K, Donyai P, Jacklin A, Barber N. The impact of a closed-loop electronic prescribing and administration system on prescribing errors, administration errors and staff time: A before-and-after study. *Qual Saf Health Care.* 2007;16(4):279-84.
5. Institute for Safe Medication Practices España: Instituto para el uso seguro de los medicamentos [webpage]. Salamanca: Hospital Universitario de Salamanca [accessed: 20/03/2020]. Available at: <http://www.ismp-espana.org/>
6. Oren E, Shaffer ER, Guglielmo BJ. Impact of emerging technologies on medication errors and adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm.* 2003;60(14):1447-58.
7. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21.
8. Hecq JD, Vastrade CH, Perrad J, Garcous R, Amant F, Artoisenet CH, et al. Standardisation of methods for dilution of intravenous medications in hospital. *J Pharm Belg.* 2016;2(2):26-35.
9. Institute for Safe Medication Practices. Lack of standard dosing methods contributes to i.v. infusion errors. *Alta RN.* 2008;64(4):10.
10. Larsen GY, Parker HB, Cash J, O'Connell M, Grant MC. Standard drug concentrations and smart-pump technology reduce continuous-medication-infusion errors in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;116(1):e21-5.
11. Standardize 4 safety initiative [webpage]. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2020 [accessed: 20/03/2020]. Available at: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Standardize-4-Safety-Initiative>
12. Phillips MS. Standardizing i.v. infusion concentrations: National survey results. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(22):2176-82.
13. Pasko D, McEvoy G. Standardizing i.v. infusion concentrations: The time has come. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(7):458-9.
14. Cuesta-López I, Sánchez-Cuervo M, Candela-Toha A, Benedi-González J, Bermejo-Vicedo T. Impact of the implementation of vasoactive drug protocols on costs in the treatment of critically ill patients. *Farm Hosp.* 2018;42(2):62-7.
15. Gorski LA. The 2016 infusion therapy standards of practice. *Home Healthc Now.* 2017;35(1):10-8.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual

Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study

Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo

Plataforma de Oncología, Hospital Quironsalud Torre Vieja, Torre Vieja (Alicante), España.

Autor para correspondencia

Manuel Sureda González
Plataforma de Oncología,
Hospital Quironsalud Torre Vieja.
03184 Torre Vieja (Alicante), España.

Correo electrónico:
manuel.sureda@quironsalud.es

Recibido el 11 de septiembre de 2019;
aceptado el 29 de enero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11319

Cómo citar este trabajo

Sureda M, Mata JJ, Catalán A, Escudero V, Martínez-Navarro E, Rebollo J. Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual. *Farm Hosp.* 2020;44(3):81-6.

Resumen

Objetivo: Una revisión de la literatura sobre nivolumab permite verificar la existencia de diversos aspectos sin resolver sobre su intervalo de dosificación. El objetivo del presente estudio ha sido explorar las posibilidades de personalización del tratamiento con nivolumab mediante la monitorización terapéutica de sus concentraciones séricas para mejorar su efectividad y eficiencia.

Método: Estudio observacional, prospectivo, realizado entre mayo de 2017 y junio de 2019 en pacientes tratados con nivolumab que estaban diagnosticados de diferentes tumores. Se obtuvieron muestras de sangre en la práctica clínica habitual, una vez alcanzado el estado de equilibrio de nivolumab. Las concentraciones séricas de nivolumab fueron determinadas mediante ELISA cuantitativo. La pauta posológica habitual de 3 mg/kg cada dos semanas tuvo que ser modificada en algunos pacientes debido a diferentes circunstancias, y las concentraciones séricas resultantes se compararon con las correspondientes a los pacientes en los que no se modificó y con datos publicados.

Resultados: Se analizaron muestras de 19 pacientes que recibieron inicialmente 3 mg/kg de nivolumab cada dos semanas. Se analizó un total de 39 muestras, entre los ciclos 6 y 27. La pauta habitual se modificó, una vez alcanzado el estado de equilibrio, en 12/19 (60%) pacientes, en los que se amplió el intervalo a 3, 4, 5, 6 o 7 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la

Abstract

Objective: A review of the literature about the anti-programmed death 1 monoclonal antibody nivolumab permits to verify the existence of several issues still unresolved about their dosing schedule. The aim of the present work was to explore possibilities of nivolumab treatment personalization through therapeutic drug monitoring, in order to improve their effectiveness and efficiency.

Method: Observational, prospective study carried out from May 2017 through June 2019 in patients with different tumor diagnoses treated with nivolumab. Blood samples were obtained in the routine clinical practice, once nivolumab steady state was reached. Serum nivolumab levels were determined by means of quantitative ELISA. The standard schedule of 3 mg/kg every two weeks (Q2W) was modified in some patients due to different circumstances, and resulting serum concentrations were compared with those from the non-modified patients and the published data.

Results: Blood samples from 19 patients in treatment with nivolumab were analyzed. A total of 39 samples of nivolumab were analyzed between 6th and 27th cycles. The standard schedule of 3 mg/kg every two weeks was modified in 12/19 (60%) patients, with intervals of 3, 4, 5, 6 or 7 weeks, once the steady state was reached. No statistically significant differences were detected when comparing every two weeks and every four week intervals. When the intervals were six or seven weeks, mean

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia; Nivolumab; Farmacocinética;
Anticuerpos monoclonales; Monitorización terapéutica;
Medicina personalizada.

KEYWORDS

Cancer immunotherapy; Nivolumab; Pharmacokinetics;
Monoclonal antibodies; Therapeutic drug monitoring;
Personalized medicine.



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.

administración cada dos semanas y cada cuatro semanas. Cuando los intervalos fueron de seis o siete semanas, la concentración sérica media mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la administración cada dos semanas.

Conclusiones: La información recogida parece confirmar la necesidad de explorar nuevos escenarios para personalizar la dosificación de nivolumab. Se necesitan estudios adicionales en series de mayor tamaño para confirmar esta información, correlacionarla con los resultados clínicos y definir mejor el papel de la monitorización terapéutica, no solo por motivos económicos, sino también para mejorar la calidad de vida de los pacientes y facilitar la administración clínica del tratamiento.

Introducción

El eje receptor de muerte programada 1/ligando del receptor de muerte programada 1 (PD-1/PD-L1) es la vía de control inmunitario más conocida. En los últimos años se han desarrollado varios anticuerpos monoclonales (AcM) dirigidos a bloquearla, potenciando así el papel del sistema inmunitario como agente terapéutico contra distintos tipos de tumores. Nivolumab, pembrolizumab y cemiplimab (inhibidores de PD-1), y atezolizumab, durvalumab y avelumab (inhibidores de PD-L1) han recibido la aprobación de las agencias reguladoras tras los resultados positivos de distintos ensayos clínicos, realizados en tumores primarios tradicionalmente considerados respondedores y no respondedores a la inmunoterapia, así como en casos de metástasis y adyuvancia¹. La posibilidad de combinar estos fármacos con otros agentes antitumorales, así como las nuevas indicaciones que están siendo evaluadas por los ensayos clínicos actualmente en ejecución, hacen vislumbrar un horizonte esperanzador en este área terapéutica.

En el tratamiento del cáncer, la inmunoterapia actúa primero a través del sistema inmunitario, produciendo respuestas en ocasiones distintas de las observadas tras la quimioterapia o radioterapia^{2,3}. Los AcM que bloquean el control inmunitario actúan sobre las células tumorales, haciéndolas sensibles a la actividad de las células efectoras del sistema inmunitario. Nivolumab es un AcM humano de tipo IgG4 que se une con alta afinidad y especificidad al receptor PD-1, bloqueando su interacción con sus ligandos naturales PD-L1 y PD-L2. La región constante de la cadena pesada de nivolumab es una IgG4 humana en cuya región bisagra se ha introducido una mutación (S228P)⁴. Esta mutación fue diseñada específicamente para impedir el intercambio de la porción Fab entre moléculas IgG4 endógenas y así preservar la baja afinidad frente a receptores Fc activadores característica de los anticuerpos IgG4 de tipo natural, así como un bajo nivel de actividad citolítica mediada por el complemento⁵.

Un estudio farmacocinético (PK) poblacional ya caracterizó el perfil PK de nivolumab en casos de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), carcinoma de células renales y melanoma⁶. Dicha caracterización se basó en un modelo lineal bicompartimental con infusión intravenosa de orden cero y eliminación de primer orden. Se desarrolló un completo modelo de covariables con el fin de evaluar los efectos de las covariables sobre los parámetros PK. El primer modelo incluyó los efectos del estado funcional inicial, el peso corporal, la tasa estimada de filtración glomerular, el sexo y la raza sobre el aclaramiento (CL) de nivolumab; y los efectos del peso corporal inicial y el sexo sobre el volumen del compartimento central. El peso corporal, el estado funcional y el nivel de albúmina sérica fueron los parámetros que más significativamente afectaron al CL y a la exposición al nivolumab, aunque es posible que el efecto del nivel de albúmina sobre el CL esté al menos en parte relacionado con el estado funcional de los pacientes⁶. Tras su administración intravenosa, nivolumab es objeto de una eliminación bifásica que consta de una fase rápida de distribución con una semivida terminal $t_{1/2}(t)$ de 32,5 horas, y una fase de eliminación lenta con una $t_{1/2}(l)$ de 25 días, una vez alcanzado el estado de equilibrio⁶. En el modelo final, el CL de nivolumab se reduce con el tiempo, con una reducción media máxima de los valores iniciales cercana al 25%. La raza (china, asiática, no-china, no-asiática) no demostró ejercer ningún efecto significativo sobre el CL^{6,8}, mientras que los análisis con respecto al tipo del tumor no arrojaron resultados concluyentes⁹.

Recientemente las agencias reguladoras han autorizado pautas de dosis fija, independientes del peso corporal. Algunos investigadores han descubierto que las concentraciones plasmáticas medias de nivolumab

plasma concentration showed a statistically significant difference compared with every two weeks.

Conclusions: Current data contribute to confirm former suspects about the possibilities of exploring new scenarios to improve and personalize nivolumab dosage. Additional studies to confirm it in bigger series and correlate it with clinical results, and to better define the role of therapeutic drug monitoring in the treatment, are warranted, not only by financial concerns but also for improving quality of life of patients and clinical management aspects.

durante el estado de equilibrio al administrar dosis fijas de 240 mg cada dos semanas o de 480 mg cada cuatro semanas son muy similares a las observadas al administrar la dosis de 3 mg/kg cada dos semanas utilizada en los estudios que dieron lugar a la aprobación del fármaco¹⁻³. Estas concentraciones se alcanzaron en general al administrar la sexta dosis (12 semanas)^{6,9}. La larga semivida de nivolumab, así como su mecanismo de acción, sugieren que podrían explorarse pautas de dosificación diferentes de las actualmente autorizadas. Un factor que refuerza el argumento anterior es la ausencia de una correlación demostrada y sistemática entre exposición y respuesta o toxicidad a dosis clínicamente testadas. Sin embargo, en este caso los datos disponibles no son uniformes, especialmente en lo relativo a la relación entre exposición y respuesta^{8,10}. Las variaciones tanto en materia de exposición como de respuesta individual podrían permitir una mayor optimización del tratamiento en pacientes individuales y ayudar a reducir los elevados costes asociados con el uso de nivolumab¹¹. La monitorización terapéutica y los biomarcadores farmacodinámicos pueden ayudar a individualizar y optimizar la dosificación de nivolumab.

El objetivo del presente trabajo fue el explorar las posibilidades de personalizar el tratamiento con nivolumab mediante monitorización terapéutica, con el fin de mejorar su efectividad y eficiencia.

Métodos

Estudio observacional prospectivo, llevado a cabo entre mayo de 2017 y junio de 2019 en pacientes con distintos tipos de tumores tratados con nivolumab.

Los pacientes recibieron inicialmente la dosis habitual de nivolumab de 3 mg/kg cada dos semanas. En algunos pacientes, una vez administradas las primeras seis dosis (y alcanzado el estado de equilibrio de nivolumab) se modificó la pauta habitual debido a distintas circunstancias, siendo las concentraciones registradas en estos pacientes comparadas con las observadas en los pacientes tratados con la pauta habitual. Considerando que la media geométrica (MG) de las concentraciones valle de nivolumab en estado de equilibrio ($C_{min,ss}$) con esta pauta habitual fue de 57 µg/ml (según lo descrito en el dossier presentado ante la Food and Drug Administration para solicitar su aprobación)⁹, se adoptó la decisión de utilizar dicha concentración como nivel objetivo de referencia en el presente trabajo.

Se tomaron muestras de sangre por punción venosa en hospital de día antes de la siguiente administración del fármaco. La sangre fue procesada y analizada. Las muestras plasmáticas se obtuvieron centrifugando la sangre extraída durante 10 minutos a 3.000 rpm. Seguidamente fueron almacenadas a -80 °C. Para la determinación, se utilizó un ELISA cuantitativo capaz de detectar $\geq 0,3$ µg/ml de nivolumab libre en plasma (Shikari® Q-Nivo, Matrics Biotek, Ankara, Turquía), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los resultados se leyeron con el lector ELISA 679ELX800 (BioTek Instruments, Inc. Winooski, VT, EE. UU.) utilizando un filtro de 450 nm y otro de referencia de 650 nm, dentro de los 30 minutos transcurridos desde la adición de la solución bloqueante.

Los resultados se expresan como la MG y el coeficiente de variación (CV) porcentual de los valores totales obtenidos en cada grupo de determinaciones, según el intervalo de administración. Se llevaron a cabo el análisis de varianza y la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene utilizando el programa estadístico SPSS 20.0 para Windows software (IBM, Armonk, NY, EE. UU.). El umbral de significación estadística se fijó

en una $p < 0,05$ y las comparaciones *a posteriori* se realizaron con las pruebas de Scheffé o de Dunnett.

El diseño del estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Quirónsalud Torrejuela (referencia 1/2019). Todos los pacientes incluidos firmaron el pertinente formulario de consentimiento informado.

Resultados

Durante el transcurso del estudio se analizó el perfil PK de nivolumab en 19 pacientes con tumores sólidos tratados con 3 mg/kg cada dos semanas. La mayoría de los pacientes estudiados estaban diagnosticados de CPNM, aunque también había pacientes con otros diagnósticos, como se muestra en la tabla 1.

Se analizaron un total de 39 muestras de sangre obtenidas entre los ciclos sexto y vigesimoséptimo de nivolumab (media por paciente \pm desviación estándar: $2,05 \pm 1,54$). La pauta habitual de 3 mg/kg cada dos semanas se amplió en 12/19 (60%) pacientes a intervalos de 3, 4, 5, 6 ó 7 semanas, una vez alcanzado el estado de equilibrio. Esta modificación obedeció a diversas circunstancias: en cuatro casos a problemas de toxicidad (uno por fiebre, astenia, bronquitis y boca seca; uno por colitis; uno por nefritis y uno por astenia, trombocitopenia, anemia y estreñimiento) y en ocho a toxicidad financiera.

Las concentraciones plasmáticas de nivolumab tras alcanzarse el estado de equilibrio (en el sexto ciclo o más adelante), expresadas como MG (CV porcentual), fueron de $62,3$ (10,3) $\mu\text{g/ml}$ tras administración cada dos semanas ($n = 13$); $49,2$ (13,3) $\mu\text{g/ml}$ tras administración cada cuatro semanas ($n = 12$); y $36,2$ (18,6) $\mu\text{g/ml}$ tras administración cada cinco semanas ($n = 5$). No se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la administración de la dosis cada dos y cada cuatro semanas ($p = 0,861$). Los pacientes que recibían tratamiento a intervalos de tres y cinco semanas fueron excluidos del análisis debido a la escasa cantidad de muestras evaluadas. En los casos en que el tratamiento se administraba cada seis o siete semanas, la concentración plasmática media fue de $23,8$ (19,8) $\mu\text{g/ml}$ ($n = 7$), mostrando una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la administración cada dos semanas ($p = 0,047$) (Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 1. Características de los pacientes y tipos de tumor ($n = 19$)

Sexo	Hombres	10
	Mujeres	9
Edad (años) (media \pm DT)		$66,1 \pm 13,0$
Diagnóstico	Cáncer de pulmón no microcítico	9
	Carcinoma urotelial	2
	Melanoma	2
	Carcinoma gástrico	1
	Cáncer de mama	1
	Carcinoma de células renales	1
	Cáncer de próstata	1
	Cáncer colorrectal	1
	Glioblastoma	1

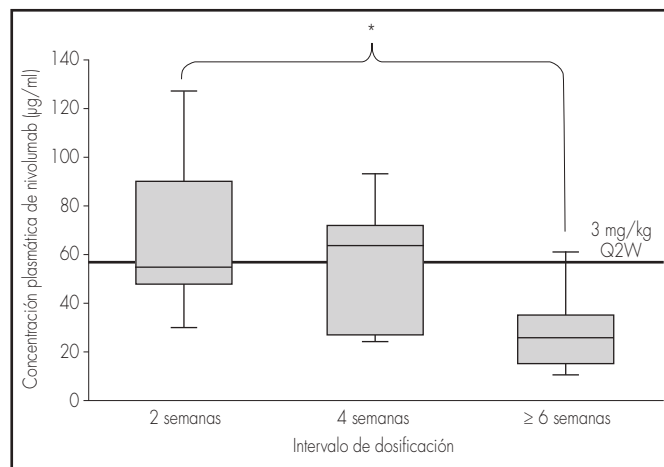
DT: desviación estándar.

Tabla 2. $C_{\text{min,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$) de nivolumab administrado a 3 mg/kg, en función del intervalo de dosificación empleado

Intervalo de dosificación	2 semanas ($n = 13$)	3 semanas ($n = 2$)	4 semanas ($n = 12$)	5 semanas ($n = 5$)	6-7 semanas ($n = 7$)
$C_{\text{min,ss}}$ de nivolumab $\mu\text{g/ml}$	62,3	55,0	49,2	36,2	23,8
MG (% CV)	(10,3)	(1,2)	(13,3)	(18,6)	(19,8)
Significación estadística (versus 2 semanas)	-	-	NS ($p > 0,05$)#	-	$p = 0,047^*$

% CV: coeficiente de variación; *: diferencias estadísticamente significativas versus 2 semanas ($p < 0,05$); MG: media geométrica; NS, #: sin diferencias estadísticamente significativas versus 2 semanas ($p > 0,05$).

Figura 1. $C_{\text{min,ss}}$ ($\mu\text{g/ml}$) de nivolumab 3 mg/kg en función del intervalo de dosificación. Los recuadros representan las medias y rangos intercuartílicos para los diferentes grupos. *: diferencias estadísticamente significativas alcanzadas versus dos semanas ($p < 0,05$); línea (dentro de cada recuadro): concentración media de nivolumab; línea continua "3 mg/kg Q2W": concentración sérica de nivolumab tras administración de 3 mg/kg cada dos semanas (57 $\mu\text{g/ml}$), utilizada como nivel objetivo en el presente trabajo.



Discusión

El desarrollo farmacológico en oncología ha estado tradicionalmente vinculado a la determinación de la dosis máxima tolerada (DMT), entendiéndose que existía una relación directa entre dosis y respuesta en aquellos fármacos de índice terapéutico estrecho que actúan directamente sobre las células malignas y que podrían ser responsables de toxicidades severas al acceder a tejidos sanos debido a su relativa carencia de selectividad. Sin embargo, un abordaje basado en la DMT no siempre produce resultados clínicos superiores, especialmente en el caso de las nuevas terapias dirigidas, ya que su eficacia es a menudo uniforme a dosis farmacológicamente activas por debajo de la DMT¹².

Los fármacos nivolumab y pembrolizumab se conocen como AcM inhibidores del punto de control inmunitario. Su uso está avalado por una gran cantidad de datos procedentes de la experiencia clínica y preclínica. Tras un exhaustivo análisis comparativo, Fessas *et al.*⁴ llegaron a la conclusión de que ambos fármacos podrían usarse de forma indistinta y que las diferencias observadas en los resultados de los ensayos clínicos no tenían nada que ver con las características de los fármacos en sí. Los resultados combinados de nivolumab y pembrolizumab indican que las estrategias seguidas inicialmente por las compañías que los desarrollaron dieron lugar a una serie de predicciones traslacionales muy acertadas y que los análisis de concentración plasmática obtenidos a partir de casi 2.000 pacientes tratados demostraron propiedades PK similares para ambos fármacos⁵, avalando el uso de los datos obtenidos para uno de ellos como argumento para mejorar el uso del otro. Las fichas técnicas de ambos productos definen sus pautas de dosificación, pero la literatura refiere muchas cuestiones aún sin resolver en materia de dosificación.

En los casos en que no se ha determinado la DMT, o en los que se ha observado un fenómeno de saturación en los parámetros PK y farmacodinámicos (PD), la dosis recomendada debe basarse en el perfil PK/PD, optándose posiblemente por una dosis fija¹³. Las características PD de nivolumab y pembrolizumab han sido delimitadas con bastante precisión. Para ambos, se han propuesto pautas de dosis fija, independientes del peso corporal, que han sido aceptadas por las agencias reguladoras. Al evaluar las posibilidades de mejorar las condiciones de uso, tanto para los pacientes como para los proveedores de cobertura sanitaria, se observó que una dosis fija facilitaba el manejo a nivel de la farmacia, reducía el tiempo de preparación, optimizaba el uso de los viales permitiendo un mejor aprovechamiento del fármaco y acortaba la permanencia del paciente en el hospital, mejorando su calidad de vida^{1,14}.

No obstante, y reconociendo los incuestionables beneficios de la dosis fija, quedan aún varias cuestiones por resolver. Por ejemplo, en el caso de pembrolizumab, se propuso una dosis fija de 200 mg cada tres semanas cuando se había demostrado que una dosis fija de 154 mg cada tres semanas proporcionaba una exposición (AUC) en estado de equilibrio casi idéntica a la de 2 mg/kg cada tres semanas. La adopción de la dosis de 154 mg supondría una reducción de más del 20% en la cantidad de fármaco utilizada sin afectar las tasas de respuesta¹⁴.

En este trabajo se presentan datos preliminares de los niveles plasmáticos de nivolumab en pacientes en quienes la pauta de dosificación convencional de 3 mg/kg cada dos semanas fue modificada debido a distintas circunstancias. No se observaron cambios estadísticamente significativos en la $C_{min,ss}$ cuando nivolumab se administró cada cuatro semanas, una vez alcanzado el estado de equilibrio. Las concentraciones plasmáticas medias obtenidas durante este intervalo [49,2 [13,3] µg/ml para un intervalo de administración de cuatro semanas) fueron similares a las descritas por Long *et al.*, que compararon la exposición farmacocinética de nivolumab para la pauta de 480 mg cada cuatro semanas en 3.817 pacientes con múltiples tipos de tumor, con la exposición del fármaco para las pautas

de 3 mg/kg cada dos semanas y de 240 mg cada dos semanas³, y a las analizadas por otras series recientemente publicadas^{1,2,15}, como se muestra en la tabla 3. La mayoría de los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de CPNM y la CV observada se mantuvo a niveles más bajos que los descritos en estudios precedentes en el mismo contexto, probablemente debido al tamaño reducido de la muestra.

La determinación de la DMT se ha considerado ventajosa para fármacos asociados con una gran variabilidad interindividual en materia de exposición farmacodinámica, pero con baja variabilidad intraindividual, fuerte relación exposición-respuesta, estrecha ventana terapéutica y un ensayo bioanalítico validado¹⁶. Sin embargo, la DMT podría también representar una herramienta útil para individualizar la pauta de dosificación y optimizar el tratamiento para fármacos con una ventana terapéutica amplia y coste elevado.

Diversos estudios han descrito una estrecha relación entre los perfiles PK/DK de los AcM utilizados para el tratamiento de tumores sólidos y hematológicos, lo que supone que la determinación de la DMT pudiera ser beneficiosa para estos AcM en la práctica clínica cotidiana. Según el dossier técnico presentado ante la Agencia Europea del Medicamento para tramitar su aprobación, nivolumab posee una amplia variabilidad PK, con un 50% de aclaramiento sistémico¹⁷.

Los estudios publicados sugieren que nivolumab cuenta con un perfil de seguridad aceptable incluso en poblaciones no candidatas según los criterios habituales de inclusión en los ensayos clínicos. La excepción la constituye su uso en receptores de trasplantes de órganos sólidos¹⁸ y trasplantes alogénicos de progenitores hematopoyéticos¹⁹. En situaciones como las de pacientes trasplantados, o ante los problemas clínicos que plantean los tratamientos combinados, o los pacientes que presentan variables no consideradas en los ensayos clínicos pero ampliamente difundidas en el "mundo real", y considerando el coste de los fármacos inmunomoduladores y el hecho de que no siempre están cubiertos por los sistemas sanitarios nacionales o por las aseguradoras, la DMT podría convertirse en una herramienta

Tabla 3. Concentración mínima de nivolumab en estado de equilibrio ($C_{min,ss}$) en distintos estudios con diferentes pautas posológicas

Intervalo de dosificación	Estudio	$C_{min,ss}$ MG µg/ml (%CV)	$C_{min,ss}$ mediana µg/ml (IC: 95%)
3 mg/kg Q2W	Este estudio	62,3 (10,3)	54,9 (47,8-89,9)
	Resumen FDA ⁹	57,0 (35,9)	-
	Zhao <i>et al.</i> 2017 ¹	66,7 (54,5)	67,8 (27,2-155,0)
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	65,7 (51,9)	-
	Ogungbenro <i>et al.</i> 2018 ¹¹	-	59,5 (18,5-150,3)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	33,3 (39,7)	34,3 (15,8-60,9)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	33,4 (39,9)	34,7 (15,6-61,6)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - NA	32,5 (38,3)	32,7 (18,0-57,1)
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - C	62,0 (73,5)	-
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - NA	65,9 (79,3)	-
240 mg Q2W	Zhao <i>et al.</i> 2017 ¹	70,3 (58,4)	71,3 (27,3-172,0)
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	69,5 (54,7)	-
	Ogungbenro <i>et al.</i> 2018 ¹¹	-	60,5 (18,5-153,5)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸	46,7 (43,3)	48,3 (21,8-86,7)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	49,1 (41,9)	51,0 (23,0-89,5)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - NA	35,6 (40,3)	35,6 (19,1-68,1)
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - C	78,3 (71,8)	-
3 mg/kg Q4W	Este estudio	49,2 (13,3)	63,5 (26,3-75,3)
480 mg Q4W	Ratain <i>et al.</i> 2018 ²	47,0*	-
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	55,2 (62,9)	-
3 mg/kg Q5W	Este estudio	36,2 (18,6)	33,2 (19,5-91,4)
3 mg/kg Q6W	Este estudio	23,8 (19,8)	25,6 (13,3-40,7)

*: estimación, no se calculó el % CV; %CV: coeficiente de variación; A: población asiática; C: población china; IC: intervalo de confianza; MG: media geométrica; NA: población no asiática.

esencial^{13,20}. Además de las ventajas de su uso en casos "problemáticos", la incorporación de la DMT de nivolumab a la práctica clínica cotidiana podría ayudar a mantener una concentración plasmática terapéutica con dosis más bajas o menos frecuentes, aportando un beneficio económico sin reducir la eficacia clínica.

El incremento de los costes sanitarios supone una carga evidente para los sistemas de salud de todo el mundo, que tienen el deber de ofrecer tratamientos y cuidados asistenciales de forma eficiente y sostenible¹¹. En un artículo reciente, Ratain y Goldstein refieren que "los inhibidores del punto de control inmunitario han revolucionado el tratamiento de muchas enfermedades malignas, pero existe un creciente número de dudas acerca del coste que supone la prescripción de estos agentes"². Otros autores también se han referido a la "toxicidad financiera" surgida en este contexto²¹. Desde el punto de vista clínico, ¿deberían los AcM inmunomoduladores considerarse terapias dirigidas, para lo cual es necesario mantener una presión de selección permanente (por ejemplo, mediante la activación del sistema inmunitario) a través de un tratamiento continuado? o ¿deberían ser considerados vacunas de las que una primera dosis de carga y alguna dosis de refuerzo posterior podrían ser suficientes para producir una respuesta inmunitaria duradera? No existe aún una respuesta unívoca a estas cuestiones. Al analizar los patrones de respuesta a los AcM anti-PD-1, pueden distinguirse cuatro grupos de pacientes (aunque algunos pacientes podrían clasificarse en más de un grupo). El primer grupo está formado por pacientes que responden rápidamente al fármaco y mantienen una respuesta completa; alrededor del 90% de ellos conservan la respuesta completa tras interrumpir el tratamiento (por problemas de toxicidad o por decisión clínica o personal). Los pacientes del segundo grupo tienen una enfermedad estable de larga duración o muestran una respuesta parcial, requiriendo la administración continuada del agente activo para mantener la respuesta. En el tercer grupo se incluyen los pacientes que muestran progresión del tumor, lo que hace que se cambie de tratamiento, como sucede en cualquier tratamiento oncológico. Por último, el cuarto grupo lo componen pacientes que experimentan una aceleración de la progresión de su enfermedad como consecuencia del tratamiento.

En cuanto al primer grupo, Khushalani *et al.*²² recomiendan la interrupción de la administración de anti-PD-1 en pacientes con respuesta completa que han recibido al menos seis meses de tratamiento. En el segundo grupo, los resultados preliminares del ensayo CheckMate-153 en CPNM, que evalúa la duración del tratamiento con nivolumab en pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable, sugieren que podría ser perjudicial interrumpir la administración de nivolumab tras un año de tratamiento debido a una tasa de supervivencia libre de enfermedad a un año significativamente más baja (40% *versus* 65%, *hazard ratio* 0,42; intervalo de confianza del 95%, 0,25-0,71) y a una tendencia no estadísticamente significativa hacia una supervivencia global a un año más baja (81% *versus* 88%) en comparación con mantener el tratamiento hasta que la enfermedad vuelva a progresar²³.

Bibliografía

- Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, *et al.* Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(8):2002-8.
- Ratain MJ, Goldstein DA. Time is money: Optimizing the scheduling of nivolumab. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3074-6. DOI: 10.1200/JCO.18.00045
- Long GV, Tsykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, *et al.* Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(11):2208-13.
- Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017;44(2):136-40.
- Garrido MJ, Berraondo P, Trocóniz IF. Commentary on pharmacometrics for immunotherapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):8-10.
- Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):58-66.
- Zhang J, Cai J, Bello A, Roy A, Sheng J. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in Chinese patients with previously treated advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1415-24.
- Osawa M, Hasegawa M, Bello A, Roy A, Hruska M. Population pharmacokinetics analysis of nivolumab in Asian and non-Asian patients with gastric and gastroesophageal junction cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):705-15.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology BLA Review. Opdivo (nivolumab) 2014 [consultado 22/01/2020]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000ClinPharmR.pdf
- Hukmans D, Basak E, van Dijk T, Mercieca D, Schreurs M, Wijkhuijs A, *et al.* A prospective cohort study on the pharmacokinetics of nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2019(1):7:192.
- Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):582-90.

En lo relativo al cuarto grupo, es evidente la necesidad de descubrir factores predictivos que permitan evitar un tratamiento claramente perjudicial y contrario a los intereses del paciente²⁴.

Las implicaciones farmacoeconómicas de una pauta limitada, aunque efectiva, de un inhibidor del receptor PD-1 en casos de melanoma y otros tumores son de gran calado y van mucho más allá del posible ahorro de costes y de una administración más sencilla. En una enfermedad en la que la cura se ha convertido en una realidad para un gran número de pacientes con enfermedad avanzada, la posibilidad de que los pacientes puedan retomar sus actividades laborales debe tenerse en consideración²².

El reducido tamaño de la muestra, la falta de análisis de correlaciones clínicas (eficacia y toxicidad) y el hecho de que se trate de un análisis observacional no aleatorizado constituyen las principales limitaciones de este estudio. Antes de establecer un cambio de paradigma, es preciso confirmar los datos obtenidos con estudios que incluyan series de pacientes más numerosas y que correlacionen sus hallazgos con resultados clínicos. Los nuevos estudios deberán asimismo centrarse en la optimización de la dosificación de AcM inhibidores de las vías inmunitarias y definir el papel de la DMT y los biomarcadores en el tratamiento, no solo por motivos financieros, sino por cuestiones relativas a la calidad de vida y el manejo clínico de los pacientes.

En cualquier caso, este estudio sí confirma las sospechas anteriores sobre la posibilidad de mejorar la dosificación de nivolumab mediante la exploración de nuevos escenarios y la personalización del tratamiento.

Financiación

El proyecto se ha financiado en parte mediante contribución de la Fundación TEDECA (www.fundaciontedeca.org).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Nivolumab es uno de los agentes de mayor relevancia en la oncología actual. Aunque su ficha técnica contiene pautas de dosificación bien definidas, una revisión de la literatura desvela la existencia de muchas cuestiones aún sin resolver en materia de posología.

En este trabajo, las concentraciones plasmáticas de nivolumab en pacientes tratados con una pauta de dosificación estándar (3 mg/kg cada dos semanas) no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las concentraciones en pacientes que recibían la dosis cada cuatro semanas. Al tratarse de datos preliminares, se requiere la realización de estudios a mayor escala para confirmar los resultados obtenidos.

12. De Greef R, Elassaiss-Schaap J, Chatterjee M, Turner DC, Ahamadi M, Forman M, et al. Pembrolizumab: role of modeling and simulation in bringing a novel immunotherapy to patients with melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2017;6(1):5-7.
13. Pastel-Vinay S, Aspeslagh S, Lanoy E, Robert C, Soria JC, Marabelle A. Challenges of phase 1 clinical trials evaluating immune checkpoint-targeted antibodies. *Ann Oncol*. 2016;27(2):214-24.
14. Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer*. 2017;5:43.
15. Basak EA, Koolen SLW, Hurkmans DP, Schreurs MWJ, Bins S, Oomen de Hoop E, et al. Correlation between nivolumab exposure and treatment outcomes in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer*. 2019;109:12-20.
16. Centanni M, Moes D, Trocóniz J, Ciccolini J, van Hasselt J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet*. 2019;58(7):835-57.
17. Puzkiel A, Noé G, Boudou-Rouquette P, Cossec CL, Arrondeau J, Giraud JS, et al. Development and validation of an ELISA method for the quantification of nivolumab in plasma from non-small-cell lung cancer patients. *J Pharm Biomed Anal*. 2017;139:30-6.
18. Gormley NJ, Pazdur R. Immunotherapy combinations in multiple myeloma- known unknowns. *N Engl J Med*. 2018(19);379:1791-5.
19. Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother*. 2017;66(5):551-64.
20. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer*. 2017;123(11):1904-11.
21. Renner A, Burotto M, Rojas C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy? *J Glob Oncol* 2019 Jul;5:1-5. DOI: 10.1200/JGO.19.00142.
22. Khushalani NI. Duration of anti-programmed death-1 therapy in advanced melanoma: how much of a good thing is enough? *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1649-53.
23. Salati M, Baldessari C, Cerbelli B, Botticelli A. Nivolumab in pretreated non-small cell lung cancer: continuing the immunolotion. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S91-4.
24. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4242-50.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study

Estudio piloto de monitorización terapéutica de nivolumab en la práctica clínica habitual

Manuel Sureda, Juan José Mata, Ana Catalán, Vanesa Escudero, Elena Martínez-Navarro, Joseba Rebollo

Plataforma de Oncología, Hospital Quironsalud Torrevieja, Torrevieja (Alicante), Spain.

Author of correspondence

Manuel Sureda González
Plataforma de Oncología,
Hospital Quironsalud Torrevieja.
03184 Torrevieja (Alicante), Spain.

Email:
manuel.sureda@quironsalud.es

Received 11 September 2019;

Accepted 29 January 2020.

DOI: 10.7399/fh.11319

How to cite this paper

- Sureda M, Mata JJ, Catalán A, Escudero V, Martínez-Navarro E, Rebollo J. Therapeutic drug monitoring of nivolumab in routine clinical practice. A pilot study. *Farm Hosp.* 2020;44(3):81-6.

Abstract

Objective: A review of the literature about the anti-programmed death 1 monoclonal antibody nivolumab permits to verify the existence of several issues still unresolved about their dosing schedule. The aim of the present work was to explore possibilities of nivolumab treatment personalization through therapeutic drug monitoring, in order to improve their effectiveness and efficiency.

Method: Observational, prospective study carried out from May 2017 through June 2019 in patients with different tumor diagnoses treated with nivolumab. Blood samples were obtained in the routine clinical practice, once nivolumab steady state was reached. Serum nivolumab levels were determined by means of quantitative ELISA. The standard schedule of 3 mg/kg every two weeks (Q2W) was modified in some patients due to different circumstances, and resulting serum concentrations were compared with those from the non-modified patients and the published data.

Results: Blood samples from 19 patients in treatment with nivolumab were analyzed. A total of 39 samples of nivolumab were analyzed between 6th and 27th cycles. The standard schedule of 3 mg/kg every two weeks was modified in 12/19 (60%) patients, with intervals of 3, 4, 5, 6 or 7 weeks, once the steady state was reached. No statistically significant differences were detected when comparing every two weeks and every four week intervals. When the intervals were six or seven weeks, mean

Resumen

Objetivo: Una revisión de la literatura sobre nivolumab permite verificar la existencia de diversos aspectos sin resolver sobre su intervalo de dosificación. El objetivo del presente estudio ha sido explorar las posibilidades de personalización del tratamiento con nivolumab mediante la monitorización terapéutica de sus concentraciones séricas para mejorar su efectividad y eficiencia.

Método: Estudio observacional, prospectivo, realizado entre mayo de 2017 y junio de 2019 en pacientes tratados con nivolumab que estaban diagnosticados de diferentes tumores. Se obtuvieron muestras de sangre en la práctica clínica habitual, una vez alcanzado el estado de equilibrio de nivolumab. Las concentraciones séricas de nivolumab fueron determinadas mediante ELISA cuantitativo. La pauta posológica habitual de 3 mg/kg cada dos semanas tuvo que ser modificada en algunos pacientes debido a diferentes circunstancias, y las concentraciones séricas resultantes se compararon con las correspondientes a los pacientes en los que no se modificó y con datos publicados.

Resultados: Se analizaron muestras de 19 pacientes que recibieron inicialmente 3 mg/kg de nivolumab cada dos semanas. Se analizó un total de 39 muestras, entre los ciclos 6 y 27. La pauta habitual se modificó, una vez alcanzado el estado de equilibrio, en 12/19 (60%) pacientes, en los que se amplió el intervalo a 3, 4, 5, 6 o 7 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar la

KEYWORDS

Cancer immunotherapy; Nivolumab; Pharmacokinetics; Monoclonal antibodies; Therapeutic drug monitoring; Personalized medicine.

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia; Nivolumab; Farmacocinética; Anticuerpos monoclonales; Monitorización terapéutica; Medicina personalizada.



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.

plasma concentration showed a statistically significant difference compared with every two weeks.

Conclusions: Current data contribute to confirm former suspects about the possibilities of exploring new scenarios to improve and personalize nivolumab dosage. Additional studies to confirm it in bigger series and correlate it with clinical results, and to better define the role of therapeutic drug monitoring in the treatment, are warranted, not only by financial concerns but also for improving quality of life of patients and clinical management aspects.

Introduction

Programmed death 1/programmed death ligand 1 (PD-1/PD-L1) axis is the best known checkpoint of the immune system. Several monoclonal antibodies (mAbs) that block it have been developed in recent years, with the aim of enhancing immune system activity as immunotherapy against different tumors. Nivolumab, pembrolizumab and cemiplimab (anti-PD-1), and atezolizumab, durvalumab and avelumab (anti-PD-L1) have been approved by the regulatory agencies based on the positive results of different clinical trials, both in tumors classically classified as responders to immunotherapy and non-responders, and in metastatic and adjuvant setting¹. The possibilities of combination with other antitumoral agents, in addition to clinical trials currently underway in new indications, permit to foresee a promising landscape in this therapeutic field.

Cancer immunotherapy first acts via the immune system, producing responses that may differ from those classically observed with chemo or radiotherapy^{2,3}. Anticheckpoint mAbs act predisposing the tumor cells to the action of effector cells of the immune system. Nivolumab is a human IgG4 mAb that binds with high affinity and specificity to PD-1 and blocks its interaction with PD-L1 and PD-L2, its natural ligands. The constant region of the heavy chain of nivolumab is a human IgG4 that contains an engineered hinge region mutation [S228P]⁴. This mutation has been designed to prevent exchange of Fab' with endogenous IgG4, retaining the low affinity for activating Fc receptors characteristic of wild-type IgG4 antibodies and the minimized cellular and complement-mediated cytolytic functions⁵.

The pharmacokinetics (PK) of nivolumab has been characterized previously in non-small cell lung cancer (NSCLC), renal cell carcinoma (RCC), and melanoma, using a population PK analysis⁶. Nivolumab PK was described by a linear two-compartment model with zero-order IV infusion and first-order elimination. A full covariate model was developed to assess covariate effects on PK parameters. The final model included the effects of baseline performance status (PS), body weight (BW), estimated glomerular filtration rate and sex and race on clearance (CL), and effects of baseline BW and sex on volume of central compartment. BW, PS and serum albumin were the most significant parameters affecting nivolumab CL and exposure, although the effect of albumin can be at least partially represented by the effect of PS⁶. Following IV administration, nivolumab undergoes a biphasic elimination consisting of a rapid distribution phase with a terminal half-life $t_{1/2}(\alpha)$ of 32.5 hours and a slow elimination phase with a $t_{1/2}(\beta)$ of 25 days at steady state⁶. In the final model, nivolumab CL decreases over time, with a mean maximal reduction from baseline values close to 25%. No significant effect of race on CL was detected (Chinese, Asian non-Chinese, non-Asian)^{6,8}, with conflicting results regarding tumor type⁸.

Fixed dose schemes, regardless of BW, have been recently accepted by the regulatory agencies. Some researchers have elucidated that mean steady state serum concentrations of nivolumab at flat-doses of 240 mg every 2 weeks (Q2W) or 480 mg every 4 weeks (Q4W) are very similar to those observed with the standard dosage of 3 mg/kg Q2W used in pivotal studies^{1,3}. These steady-state concentrations were commonly reached by at 6th dose (12 weeks)^{1,6,9}. The long half-life of nivolumab and its mechanism of action suggest that different schemes than currently approved ones can be explored. Another factor to be considered in favor of the previous rationale is the absence of proven and consistent correlation between exposure and response or toxicity at clinically tested doses, but in this case data are not

administración cada dos semanas y cada cuatro semanas. Cuando los intervalos fueron de seis o siete semanas, la concentración sérica media mostró una diferencia estadísticamente significativa en comparación con la administración cada dos semanas.

Conclusiones: La información recogida parece confirmar la necesidad de explorar nuevos escenarios para personalizar la dosificación de nivolumab. Se necesitan estudios adicionales en series de mayor tamaño para confirmar esta información, correlacionarla con los resultados clínicos y definir mejor el papel de la monitorización terapéutica, no solo por motivos económicos, sino también para mejorar la calidad de vida de los pacientes y facilitar la administración clínica del tratamiento.

uniform, mainly in the exposure and response relationship^{8,10}. Variations in both exposure and individual response may allow further treatment optimization in individual patients and address the significant healthcare costs associated with nivolumab use¹¹. Therapeutic drug monitoring (TDM) and pharmacodynamic biomarkers can contribute to individualize and optimize nivolumab dosage.

The aim of the present work was to explore possibilities of nivolumab treatment personalization through therapeutic drug monitoring, in order to improve their effectiveness and efficiency.

Methods

Observational, prospective study carried out from May 2017 through June 2019 in patients with different tumor diagnoses treated with nivolumab.

Patients initially received nivolumab at the standard dosage of 3 mg/kg Q2W. In some of them, once completed the first six doses (once nivolumab steady state was reached), the standard schedule suffered alterations due to different circumstances and their concentrations were analyzed and compared with those of the patients receiving the standard one. Considering that geometric mean (GM) of trough serum concentrations of nivolumab at steady state ($C_{min,ss}$) with this standard schedule was 57 µg/mL, as described in Food and Drug Administration summary basis of approval⁹, this one was the target level used as a reference in the present work.

Blood samples were obtained by venipuncture in outpatient facility before next administration of the drug, processed and analyzed. Serum samples were obtained by centrifugation for 10 minutes at 3,000 rpm, and then were stored at -80 °C. A quantitative ELISA kit capable of detecting ≥ 0.3 µg/mL of free nivolumab in serum (Shikari® Q-Nivo, Matriks Biotek, Ankara, Turkey) was used for the determination following the manufacturer's instructions. Results were read using an ELISA reader 679ELX800 (BioTek Instruments, Inc. Winooski, VT, USA) at an optical density of 450 nm, corrected at 650 nm within 30 minutes after pipetting the Stop Solution.

Results are expressed as the GM and % coefficient of variation (CV) of the total values obtained in each group of determinations according to the interval of administration. Analysis of variance and Levene's test for homogeneity of variance were performed using SPSS Statistics 20.0 for Windows software (IBM, Armonk, NY, USA). Statistical significance was fixed at $p < 0.05$ and *post hoc* testing of the multiple comparisons was performed by the Scheffé or Dunnet tests.

Study protocol obtained the approval of the Committee of Ethics and Clinical Trials of the Hospital Quironsalud Torre vieja (act ref 1/2019). All patients included signed the corresponding informed consent.

Results

During the study period, the pharmacokinetic profile of nivolumab in 19 patients with solid tumors who received 3 mg/kg Q2W was analyzed. Eligible patients had predominantly NSCLC but also other diagnoses as shown in table 1.

A total of 39 samples of nivolumab were analyzed between 6th and 27th cycles in the above referred patients (mean per patient \pm SD: 2.05 ± 1.54). The standard schedule of 3 mg/kg Q2W was modified in 12/19 (60%) patients due to different circumstances: four due to toxic ma-

nifestations (one for fever, asthenia, bronchitis and mouth dryness; one for colitis; one for nephritis and one for asthenia, thrombocytopenia, anaemia and constipation) and eight due to financial toxicity, with intervals of 3, 4, 5, 6 or 7 weeks, once the steady state was reached.

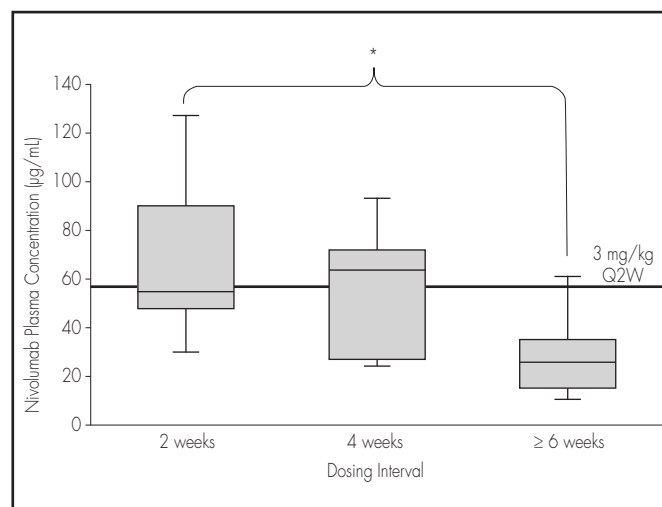
Nivolumab serum concentrations after reaching the steady state (6th cycle or later), expressed as GM (%CV), were 62.3 (10.3) µg/mL after administration at a Q2W interval ($n = 13$), 49.2 (13.3) µg/mL after a Q4W interval ($n = 12$), and 36.2 (18.6) µg/mL after a Q5W interval ($n = 5$). No statistically significant differences were detected when comparing Q2W and Q4W intervals ($p = 0.861$). Patients with Q3W and Q5W intervals were not considered for analysis due to the low amount of samples determined. When intervals were six or seven weeks, mean plasma concentration was 23.8 (19.8) µg/mL ($n = 7$), with a statistically significant difference compared with Q2W ($p = 0.047$) (Table 2 and Figure 1).

Discussion

The classic paradigm of pharmacological development in Oncology has been linked to the determination of the maximum tolerated dose (MTD), assuming a direct dose-response relationship in the context of drugs with narrow therapeutic index, that acted directly on the malignant cells and could provoke severe toxicities when affecting healthy tissues due its relative absence of selectivity. Contrary to this paradigm, an approach based on MTD does not always produce better clinical results in the case of new targeted therapies, since its efficacy is often consistent at pharmacologically active doses below MTD¹².

Nivolumab and pembrolizumab are the best characterized anti-checkpoint mAbs, due to the amount of data available from preclinical and clinical experience. Fessas *et al.*⁴, after an exhaustive comparative analysis, concluded that both drugs could be interchangeable and that the differences in the results of clinical trials were more likely

Figure 1. Nivolumab (3 mg/kg) $C_{\min,ss}$ concentration (µg/mL) according to dosing interval. Boxes represent the median and interquartile ranges for the different groups. *: statistically significant differences vs 2 weeks ($p < 0.05$); line (inside the box): median nivolumab concentration; solid line "3 mg/kg Q2W": nivolumab serum concentration after administration of 3 mg/kg every two weeks (57 µg/mL), used as target level in the present work.



independent of drugs than dependent on them. The combined results of nivolumab and pembrolizumab indicated that the strategies of initial development followed by both companies resulted in very strong translational predictions and the analyses of plasma concentration obtained from almost 2000 treated patients demonstrated similar PK properties of both⁵, paving the way for using the data obtained with one of them as a support to improve the use of the other. The respective data sheets present defined posology schemes, but the literature shows many issues not yet resolved on dosing.

In those cases in which MTD has not been determined, or a saturation phenomenon has been observed in PK and pharmacodynamics (PD) parameters, a dose recommendation based on PK/PD should be favored, potentially in the form of a fixed dose¹³. The PK characteristics of nivolumab and pembrolizumab have been defined quite accurately. Fixed dose schemes for both, not dependent on BW, have been proposed and accepted by the regulatory agencies. When evaluating opportunities to improve conditions of use, for patients and for the health coverage providers, it was found that the fixed dose reduced the management in pharmacy, the preparation time, optimized the use of vials without waste of drug and optimized also the patient's time in the hospital, improving its quality of life^{1,14}.

However, and recognizing the undoubted benefits of the fixed dose, several questions remain to be resolved. For example, in the case of pembrolizumab a fixed dose of 200 mg Q3W was postulated when it has been proved that a fixed dose of 154 mg every Q3W gave an exposure of AUC in stationary state almost identical to the labeled of 2 mg/kg Q3W.

Table 1. Patient and tumor characteristics ($n = 19$)

Gender	Male	10
	Female	9
Age (mean \pm SD) years		66.1 \pm 13.0
Diagnostic	Non-small cell lung cancer	9
	Urothelial carcinoma	2
	Melanoma	2
	Gastric carcinoma	1
	Breast cancer	1
	Renal cell carcinoma	1
	Prostate cancer	1
	Colorectal cancer	1
	Glioblastoma	1

SD: standard deviation.

Table 2. $C_{\min,ss}$ (µg/ml) of nivolumab administered at 3 mg/kg, according to dosing interval

Dosing interval	2 weeks ($n = 13$)	3 weeks ($n = 2$)	4 weeks ($n = 12$)	5 weeks ($n = 5$)	6-7 weeks ($n = 7$)
Nivolumab $C_{\min,ss}$ µg/mL	62.3	55.0	49.2	36.2	23.8
GM (%CV)	(10.3)	(1.2)	(13.3)	(18.6)	(19.8)
Statistic signification (vs 2 weeks) [#]	-	-	NS ($p > 0.05$)#	-	$p = 0.047^*$

%CV: coefficient of variation; *: statistically significant differences vs 2 weeks ($p < 0.05$); GM: geometric mean; NS, #: no statistically significant differences vs 2 weeks ($p > 0.05$).

The adaptation to 154 mg would mean a drug reduction greater than 20% of the labeled, without affecting response rates¹⁴.

In the present work preliminary data of serum levels of nivolumab obtained from patients in whom a conventional administration scheme of 3 mg/kg Q2W was altered due to various circumstances are presented. No statistically significant changes in nivolumab $C_{min,ss}$ at dosing interval of four weeks was observed, once steady state was achieved. Mean serum concentrations determined in this interval (49.2 [13.3] µg/mL for Q4W) were close to those described by Long *et al.* that compared nivolumab PK exposure for the 480 mg Q4W schedule simulated in 3,817 patients across multiple tumor types with those for the 3 mg/kg Q2W and 240 mg Q2W schedules³ or in other recently published series^{1,2,15} as shown comparatively in table 3. Most of the patients included were diagnosed of NSCLC and the CV observed has been low in comparison with those reported in previous works in the same context, probably due to the limited size of the analyzed sample.

TDM has been considered advantageous for drugs that have a large interindividual variability in exposure with relatively low intraindividual variation, significant exposure-response relationship, a narrow therapeutic window and availability of a validated bioanalytical assay⁶. Nevertheless TDM could also represent a useful tool in order to individualize dosing and optimize the treatment for those drugs with a wide therapeutic window and high cost.

Different studies have reported PK/PD relationships in mAbs used in the treatment of solid and hematological tumors, suggesting the benefit of TDM in these treatments in routine clinical practice. Nivolumab shows a wide interindividual variability in PK, with a value of 50% in systemic CL, according to the dossier of approval submitted to the European Medicines Agency¹⁷.

The available studies suggest that nivolumab has an acceptable safety profile even in non-candidate populations according to common clinical trial criteria, with the exception of the use in recipients of transplantation of solid organs¹⁸ and allogeneic transplantation of hematopoietic progenitors¹⁹. In cases such as transplants, clinical problems found in combination treatments or those raised by patients with variables not considered in clinical trials but widely spread in the "real world" and considering the cost of immunomodulatory drugs and the problem of reimbursement by health systems or insurance companies, TDM could become an essential tool^{13,20}. In addition to the "problematic" cases, incorporation of the TDM of nivolumab in routine clinical practice could help to maintain a therapeutic serum concentration with lower or less frequent doses, adding a financial benefit, without decreasing clinical efficacy.

Increasing costs inevitably put added pressure on health systems around the world to provide treatment and care in an efficient and sustainable way¹¹. Ratain and Goldstein referred in a recent paper that "the checkpoint inhibitors have revolutionized the treatment of many malignant

Table 3. Nivolumab minimum concentration in steady state ($C_{min,ss}$) in different studies and schedules

Dosing interval	Study	$C_{min,ss}$ GM µg/mL (%CV)	$C_{min,ss}$ median µg/mL (95% CI)
3 mg/kg Q2W	Present study	62.3 (10.3)	54.9 (47.8-89.9)
	FDA summary ⁹	57.0 (35.9)	-
	Zhao <i>et al.</i> 2017 ¹	66.7 (54.5)	67.8 (27.2-155.0)
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	65.7 (51.9)	-
	Ogungbenro <i>et al.</i> 2018 ¹¹	-	59.5 (18.5-150.3)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	33.3 (39.7)	34.3 (15.8-60.9)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	33.4 (39.9)	34.7 (15.6-61.6)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - NA	32.5 (38.3)	32.7 (18.0-57.1)
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - C	62.0 (73.5)	-
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - NA	65.9 (79.3)	-
240 mg Q2W	Zhao <i>et al.</i> 2017 ¹	70.3 (58.4)	71.3 (27.3-172.0)
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	69.5 (54.7)	-
	Ogungbenro <i>et al.</i> 2018 ¹¹	-	60.5 (18.5-153.5)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸	46.7 (43.3)	48.3 (21.8-86.7)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - A	49.1 (41.9)	51.0 (23.0-89.5)
	Osawa <i>et al.</i> 2019 ⁸ - NA	35.6 (40.3)	35.6 (19.1-68.1)
	Zhang <i>et al.</i> 2019 ⁷ - C	78.3 (71.8)	-
3 mg/kg Q4W	Present study	49.2 (13.3)	63.5 (26.3-75.3)
480 mg Q4W	Ratain and Goldstein 2018 ²	47.0*	-
	Long <i>et al.</i> 2018 ³	55.2 (62.9)	-
3 mg/kg Q5W	Present study	36.2 (18.6)	33.2 (19.5-91.4)
3 mg/kg Q6W	Present study	23.8 (19.8)	25.6 (13.3-40.7)

%CV: coefficient of variation; *: estimation, no %CV was calculated; 95% CI: confidence interval; A: asian population; C: chinese population; FDA: Food and Drug Administration; GM: geometric mean; NA: non-asian population.

diseases, but there are increasing concerns regarding the cost of prescribing these agents²². Other authors have also referred to the “financial toxicity” caused in this context²¹. From a clinical point of view, should immunomodulatory mAbs be considered targeted therapies, for which it is important to maintain a permanent selection pressure (eg. activation of the immune system) by continuous treatment? Or should they be considered vaccines for which a first loading-dose of and some booster subsequent doses may be sufficient to trigger a long lasting immune response? There is not a uniform answer. When the patterns of response to anti-PD-1 mAb are analyzed, four groups of patients can be distinguished, without clear characteristics that a priori can permit to predict whether they will fit into one or another. The first group is formed by patients that respond quickly, reaching a complete response (CR) and around 90% maintain the CR after stopping the drug (both for toxicity and clinical or personal decision). Those in the second group show long lasting stable disease (SD) or partial response (PR), requiring continuous administration of the active agent for maintaining the response. In the third group the patients show tumor progression and the treatment is changed, as is usual in other anticancer therapies. Finally, the fourth group is constituted by patients that experience an acceleration of the course of their disease as a consequence of the therapy.

Regarding the first group, Khushalani *et al.*²² recommended the interruption of anti-PD-1 treatment in patients in CR who had received at least six months of treatment. In the case of the second group, the preliminary results of the CheckMate-153 study in NSCLC, evaluating duration of treatment with nivolumab in patients with PR or SD, suggested that it could be detrimental to interrupt the administration of nivolumab after one year of treatment due to a disease-free survival at one year significantly lower (40% vs. 65%, HR 0.42, 95% CI, 0.25-0.71) and a non-statistically significant tendency to a lower 1-year OS (81% vs. 88%) compared to maintaining treatment until progression²³. Regarding the fourth group, the need to find predictive factors in order to avoid treatment clearly detrimental and contrary to the patient's interests is evident²⁴.

The pharmaco-economic implications of a limited but effective schedule of anti-PD-1 in melanoma and other tumors are profound and go far beyond

the costs of the drug and its administration. In a disease where a cure has become a reality for a significant number of patients with advanced disease, efforts to return survivors to the workplace should not be underestimated²².

Limited size, absence of analyses of clinical correlations (efficacy and toxicity) and the observational, non-randomized characteristics constitute the main limitations of this preliminary study. Current data have to be confirmed in bigger series and correlated with clinical results before establishing a shift in paradigm, but in any case it contributes to confirm former suspects about the possibilities of exploring new scenarios to improve and personalize nivolumab dosage. Additional studies on optimization of antichemotherapy dosing and to define the role of TDM and biomarkers in the treatment have to be implemented, not only by financial concerns but also for quality of life and clinical management aspects.

Funding

The Project was partly funded by a contribution from Fundación TEDECA (www.fundaciontedeca.org)

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to scientific literature

Nivolumab is one of the most relevant agents in modern Oncology. Although the data sheet indicates well defined dosage regimens, a review of the literature permits to verify the existence of many issues still unresolved about dosing.

In the present work, preliminary data of nivolumab serum concentrations obtained from patients with standard administration scheme (3 mg/kg every two weeks) showed no statistically significant changes with dosing interval of every four weeks. Further studies are warranted.

Bibliography

- Zhao X, Suryawanshi S, Hruska M, Feng Y, Wang X, Shen J, *et al.* Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors. *Ann Oncol.* 2017;28(8):2002-8.
- Ratain MJ, Goldstein DA. Time is money: Optimizing the scheduling of nivolumab. *J Clin Oncol.* 2018;36(31):3074-6. DOI: 10.1200/JCO.18.00045
- Long GV, Tykodi SS, Schneider JG, Garbe C, Gravis G, Rashford M, *et al.* Assessment of nivolumab exposure and clinical safety of 480 mg every 4 weeks flat-dosing schedule in patients with cancer. *Ann Oncol.* 2018;29(11):2208-13.
- Fessas P, Lee H, Ikemizu S, Janowitz T. A molecular and preclinical comparison of the PD-1-targeted T-cell checkpoint inhibitors nivolumab and pembrolizumab. *Semin Oncol.* 2017;44(2):136-40.
- Garrido MJ, Berraondo P, Trocóniz IF. Commentary on pharmacometrics for immunotherapy. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):8-10.
- Bajaj G, Wang X, Agrawal S, Gupta M, Roy A, Feng Y. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in patients with solid tumors. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):58-66.
- Zhang J, Cai J, Bello A, Roy A, Sheng J. Model-based population pharmacokinetic analysis of nivolumab in Chinese patients with previously treated advanced solid tumors, including non-small cell lung cancer. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1415-24.
- Osawa M, Hasegawa M, Bello A, Roy A, Hruska M. Population pharmacokinetics analysis of nivolumab in Asian and non-Asian patients with gastric and gastroesophageal junction cancers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2019;83(4):705-15.
- Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Pharmacology BLA Review. Opdivo (nivolumab) 2014 [accessed 01/22/2020]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000ClinPharmR.pdf
- Hukmans D, Basak E, van Dijk T, Mercieca D, Schreurs M, Wijkhuijs A, *et al.* A prospective cohort study on the pharmacokinetics of nivolumab in metastatic non-small cell lung cancer, melanoma, and renal cell cancer patients. *J Immunother Cancer.* 2019(1);7:192.
- Ogungbenro K, Patel A, Duncombe R, Nuttall R, Clark J, Lorigan P. Dose rationalization of pembrolizumab and nivolumab using pharmacokinetic modeling and simulation and cost analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(4):582-90.
- De Greef R, Elassaiss-Schaap J, Chatterjee M, Turner DC, Ahamadi M, Forman M, *et al.* Pembrolizumab: role of modeling and simulation in bringing a novel immunotherapy to patients with melanoma. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2017;6(1):5-7.
- Postel-Vinay S, Aspeslagh S, Lanoy E, Robert C, Soria JC, Marabelle A. Challenges of phase 1 clinical trials evaluating immune checkpoint-targeted antibodies. *Ann Oncol.* 2016;27(2):214-24.
- Freshwater T, Kondic A, Ahamadi M, Li CH, de Greef R, de Alwis D, *et al.* Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications. *J Immunother Cancer.* 2017;5:43.
- Basak EA, Koolen SLW, Hurkmans DP, Schreurs MWJ, Bins S, Oomen de Hoop E, *et al.* Correlation between nivolumab exposure and treatment outcome in non-small-cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 2019;109:12-20.
- Centanni M, Moes D, Trocóniz I, Ciccolini J, van Hasselt J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of immune checkpoint inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(7):835-57.
- Puszkiel A, Noé G, Boudou-Rouquette P, Cossec CL, Arrondeau J, Giraud JS, *et al.* Development and validation of an ELISA method for the quantification of nivolumab in plasma from non-small-cell lung cancer patients. *J Pharm Biomed Anal.* 2017;139:30-6.
- Gormley NJ, Pazdur R. Immunotherapy combinations in multiple myeloma- known unknowns. *N Engl J Med.* 2018(19);379:1791-5.
- Balar AV, Weber JS. PD-1 and PD-L1 antibodies in cancer: current status and future directions. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66(5):551-64.
- Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017;123(11):1904-11.

21. Renner A, Buratto M, Rojas C. Immune checkpoint inhibitor dosing: can we go lower without compromising clinical efficacy? *J Glob Oncol* 2019 Jul;5:1-5. DOI: 10.1200/JGO.19.00142.
22. Khushalani NI. Duration of anti-programmed death-1 therapy in advanced melanoma: how much of a good thing is enough? *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1649-53.
23. Salati M, Baldessari C, Cerbelli B, Botticelli A. Nivolumab in pretreated non-small cell lung cancer: continuing the immunolotion. *Transl Lung Cancer Res*. 2018;7(Suppl 2):S91-4.
24. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res*. 2017;23(15):4242-50.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Lorena García-Basas¹, Marina Sánchez-Cuervo¹,
Esther Gómez de Salazar-López de Silanes¹, Cristina Pueyo-López¹,
Claudia Núñez-Torrón-Stock², Pilar Herrera-Puente²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Lorena García Basas
Servicio de Farmacia.
Hospital Ramón y Cajal
Carretera de Colmenar Viejo, km 9-100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
lgbasas@salud.madrid.org

Recibido el 27 de octubre de 2019;
aceptado el 31 de diciembre de 2019.
DOI: 10.7399/fh.11352

Cómo citar este trabajo

García-Basas L, Sánchez-Cuervo M, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Núñez-Torrón-Stock C, Herrera-Puente P. Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. *Farm Hosp*. 2020;44(3):87-91.

Resumen

Objetivo: Medir la adherencia a la profilaxis del fallo secundario del implante (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), de la enfermedad injerto contra receptor (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato) y de las infecciones (posaconazol, voriconazol, valganciclovir) en el paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Comparar la incidencia de complicaciones agudas en función de la adherencia.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018, entre el día 0 y +100 postrasplante. La adherencia a micofenolato, tacrolimus, sirolimus, posaconazol, voriconazol y valganciclovir se evaluó mediante los registros de dispensación del servicio de farmacia, siempre que fuera posible. Se definió como paciente adherente aquel con un porcentaje de adherencia igual o superior al 95%. La evaluación de la adherencia a ciclosporina se realizó mediante medida de los niveles plasmáticos. Se definió como paciente no adherente aquel cuyos niveles plasmáticos de ciclosporina fueran inferiores a 100 ng/ml en alguna medida entre los días 0 y +100, en ausencia de factores asociados que lo justificaran. La asociación entre adherencia

Abstract

Objective: To measure adherence to cyclosporine, tacrolimus and sirolimus prophylaxis against secondary graft failure; cyclosporine, tacrolimus, sirolimus and mycophenolate prophylaxis against graft-versus-host disease; and posaconazole, voriconazole, valganciclovir prophylaxis against infection in patients undergo to transplantation of haematopoietic stem cells; and to analyse the incidence of acute complications based on adherence.

Method: Retrospective observational study of patients who underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation between May 2017 and May 2018. Analyses were carried out between 0 and +100 days post-engraftment. Whenever possible, adherence to mycophenolate, tacrolimus, sirolimus, posaconazole, voriconazole and valganciclovir was evaluated by means of the dispensation records of the Pharmacy Department of our hospital. To be considered adherent, patients should have proved an adherence rate equal to or higher than 95%. Adherence to cyclosporine was determined based on serum levels. Patients were considered to be non-adherent if their cyclosporine serum concentrations dropped below 100 ng/ml at any time between days 0 and +100, in the absence of any specific justifying circumstances. The association between adherence and the inci-

PALABRAS CLAVE

Trasplante de progenitores hematopoyéticos; Adherencia; Resultados en salud; Complicaciones; Enfermedad crónica; Inmunosupresores; Antiinfecciosos; Atención farmacéutica.

KEYWORDS

Haematopoietic stem cell transplantation; Adherence; Clinical outcomes; Complications; Chronic disease; Immunosuppressants; Anti-infective agents; Pharmaceutical care.



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.

de incidencia de complicaciones agudas (fallo secundario del implante, enfermedad injerto contra receptor aguda e infección) se estimó mediante la *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyó a 46 pacientes. Todos comenzaron profilaxis inmunosupresora con ciclosporina; en el 8,7% se cambió a tacrolimus o sirolimus por toxicidad. Todos los pacientes recibieron ciclosporina para la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor. En el 41,3% de los casos también se administró micofenolato. El 82,6% fueron adherentes a la profilaxis del fallo de injerto. En cuanto a la profilaxis de enfermedad injerto contra receptor, resultó adherente el 80,4%. Todos los pacientes resultaron adherentes a la profilaxis infecciosa. La incidencia de enfermedad injerto contra receptor aguda de los pacientes adherentes a la profilaxis fue del 45,9% frente al 55,6% en los no adherentes (*odds ratio* 0,68; intervalo de confianza del 95% 0,157-2,943; $p = 0,718$).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos presentan una aceptable adherencia a la profilaxis de complicaciones agudas, pero existe un considerable porcentaje de pacientes que no toman su tratamiento adecuadamente. La correcta adherencia a los inmunosupresores parece disminuir el riesgo de sufrir enfermedad injerto contra receptor aguda.

Introducción

El paciente crónico complejo presenta una alta dificultad en su manejo al experimentar necesidades cambiantes que obligan a revaloraciones continuas, un estrecho seguimiento y una utilización ordenada de diversos niveles asistenciales¹. Cuando se habla de pacientes crónicos complejos frecuentemente se piensa en edad avanzada, multimorbilidad y patología de largo tiempo de evolución. Sin embargo, existen más perfiles clínicos característicos de complejidad. El paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (paciente TPH-ALO) es un tipo de paciente hematológico de elevada complejidad debido al gran número de fármacos que componen su régimen terapéutico, una evolución que requiere monitorización continua y una alta susceptibilidad de sufrir complicaciones que pueden acabar en hospitalización, como enfermedad de injerto contra receptor (EICR), infecciones o falta de recuperación de valores en hemoperiferia (fallo de injerto).

El farmacéutico forma parte del equipo multidisciplinar implicado en el trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) desde hace varios años, pero su formación y papel específico, así como sus responsabilidades dentro del equipo, no se definieron hasta 2016, cuando el Pharmacy Special Interest Group de la American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) creó el *HCT Clinical Pharmacist Role Description Statement* con el objetivo de clarificar las competencias del farmacéutico especialista en el cuidado multidisciplinar del paciente TPH-ALO². Recientemente la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) ha publicado las primeras recomendaciones europeas³. En ambos documentos se habla del impacto positivo que el farmacéutico puede ejercer sobre la adherencia del paciente a su tratamiento.

Apenas se encuentran estudios en la literatura especializada que evalúen el beneficio que produce la actividad del farmacéutico sobre la adherencia en TPH^{4,5}. En el paciente TPH-ALO, la falta de adherencia o la toma incorrecta de la medicación pueden derivar en serias complicaciones y eventos graves que incluso requieran hospitalización (en ocasiones en unidades de cuidados intensivos)⁶.

Los datos disponibles en Europa son escasos para servir de base en una propuesta de programa de atención farmacéutica en TPH. En este estudio nos planteamos la hipótesis de que la adherencia al tratamiento de los pacientes TPH-ALO puede verse comprometida por su complejidad y condiciona los resultados en salud de la población, estando relacionada con la incidencia de complicaciones y reingresos. Así, se plantea como objetivo principal medir la adherencia a la profilaxis del rechazo, de la EICR y de las infecciones en el paciente TPH-ALO. También se compara la incidencia de complicaciones agudas y tasas de reingreso por este motivo en función de la adherencia.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica y del sistema

de gestión del medicamento del Servicio de Farmacia. Se incluyó a todos los pacientes pertenecientes al Servicio de Hematología sometidos a un TPH-ALO desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018. La evaluación de las variables se realizó entre el día 0 y el día +100, periodo considerado como la fase aguda postrasplante, y en la que el control de la aparición de complicaciones tempranas es fundamental.

Results: The study sample was made up of 46 patients, all of whom were started on immunosuppressive cyclosporine prophylaxis; 8.7% needed to be switched to tacrolimus or sirolimus due to toxicity issues. All the patients received cyclosporine as prophylaxis against graft-versus-host disease. Mycophenolate was also administered in 41.3% of cases. A total of 82.6% patients were found to be adherent to their prophylaxis treatment against graft failure and 80.4% were found to be adherent to prophylaxis against graft-versus-host disease. All patients were adherent to anti-infection prophylaxis. The incidence of acute graft-versus-host disease in prophylaxis-adherent patients was 45.9%, compared with 55.6% for non-adherent patients (*odds ratio* 0.68; confidence interval: 95% 0.157-2.943; $p = 0.718$).

Conclusions: Patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation demonstrated acceptable adherence to prophylaxis against acute complications, although a considerable percentage of patients was found not to take their medication as prescribed. Correct adherence to immunosuppressants seems to reduce the risk of developing acute graft-versus-host disease.

integral de gestión del medicamento del Servicio de Farmacia. Se incluyó a todos los pacientes pertenecientes al Servicio de Hematología sometidos a un TPH-ALO desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018. La evaluación de las variables se realizó entre el día 0 y el día +100, periodo considerado como la fase aguda postrasplante, y en la que el control de la aparición de complicaciones tempranas es fundamental.

Se recogieron edad, sexo, enfermedad de base, fuente de progenitores (médula ósea o sangre periférica), intensidad del acondicionamiento (mieloablatoivo o intensidad reducida), grado de compatibilidad del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA, *human leukocyte antigen*), sexo del donante y tratamiento farmacoterapéutico profiláctico. Se evaluó la profilaxis del fallo de implante con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus; la profilaxis de la EICR con ciclosporina, tacrolimus o sirolimus asociados o no a micofenolato de mofetilo (MMF) y, por último, la profilaxis de infecciones (posaconazol o voriconazol para infecciones fúngicas y valganciclovir para víricas).

La evaluación de la adherencia se realizó mediante los registros de dispensación del Servicio de Farmacia siempre que fue posible. Para ciclosporina, la adherencia se evaluó en función de la medida directa de los niveles plasmáticos de fármaco, puesto que su dispensación para las indicaciones en TPH-ALO se realiza en la oficina de farmacia, en base a su condición de diagnóstico hospitalario.

MMF, sirolimus y tacrolimus se dispensaron en el Servicio de Farmacia, dada su utilización fuera de ficha técnica. Del reducido número de pacientes con sirolimus o tacrolimus, la mayoría lo recogía en su hospital de referencia, lo que obligó a evaluar su adherencia, al igual que con ciclosporina, mediante niveles plasmáticos.

El cálculo de la adherencia según los registros de dispensación se basó en la asunción de que un paciente no puede tomar la medicación que no le es dispensada y de que toma adecuadamente aquella que se le dispensa. Para cada paciente se obtuvieron los registros de dispensación y la cantidad de medicación dispensada en cada fecha durante el periodo de estudio según el programa de pacientes externos Paciwín®, a partir de los cuales se calculó el porcentaje de adherencia.

La adherencia media en el intervalo de dispensación se definió como la proporción de días que un paciente dispone de suficiente medicación para tomar el 100% de las dosis prescritas, y se calculó con la siguiente fórmula (Figura 1):

$$\text{Adherencia MID (\%)} = \frac{\text{N.º de días de medicación dispensados}}{\text{N.º de días entre dispensaciones}} \times 100$$

Figura 1. Ecuación para el cálculo de la adherencia media en el intervalo de dispensación (MID %).

El número de días de medicación dispensados es la suma del número de días para los que se dispensa medicación, desde la primera dispensación hasta la penúltima. El número de días entre dispensaciones es el total de días transcurridos entre la primera y la última dispensación. Se definió como paciente adherente aquel que alcanzó un porcentaje total de adherencia $\geq 95\%$ ^{7,8}.

Para evaluar la adherencia a ciclosporina, tacrolimus y sirolimus con la medida de las concentraciones plasmáticas, se fijaron niveles límite por debajo de los cuales se clasificó al paciente como no adherente, en ausencia de factores asociados que lo justificasen (por ejemplo, interacción farmacológica o falta de absorción) según el protocolo del Servicio de Hematología. Para ciclosporina, cuyo rango de niveles óptimo tras un TPH-ALO es de 150 a 250 ng/ml, se fijó el límite en 100 ng/ml, considerando su corta vida media (6,3-20,4 horas) y que una reducción de 50 ng/ml por debajo del nivel inferior objetivo, en ausencia de otra justificación clínica, se puede considerar una señal alarmante de posibilidad de baja adherencia. Para tacrolimus se fijó en 5 ng/ml y para sirolimus en 6 ng/ml⁹.

La incidencia de complicaciones agudas derivadas del TPH-ALO se estudió en tres aspectos. En primer lugar, el fallo secundario del implante, definido como la pérdida de al menos dos líneas celulares en pacientes que presentan previamente injerto hematopoyético en ausencia de otras complicaciones que lo justifiquen. En segundo lugar, la aparición de EICR aguda (EICRa), definida como aquella que aparece entre los días 0 y +100 posttrasplante y clasificada mediante la utilización de los criterios International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), empleados en la práctica asistencial del centro¹⁰. Por último, se estudiaron los episodios de infección, definida como fiebre mayor de 38 °C o evidencia de infección por cultivo o histología de una o varias localizaciones estériles, incluida la sangre.

Se calculó la tasa de reingreso por dichas complicaciones entre los días 0 y +100 (Figura 2). La tasa de reingreso se definió como el porcentaje de ingresos durante el periodo de estudio después del alta previa del trasplante. Se consideró reingreso a todo ingreso inesperado tras un alta previa en el mismo hospital. Así, el numerador lo constituyó el número de altas de los reingresos en el periodo ≤ 100 días desde la fecha del alta previa. El denominador fue el número de altas de los pacientes en el periodo de cálculo, distinto de *exitus*.

Se comparó la incidencia de complicaciones y tasas de reingreso entre pacientes adherentes y no adherentes.

Para cuantificar la asociación entre la adherencia y la incidencia de complicaciones se calculó una estimación mediante la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Se aplicó el mismo cálculo para cuantificar la asociación entre la adherencia y las tasas de reingreso. Para el procesamiento estadístico se utilizó el programa informático SPSS Statistics® v21.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del centro en junio de 2018.

Resultados

Se incluyó un total de 46 pacientes, el 69,6% ($n = 32$) varones, con edad media $47,7 \pm 12,1$ años. Las variables demográficas y clínicas estudiadas se recogen de forma detallada en la tabla 1, así como todas las combinaciones de fármacos utilizadas para la prevención del fallo de injerto y de la EICR, según los protocolos de acondicionamiento prescritos para cada paciente.

Todos los pacientes comenzaron recibiendo ciclosporina para la prevención del fallo del injerto y de la EICR, pero en cuatro de ellos (8,7%) se cambió a otro inmunosupresor por toxicidad (tres [6,5%] a sirolimus y uno [2,2%] a tacrolimus). El 73,9% ($n = 34$) de los pacientes también recibieron MMF como profilaxis de la EICR, de los cuales el 41,3% ($n = 19$) lo siguió recibiendo al alta.

La profilaxis antiinfecciosa inicial estándar se realizó según protocolo de trasplante con fluconazol, aciclovir y trimetoprim/sulfametoxazol en

todos los casos. Posteriormente, el 41,3% ($n = 19$) de los pacientes recibió como profilaxis secundaria al alta al menos un fármaco de estudio. Se realizó profilaxis antifúngica al alta en el 28,3% ($n = 13$) (61,5% con posaconazol, 30,8% con voriconazol y 7,7% con ambos). En el 21,7% ($n = 10$) de los pacientes se realizó profilaxis antivírica con valganciclovir.

La mediana de tiempo de duración del ingreso para la realización del TPH-ALO fue de $33 \pm 19,4$ días.

Adherencia

El 82,6% ($n = 38$) de los pacientes fue adherente a la profilaxis del fallo del injerto (84,8% a ciclosporina, 100% a sirolimus y 0% a tacrolimus). El 80,4% ($n = 37$) fue adherente a la profilaxis de EICR (84,8% ciclosporina, 100% a sirolimus, 0% a tacrolimus y 84,2% a MMF). Cabe destacar que

Tabla 1. Análisis descriptivo de variables demográficas y clínicas de la muestra

	n (%)
Total	46 (100,0)
Indicación	
Leucemia mieloide aguda	14 (30,4)
Síndrome mielodisplásico	8 (17,4)
Linfoma no Hodgkin	4 (8,7)
Mielofibrosis	3 (6,5)
Leucemia mieloide crónica	2 (4,3)
Leucemia linfoblástica aguda	2 (4,3)
Aplasia medular	2 (4,3)
Linfoma de Hodgkin	2 (4,3)
Mieloma múltiple	2 (4,3)
Otros	7 (15,4)
Origen de progenitores hematopoyéticos	
Sangre periférica	43 (93,5)
Médula ósea	3 (6,5)
Acondicionamiento	
Intensidad reducida	28 (60,9)
Mieloablatoivo	18 (39,1)
Compatibilidad HLA	
Haploidéntico DE	15 (32,6)
HLA idéntico DE	14 (30,4)
HLA idéntico DNE	13 (28,3)
Mismatch DE	2 (4,3)
Mismatch DNE	2 (4,3)
Sexo donante	
Varón	28 (60,9)
Mujer	18 (39,1)
Compatibilidad HLA donante-receptor	
Positivo-Positivo	30 (65,2)
Positivo-Negativo	8 (17,4)
Negativo-Positivo	4 (8,7)
Negativo-Negativo	4 (8,7)
Profilaxis del rechazo	
CsA	27 (58,7)
CsA + ATG	19 (41,3)
Profilaxis de EICR	
CsA + Cy + MMF	20 (43,5)
CsA + MMF	13 (28,3)
CsA + MTX	12 (26,1)
CsA + MTX + MMF	1 (2,2)

ATG: timoglobulina antitumocítica; CsA: ciclosporina; Cy: ciclofosfamida; DE: donante emparentado; DNE: donante no emparentado; EICR: enfermedad de injerto contra receptor; HLA: antígeno de histocompatibilidad; MMF: micofenolato de metilato; MTX: metotrexato. La administración de los fármacos fue oral, siempre que fuera posible, excepto en el caso de ATG, Cy y MTX, cuya administración fue intravenosa.

$$\text{Tasa de reingreso (\%)} = \frac{\text{N.º de altas de reingresos en } \leq 100 \text{ días}}{\text{N.º de altas distinto de } \textit{exitus}} \times 100$$

Figura 2. Ecuación para el cálculo de la tasa de reingreso (%).

el paciente con tacrolimus, así como dos de los pacientes con sirolimus, lo recogieron en su hospital de referencia. El único paciente con sirolimus para el que se contó con registros de dispensación resultó adherente tanto por niveles plasmáticos como por frecuencia de recogida del medicamento. Todos los pacientes resultaron adherentes a la profilaxis infecciosa.

Complicaciones

No se produjo ningún fallo del implante durante el periodo de estudio.

La incidencia global de EICRa fue del 47,8% ($n = 22$). En la tabla 2 se recoge el tipo y gravedad de las reacciones de EICRa documentadas. La incidencia de EICRa en pacientes no adherentes a la profilaxis al alta fue del 55,6% ($n = 5$), frente al 45,9% ($n = 17$) en adherentes, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística (OR = 0,68; IC 95% = 0,157-2,943; $p = 0,718$). La tasa de reingreso por EICRa fue del 18,8%. Todos los reingresos por EICRa se produjeron en pacientes adherentes.

Dado que todos los pacientes experimentaron al menos un episodio de neutropenia febril o infección documentada durante el ingreso del TPH, se recogieron únicamente los episodios que se produjeron tras el alta. El 67,4% ($n = 31$) de los pacientes trasplantados presentó fiebre o infección. Dentro del subgrupo de pacientes que recibió posaconazol, voriconazol o valganciclovir, la incidencia de fiebre o infección documentada alcanzó el 68,4% ($n = 13$). No se pudo comparar la incidencia de aparición de ambos eventos entre adherentes y no adherentes, ya que todos los pacientes se clasificaron como adherentes. La tasa de reingreso por fiebre o infección fue del 75%.

Discusión

Este estudio es el primero en España en evaluar la adherencia de los pacientes sometidos a un TPH-ALO. Los resultados obtenidos sugieren una alta adherencia al tratamiento profiláctico, oscilando entre el 80,4% y el 100,0%. Dichos resultados se encuentran en la misma línea que los estándares de referencia¹¹. Sin embargo, la existencia de un 17,4% y un 19,6% de pacientes no adherentes a la profilaxis del fallo de injerto y de la EICR, respectivamente, pone de manifiesto la complejidad del tratamiento en este grupo de población.

En pacientes crónicos, se considera aceptable un porcentaje de adherencia igual o superior al 80%, si bien esta cifra es discutible y no debería extrapolarse a cualquier situación. Parece lógico pensar que, en enfermedades complejas, el porcentaje de adherencia a la medicación debería ser cercano al 100% para alcanzar resultados en salud óptimos. Los pacientes oncohematológicos son especialmente vulnerables y la falta de adherencia en esta población podría repercutir significativamente sobre su respuesta y supervivencia¹¹.

En el contexto del TPH, Morrison *et al.* revisaron los datos de adherencia publicados hasta el año 2017. Solo cinco estudios (dos en pacientes pediátricos) evaluaban la adherencia al tratamiento oral durante la fase aguda del TPH, con unos porcentajes de cumplimiento que oscilan entre

el 33% y el 94,7%⁵. En otro estudio publicado en 2018 por Lehrer *et al.* se utiliza un cuestionario de ocho ítems para estudiar la adherencia entre el día 60 y el 180 postrasplante, encontrándose escasa adherencia en el 50% de los pacientes¹².

Se ha sugerido que la falta de adherencia a inmunosupresores y al resto de medicación oral podría aumentar el riesgo de desarrollo de EICR, de infección o de recaída de la enfermedad⁵. Sin embargo, no se ha establecido el umbral de adherencia a partir del cual se aumenta el riesgo de desarrollar estos efectos perjudiciales. Gresch *et al.* realizan un análisis secundario de los datos reportados por el estudio PROVIVO, en supervivientes a largo plazo tras un TPH-ALO¹³. Los autores evalúan la relación entre la falta de adherencia y el régimen terapéutico, así como la relación entre la falta de adherencia y el desarrollo de EICR. Este estudio es el primero en establecer una asociación positiva entre la falta de adherencia y la aparición de EICR. La adherencia se evalúa mediante cuestionario y medida de niveles de inmunosupresores en sangre¹⁴.

Los trabajos mencionados anteriormente, al igual que el nuestro, ponen de manifiesto que un porcentaje sustancial de pacientes TPH-ALO presentan problemas de adherencia. Este aspecto parece ser un factor modificable¹⁵ que puede justificar el desarrollo de intervenciones específicas. Chieng *et al.* demuestran que la intervención de un farmacéutico especialista en pacientes ambulatorios postrasplante mediante consultas semanales mejora la adherencia autorreferida¹⁶. Del mismo modo, Corrêa *et al.* determinan que el seguimiento farmacoterapéutico por parte de un farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar del TPH contribuye al mantenimiento de unos niveles adecuados de inmunosupresores en sangre¹⁷. Este efecto positivo de la intervención farmacéutica también se demuestra en otras poblaciones, como el trasplante renal¹⁸.

Ninguno de nuestros pacientes experimentó fallo secundario del implante. No obstante, casi la mitad presentó al menos un episodio de EICRa. La incidencia de EICRa en nuestro estudio es semejante a lo reportado en estudios previos^{19,21}. Pese a no conseguir demostrar la asociación entre la falta de adherencia y el riesgo de aparición de complicaciones, observamos una tendencia a mayor incidencia de EICRa, con una OR de 0,68, entre los pacientes no adherentes al tratamiento inmunosupresor, que debería ser demostrada en futuros estudios prospectivos.

La incidencia de infecciones en pacientes TPH-ALO presenta una gran variabilidad, oscilando entre el 1% y el 65% según estudios realizados en aspergilosis y reactivación de citomegalovirus^{22,25}. En nuestros pacientes, la incidencia de infección tras el alta alcanza el 67,4%, ligeramente superior a los trabajos mencionados.

En 2015 McKenna *et al.* determinaron las causas más frecuentes de reingreso en el periodo agudo postrasplante de pacientes con trasplante autólogo o alogénico. Prácticamente el 40% de los pacientes TPH-ALO reingresa por algún motivo distinto a la recaída de su enfermedad. La causa más frecuente es la fiebre (58%), seguida de la EICR (13,9%)⁶. A pesar de la profilaxis antiinfecciosa recomendada, se detecta variabilidad en el uso, dosis y horario de los antibióticos. Nuestra tasa de reingreso por infección fue del 75% y por EICRa del 18,8%, datos que se aproximan a los reflejados en el estudio anterior.

El carácter retrospectivo de nuestro estudio es una de sus principales limitaciones. También lo es evaluar la adherencia únicamente en términos cuantitativos y mediante un solo método de medida. Referirse a la adherencia como "la cantidad de fármaco que toma un paciente respecto al teórico" no abarca el concepto de adherencia en su totalidad. La Organización Mundial de la Salud define la adherencia como el grado en que la conducta de un paciente, en relación con la toma de medicación, el seguimiento de una dieta o la modificación en los hábitos de vida, se ajusta a las recomendaciones acordadas con el profesional sanitario. Esta definición engloba adherencia cuantitativa y cualitativa, que hace referencia a tomar la dosis correcta, a la hora correcta, sin omisiones y cumpliendo las restricciones alimentarias pertinentes. Por ello, es posible que algún paciente haya sido clasificado como adherente cuando en realidad no lo era. Lo ideal es combinar dos métodos de medida: dos indirectos (registro y autocuestionario) o un método indirecto y uno directo (por ejemplo, niveles de fármaco en sangre). La realización de un futuro estudio prospectivo permitirá salvar este problema y detectar el grado de adherencia en nuestra población de una manera más precisa.

Tabla 2. Tipo y gravedad de enfermedad de injerto contra receptor aguda registrados

	n (%)
Total	22 (100,0)
Tipo	
Cutáneo	6 (27,3)
Digestivo	6 (27,3)
Cutáneo y digestivo	5 (22,7)
Digestivo y hepático	2 (9,1)
Cutáneo y hepático	1 (4,5)
Cutáneo, digestivo y hepático	1 (4,5)
Hepático	1 (4,5)
Gravedad	
Grado I	9 (40,9)
Grado II	7 (31,8)
Grado III	4 (18,2)
Grado IV	2 (9,1)

Como principal fortaleza del estudio, cabe destacar que son los primeros datos disponibles en población española en materia de adherencia en TPH-ALO, con un tamaño de muestra aceptable, considerando que en los estudios publicados oscilan entre 6 y 138 pacientes⁵. Además, este estudio fue diseñado y realizado de manera conjunta por los Servicios de Farmacia y Hematología con el fin de establecer un punto de partida para el desarrollo de un programa de atención farmacéutica integral a pacientes TPH-ALO. Dicho programa incluiría no solo la integración del farmacéutico en el equipo, ya implantada desde noviembre de 2017 en nuestro centro, sino también las actividades de conciliación farmacológica al ingreso y al alta, el seguimiento de la adherencia y educación sanitaria, tal y como se indica en las últimas recomendaciones de la EBMT³. Esta medida nos orientará a mejorar la adherencia de los pacientes y con ello los resultados en salud.

En conclusión, la adherencia a la profilaxis de complicaciones agudas en TPH-ALO es superior al 80%, pero todavía existe un considerable porcentaje de pacientes que no toman su tratamiento correctamente. Se observa la tendencia a una mayor incidencia de EICRa entre los pacientes no adherentes al tratamiento profiláctico. Es necesario completar la integración clínica del farmacéutico en el TPH-ALO para mejorar el conocimiento de los pacientes acerca de su tratamiento, optimizar la adherencia terapéutica y, con ello, poder mejorar los resultados en salud de esta población.

Bibliografía

- Guerra-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MÁ. Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement. *Farm Hosp*. 2018;42(5):197-9. DOI: 10.7399/fh.10899
- Clemmons AB, Alexander R, DeGregory K, Kennedy L. The hematopoietic cell transplant pharmacist: roles, responsibilities, and recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):914-22. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803
- Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T; EBMT Working Group. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):62-9. DOI: 10.1038/s41409-019-0538-9
- Ho L, Akada K, Messner H, Kuruvilla J, Wright J, Seki JT. Pharmacist's role in improving medication safety for patients in an allogeneic hematopoietic cell transplant ambulatory clinic. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):110-7. DOI: 10.4212/cjhp.v66i2.1233
- Morrison CF, Martsolf DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):562-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.008
- McKenna DR, Sullivan MR, Hill JM, Lowrey CH, Brown JR, Hickman J, et al. Hospital readmission following transplantation: identifying risk factors and designing preventive measures. *J Community Support Oncol*. 2015;13(9):316-22. DOI: 10.12788/jcs.o168
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI: 10.1056/NEJMra050100
- Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, et al. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):e474-85. DOI: 10.1200/JOP.2016.019729
- Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. Manual de Trasplante Hematopoyético. 5.ª ed. Barcelona: Antares; 2016.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, et al. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855-64.
- Morillo Verdugo R, Ibarra Barrueta O, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFA de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedic Vivactis; 2017.
- Lehrer J, Brissot E, Ruggeri A, Dulery R, Vekhoff A, Battipaglia G, et al. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):231-3. DOI: 10.1056/NEJMra050100
- Kirsch M, Götz A, Halter JP, Schanz U, Stussi G, Dobbels F, et al. Differences in health behaviour between recipients of allogeneic haematopoietic SCT and the general population: a matched control study. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1223-30. DOI: 10.1038/bmt.2014.142
- Gresch B, Kirsch M, Fierz K, Halter JP, Nair G, Denhaerynck K, et al. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):304-6. DOI: 10.1038/bmt.2016.262
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panico J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/fh.10961
- Chieng R, Coutsouvelis J, Poole S, Dooley MJ, Booth D, Wei A. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3491-5. DOI: 10.1007/s00520-013-1938-9
- Correia PM, Zuckermann J, Fischer GB, Castro MS. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(2):683. DOI: 10.18549/Pharm-Pract.2016.02.683
- Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001;15(5):330-6.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
- Gupta A, Punatar S, Gawande J, Mathew L, Bagal B, Kannan S, et al. Risk factors, pattern and clinical outcome of acute graft versus host disease in acute leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplant. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(4):404-12. DOI: 10.1007/s12288-014-0499-5
- Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, et al. Risk factors for acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with umbilical cord blood and matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):134-40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.008
- Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharro A, et al. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1465-72. DOI: 10.1038/bmt.2015.181
- Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):318-27. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x
- Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, et al. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(6):361-70. DOI: 10.1038/bmt.2009.39
- Figgins B, Hammerstrom A, Ariza-Heredia E, Oran B, Milton DR, Yeh J. Characterization of viral infections after antithymocyte globulin-based conditioning in adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1837-43. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.020

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Presentación en formato póster en el 64.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Sevilla, 17 a 19 de octubre de 2019.

Aportación a la literatura científica

En este estudio se muestra que la adherencia de los pacientes sometidos a un trasplante de precursores hematopoyéticos alogénico está comprometida por la complejidad del tratamiento y condiciona los resultados en salud.

Conocer los datos reales en la población es necesario para desarrollar programas integrales de atención farmacéutica que permitan optimizar la terapéutica del paciente trasplantado.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation

Evaluación de la adherencia y de los resultados en salud en trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos

Lorena García-Basas¹, Marina Sánchez-Cuervo¹, Esther Gómez de Salazar-López de Silanes¹, Cristina Pueyo-López¹, Claudia Núñez-Torrón-Stock², Pilar Herrera-Puente²

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ²Haematology and Hemotherapy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Lorena García Basas
 Servicio de Farmacia.
 Hospital Ramón y Cajal
 Carretera de Colmenar Viejo, km 9-100
 28034 Madrid, Spain.

Email:
 lgbasas@salud.madrid.org

Received 27 October 2019;
 Accepted 31 December 2019.
 DOI: 10.7399/fh.11352

How to cite this paper

García-Basas L, Sánchez-Cuervo M, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Núñez-Torrón-Stock C, Herrera-Puente P. Evaluation of adherence and clinical outcomes in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Farm Hosp.* 2020;44(3):87-91.

Abstract

Objective: To measure adherence to cyclosporine, tacrolimus and sirolimus prophylaxis against secondary graft failure; cyclosporine, tacrolimus, sirolimus and mycophenolate prophylaxis against graft-versus-host disease; and posaconazole, voriconazole, valganciclovir prophylaxis against infection in patients undergo to transplantation of haematopoietic stem cells; and to analyse the incidence of acute complications based on adherence.

Method: Retrospective observational study of patients who underwent allogeneic haematopoietic stem cell transplantation between May 2017 and May 2018. Analyses were carried out between 0 and +100 days post-engraftment. Whenever possible, adherence to mycophenolate, tacrolimus, sirolimus, posaconazole, voriconazole and valganciclovir was evaluated by means of the dispensation records of the Pharmacy Department of our hospital. To be considered adherent, patients should have proved an adherence rate equal to or higher than 95%. Adherence to cyclosporine was determined based on serum levels. Patients were considered to be non-adherent if their cyclosporine serum concentrations dropped below 100 ng/ml at any time between days 0 and +100, in the absence of any specific justifying circumstances. The association between adherence and the inci-

Resumen

Objetivo: Medir la adherencia a la profilaxis del fallo secundario del implante (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus), de la enfermedad injerto contra receptor (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, micofenolato) y de las infecciones (posaconazol, voriconazol, valganciclovir) en el paciente sometido a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos. Comparar la incidencia de complicaciones agudas en función de la adherencia.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos desde mayo de 2017 hasta mayo de 2018, entre el día 0 y +100 postrasplante. La adherencia a micofenolato, tacrolimus, sirolimus, posaconazol, voriconazol y valganciclovir se evaluó mediante los registros de dispensación del servicio de farmacia, siempre que fuera posible. Se definió como paciente adherente aquel con un porcentaje de adherencia igual o superior al 95%. La evaluación de la adherencia a ciclosporina se realizó mediante medida de los niveles plasmáticos. Se definió como paciente no adherente aquel cuyos niveles plasmáticos de ciclosporina fueran inferiores a 100 ng/ml en alguna medida entre los días 0 y +100, en ausencia de factores asociados que lo justificaran. La asociación entre adherencia

KEYWORDS

Haematopoietic stem cell transplantation; Adherence; Clinical outcomes; Complications; Chronic disease; Immunosuppressants; Anti-infective agents; Pharmaceutical care.

PALABRAS CLAVE

Trasplante de progenitores hematopoyéticos; Adherencia; Resultados en salud; Complicaciones; Enfermedad crónica; Inmunosupresores; Antiinfecciosos; Atención farmacéutica.



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.

dence of acute complications (secondary graft failure, acute graft-versus-host disease and infection) was determined by means of the odds ratio (confidence interval: 95%).

Results: The study sample was made up by 46 patients, all of whom were started on immunosuppressive cyclosporine prophylaxis; 8.7% needed to be switched to tacrolimus or sirolimus due to toxicity issues. All the patients received cyclosporine as prophylaxis against graft-versus-host disease. Mycophenolate was also administered in 41.3% of cases. A total of 82.6% patients were found to be adherent to their prophylaxis treatment against graft failure and 80.4% were found to be adherent to prophylaxis against graft-versus-host disease. All patients were adherent to anti-infection prophylaxis. The incidence of acute graft-versus-host disease in prophylaxis-adherent patients was 45.9%, compared with 55.6% for non-adherent patients (odds ratio 0.68; confidence interval: 95% 0.157-2.943; $p = 0.718$).

Conclusions: Patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation demonstrated acceptable adherence to prophylaxis against acute complications, although a considerable percentage of patients was found not to take their medication as prescribed. Correct adherence to immunosuppressants seems to reduce the risk of developing acute graft-versus-host disease.

Introduction

The management of complex chronic patients poses a significant challenge. As the needs of such patients change over time, a continuous reassessment and a close monitoring of their condition are essential. To make things even more challenging, these patients are usually required to resort to different levels in the healthcare system¹. The term complex chronic patient is frequently related to the image of an elderly patient with multiple long-standing conditions. However, other kinds of patients also fall into the complex category. Patients who undergo allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (allo HSCT), for example, comprise a group of highly complex haematologic patients given the large amount of drugs included in their therapeutic regimen, the need to continuously monitor their evolution; and their predisposition to complications such as graft-versus-host disease (GvHD), infection, and failure to recover normal peripheral circulation levels (graft failure), which may require hospitalization.

Although pharmacists have for many years now been part of the multidisciplinary team involved in haematopoietic stem cell transplantation (HSCT), their training and specific role, as well as their responsibilities within the team, were only defined in 2016, when the Pharmacy Special Interest Group of the American Society for Blood and Marrow Transplantation (ASBMT) drew up the *HCT Clinical Pharmacist Role Description Statement* in order to specify the duties of the specialist pharmacist in the multidisciplinary care of allo HSCT patients². More recently, the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) published the first European recommendations³. Both documents discuss the positive influence that pharmacists can exert on therapeutic adherence.

There are hardly any studies in the literature that evaluate the positive influence of pharmacists on the therapeutic adherence of HSCT patients^{4,5}. In such patients, lack of adherence or incorrect administration of medication may trigger lead to serious complications and adverse events that could even result in hospital admission (on some occasions in the intensive care unit)⁶.

Data available from Europe are too scarce to serve as a foundation for a pharmaceutical care program for HSCT patients. The present study is based on the hypothesis that therapeutic adherence in allo HSCT patients may be compromised by the complexity of their condition and could influence the clinical outcomes of these patients as adherence tends to be related to the onset of complications and the incidence of readmissions. Thus, the main purpose of this study is to measure the adherence to prophylaxis against graft failure, to prophylaxis against GvHD and to prophylaxis against infections seen in patients undergoing allo HSCT. The study also analyses the incidence of acute complications and the readmission rates based on adherence.

Methods

This is a retrospective observational study conducted in a third-level hospital. The data were obtained from the patients' electronic clinical records

e incidencia de complicaciones agudas (fallo secundario del implante, enfermedad injerto contra receptor aguda e infección) se estimó mediante la *odds ratio* y su intervalo de confianza del 95%.

Resultados: Se incluyó a 46 pacientes. Todos comenzaron profilaxis inmunosupresora con ciclosporina; en el 8,7% se cambió a tacrolimus o sirolimus por toxicidad. Todos los pacientes recibieron ciclosporina para la profilaxis de la enfermedad injerto contra receptor. En el 41,3% de los casos también se administró micofenolato. El 82,6% fueron adherentes a la profilaxis del fallo de injerto. En cuanto a la profilaxis de enfermedad injerto contra receptor, resultó adherente el 80,4%. Todos los pacientes resultaron adherentes a la profilaxis infecciosa. La incidencia de enfermedad injerto contra receptor aguda de los pacientes adherentes a la profilaxis fue del 45,9% frente al 55,6% en los no adherentes (*odds ratio* 0,68; intervalo de confianza del 95% 0,157-2,943; $p = 0,718$).

Conclusiones: Los pacientes sometidos a trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos presentan una aceptable adherencia a la profilaxis de complicaciones agudas, pero existe un considerable porcentaje de pacientes que no toman su tratamiento adecuadamente. La correcta adherencia a los inmunosupresores parece disminuir el riesgo de sufrir enfermedad injerto contra receptor aguda.

and from the Pharmacy Department's medication management system. All adult patients in the Haematology Department undergo to allo HSCT between May 2017 and May 2018 were included in the study. The study variables were evaluated between days 0 and +100 (considered to be the acute post-engraftment phase) where monitoring the occurrence of early complications is crucial.

Data were collected on the patients' age, sex, baseline condition, source of stem cells (bone marrow or peripheral blood), conditioning regimen intensity (myeloablative or reduced intensity), major histocompatibility complex (human leukocyte antigen [HLA]) compatibility, donor's sex, and on the prophylactic drug therapy administered. An assessment was made of adherence to cyclosporine, tacrolimus and sirolimus prophylaxis against graft failure; cyclosporine, tacrolimus and sirolimus (associated or not to mycophenolate mofetil [MMF]) prophylaxis against GvHD; and, lastly, prophylaxis against infections (posaconazole or voriconazole prophylaxis for fungal infections and valganciclovir prophylaxis for viral infections).

Whenever possible, adherence was evaluated using the Pharmacy Department's dispensation records. For cyclosporine, adherence was determined by a direct measurement of the serum concentration of the drug, which is typically dispensed to allo HSCT patients at the Community Pharmacy although the diagnosis of HSCT-related conditions is typically made in the hospital setting.

As they were prescribed off-label, MMF, sirolimus and tacrolimus were dispensed by the hospital Pharmacy Department. Most of the patients on sirolimus or tacrolimus collected the drug at their referral hospital, hence their adherence was evaluated (as was also the case with cyclosporine) from the drugs' serum levels.

The fact that adherence was determined based on the dispensation records followed the premise that patients cannot take medication that is not dispensed to them, but also patients take the medication they have been dispensed in an appropriate manner. Dispensation records and reports on the amounts of medication dispensed at different dates during the study period were processed using the Paciwir[®] outpatient management module, which was used to calculate the subjects' adherence rate.

Mean adherence during the dispensation period (MDP) was defined as the proportion of days a patient had enough medication to take 100% of the doses prescribed. It was calculated with the equation shown in figure 1.

$$\text{Adherence MDP (\%)} = \frac{\text{N of days on which medication was dispensed}}{\text{N of days elapsed between dispensations}} \times 100$$

Figure 1. Equation used to calculate mean adherence during the dispensation period (MDP%).

The dispensation period was composed of the amount of days on which the medication was dispensed, from the first to the previous to the last dispensation day. The number of days between dispensations is the total number of days elapsed between the first and the last dispensation. For a patient to be defined as adherent they had to reach a total adherence rate $\geq 95\%$ ^{7,8}.

To evaluate adherence to cyclosporine, tacrolimus and sirolimus based on serum concentrations, a series of threshold levels were established. Patients had to stay above those levels in order to be classified as adherent, unless there was some reason (according to the Haematology Department) that justified (i.e., drug-to-drug interactions or impaired absorption). For cyclosporine, for which optimal concentration levels following allo HSCT ranged between 150 a 250 ng/mL, the threshold was set at 100 ng/mL, considering the drug's short half-life (6.3-20.4 hours) and that a drop of 50 ng/mL below the target level, in the absence of clinical justification, may be considered an alarming signal of poor adherence. The threshold was set at 5 ng/mL for tacrolimus and at 6 ng/mL for sirolimus⁹.

The incidence of acute complications resulting from allo HSCT was studied in three different contexts. Firstly, secondary graft failure, defined as the loss of at least two cell lines in patients who had achieved haematopoietic engraftment (in the absence of other complications that might have been responsible for such a loss). Secondly, acute GvHD (aGvHD) which, according to the criteria defined by the International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), refers to the appearance of GvHD between days 0 and +100 post-engraftment¹⁰. Lastly, infection, defined as fever above 38 °C or evidence of infection confirmed by a positive culture or histology from one or more sterile sites, including the bloodstream.

The readmission rate due to such complications was calculated for days 0 to +100 (Figure 2). The readmission rate was defined as the percentage of admissions occurring during the study period after discharge of the grafted patients. Any unexpected admission following a previous discharge from the same hospital was considered a readmission. The numerator of the readmission rate was the number of discharges among patients readmitted within ≤ 100 days of their previous discharge. The denominator was the number of patients discharged over the study period, excluding patients who passed away during that time.

A comparison was made between the incidence of complications and the readmission rates of adherent and non-adherent patients.

To quantify the association between adherence and the incidence of complications, an estimation was made using the odds ratio (OR) with a confidence interval of 95% (CI95%). The same calculation was used to quantify the association between adherence and readmission rates. The SPSS Statistics® (v21) package was used for statistical analysis.

The study was evaluated and approved by the Research Ethics' Committee of our hospital in June 2018.

Results

A total of 46 patients were included in the study, 69.6% ($n = 32$) of whom were male. Mean age was 47.7 ± 12.1 years. The demographic and clinical variables analysed are detailed in table 1, along with all the different drug combinations used as prophylaxis against graft failure and against GvHD, depending on the conditioning protocols defined for each patient.

All the patients were started on cyclosporine for prevention of graft failure and GvHD, although four of them (8.7%) were switched to a different immunosuppressant due to toxicity issues: three (6.5%) were switched to sirolimus and one (2.2%) to tacrolimus. A total of 73.9% ($n = 34$) of patients also received MMF as prophylaxis against GvHD, of whom 41.3% ($n = 19$) were still on the drug at discharge.

Initial anti-infection prophylaxis was administered in all cases following a typical post-engraftment protocol based on fluconazole, acyclovir and trimethoprim/ sulfamethoxazole. On discharge, 41.3% ($n = 19$) of patients

received at least one of the studied drugs as secondary prophylaxis. A total of 28.3% of patients ($n = 13$) were administered antifungal prophylaxis on discharge (posaconazole in 61.5% of patients, voriconazole in 30.8% and both drugs in 7.7%). Ten patients (21.7%) received antiviral prophylaxis with valganciclovir.

The mean hospital stay for performing the allo HSCT procedure was 33 ± 19.4 days.

Adherence

Globally, 82.6% ($n = 38$) of patients were adherent to prophylaxis against graft failure, of which 84.8% were adherent to cyclosporine prophylaxis, 100.0% to sirolimus prophylaxis whereas 0% to tacrolimus prophylaxis. Thirty-seven patients (80.4%) were considered adherent to prophylaxis against GvHD (84.8% to cyclosporine prophylaxis, 100% to sirolimus prophylaxis,

Table 1. Descriptive analysis of the demographic and clinical variables of the sample

	n (%)
Total	46 (100.0)
Indication	
Acute myeloid leukemia	14 (30.4)
Myelodysplastic syndrome	8 (17.4)
Non-Hodgkin lymphoma	4 (8.7)
Myelofibrosis	3 (6.5)
Chronic myeloid leukemia	2 (4.3)
Acute lymphoblastic leukemia	2 (4.3)
Acquired medullary aplasia	2 (4.3)
Hodgkin lymphoma	2 (4.3)
Multiple myeloma	2 (4.3)
Others	7 (15.4)
Source of HSCs	
Peripheral blood	43 (93.5)
Bone marrow	3 (6.5)
Conditioning	
Reduced intensity	28 (60.9)
Myeloablative	18 (39.1)
HLA compatibility	
Related haploidentical donors	15 (32.6)
HLA-identical related donors	14 (30.4)
HLA-identical unrelated donors	13 (28.3)
Mismatched related donors	2 (4.3)
Mismatched unrelated donors	2 (4.3)
Donor's sex	
Male	28 (60.9)
Female	18 (39.1)
Donor-receptor HLA compatibility	
Positive-Positive	30 (65.2)
Positive-Negative	8 (17.4)
Negative-Positive	4 (8.7)
Negative-Negative	4 (8.7)
Prophylaxis against rejection	
CsA	27 (58.7)
CsA + ATG	19 (41.3)
GvHD prophylaxis	
CsA + Cy + MMF	20 (43.5)
CsA + MMF	13 (28.3)
CsA + MTX	12 (26.1)
CsA + MTX + MMF	1 (2.2)

ATG: antithymocyte globulin; CsA: cyclosporine A; Cy: cyclophosphamide; GvHD: graft-versus-host disease; HLA: human leukocyte antigen; HSCs: haematopoietic stem cells; MMF: mycophenolate mofetil; MTX: methotrexate. Drugs were administered orally wherever possible, except for ATG, Cy and MTX, which were administered intravenously.

$$\text{Readmission rate (\%)} = \frac{\text{N of discharges following readmissions over } \leq 100 \text{ days}}{\text{N of discharges excluding deaths}} \times 100$$

Figure 2. Equation used to calculate the readmission rate (%).

0% to tacrolimus prophylaxis and 84.2% to MMF prophylaxis). It should be mentioned that the only patient on tacrolimus, as well as two of the patients on sirolimus, collected their drug from their referral hospital, other than ours. The only patient on sirolimus whose dispensation records were available was found to be adherent both on the basis of serum concentrations and the frequency of drug collection from the Pharmacy Department. All patients complied with their anti-infection prophylaxis regimen.

Complications

No graft failure was observed during the study period.

Overall incidence of aGvHD was 47.8% ($n = 22$). Table 2 shows the type and severity of documented aGvHD reactions. The incidence of aGvHD in patients who were not adherent to prophylactic treatment at discharge was 55.6% ($n = 5$), compared with 45.9% ($n = 17$) for adherent patients. This difference, however, was not statistically significant (OR = 0.68; CI95% = 0.157-2.943; $p = 0.718$). The readmission rate due to aGvHD was 18.8%. All aGvHD-related readmissions occurred among adherent patients.

As all patients experienced at least one episode of febrile neutropenia or documented infection while they were admitted for their HSCT, only episodes occurring after discharge were considered. A total of 67.4% ($n = 31$) of transplanted patients presented with fever or infection. In the subgroup of patients receiving posaconazole, voriconazole or valganciclovir, the incidence of fever or documented infection reached 68.4% ($n = 13$). It was not possible to compare the incidence of both events in adherent vs. non-adherent patients as all patients were classified as adherent. The readmission rate due to fever or infection was 75%.

Discussion

This is the first Spanish study to evaluate adherence in patients undergoing allo HSCT. The results obtained suggest high adherence to prophylactic treatment, ranging between 80.4% and 100%. Such results are consistent with those published in the literature¹¹. Nevertheless, the fact that 17.4% and 19.6% of patients were found to be non-adherent to prophylaxis against graft failure or against GvHD, respectively, reflects the complexities involved in treating this patient population.

In chronic patients, an adherence rate equal to or higher than 80% is considered acceptable, although this figure should not be extrapolated to other situations. It would seem reasonable to think that patients with complex conditions would exhibit adherence-to-medication rates nearing 100% in order to optimize their clinical outcomes. Haematologic cancer patients are particularly vulnerable, and lack of adherence in these individuals could have a significant impact on their survival and survival¹¹.

In the context of HSCT, Morrison *et al.* reviewed the adherence data published until 2017. Only five studies (two of them on pediatric patients) evaluated adherence to oral medication during the acute phase of HSCT, with

adherence rates ranging between 33% and 94.7%⁵. In a study published in 2018, Lehrer *et al.* used an 8-item questionnaire to evaluate adherence between 60 and 180 days post-engraftment and found poor adherence levels in 50% of patients¹².

It has been suggested that a lack of adherence to immunosuppressants and other oral drugs could increase the risk of developing GvHD and infection, or suffering a relapse⁵. Nonetheless, no reports exist in the literature that propose an adherence threshold above which the appearance of the above mentioned complications becomes more likely. Gresch *et al.* carried out a secondary analysis of the data reported by the PROVIVO trial, which looks into long-term survival following allo HSCT¹³. These authors investigated the relationship between lack of adherence and therapeutic regimen, as well as the relationship between lack of adherence and development of GvHD. That study is the first one to find a positive association between lack of adherence and the appearance of GvHD. Adherence was evaluated by means of administering a questionnaire and measuring immunosuppressant serum concentrations¹⁴.

The present study, like those mentioned above, shows that a significantly high percentage of allo HSCT patients present with adherence difficulties. However, adherence seems to be a modifiable factor¹⁵ that may justify the delivery of specific interventions. Chieng *et al.* demonstrated that making weekly consultations with a specialist pharmacist available to ambulatory patients improves self-reported adherence¹⁶. Similarly, Corrêa *et al.* found that pharmaceutical care integrated into the multidisciplinary HSCT team contribute to a greater success in attaining the patients' therapeutic targets with regard to the use of immunosuppressant¹⁷. This positive effect of pharmaceutical interventions has also been observed in other populations, such as that of renal transplant patients¹⁸.

None of our patients experienced secondary graft failure. Nonetheless, nearly half of them presented with at least one aGvHD episode. The incidence of aGvHD in our study was similar to that reported by other authors^{19,21}. Although we were unable to demonstrate an association between lack of adherence and the risk of complications, we did observe a trend toward a higher incidence of aGvHD (OR = 0.68) among patients who were non-adherent to their immunosuppressive treatment. This finding ought to be confirmed by future prospective studies.

The incidence of infection in allo HSCT patients is highly variable, ranging from 1 to 65% in different studies on patients with aspergillosis and cytomegalovirus reactivation^{22,25}. In our patients, the incidence of infection following discharge reached 67.4%, which is slightly higher than the rates reported in the above mentioned studies.

In 2015, McKenna *et al.* analysed the most frequent causes of readmission during the acute post-implantation period in patients who underwent autologous or allogeneic transplantation. Nearly 40% of allo HSCT patients were readmitted for reasons other than a relapse of their condition. The most frequent reason was fever (58%) followed by GvHD (13.9%)⁶. Despite the recommendation for anti-infection prophylaxis, wide variability was found in the use, dosage and time of administration of antibiotics. Our infection-related readmission rate was 75%, while our aGvHD-related readmission rate was 18.8%. These figures are consistent with those reported in the previously mentioned study.

The retrospective nature of our study is one of its main limitations. Another one is the fact that adherence was evaluated only in quantitative terms and using one single measurement method. Conceiving adherence as "the amount of medication a patient actually takes as compared with the amount prescribed by their physician" does not capture the whole notion of adherence. The World Health Organization defines adherence as the degree to which the behavior of a patient, as regards taking medication, following a diet or changing their lifestyle, is consistent with the recommendations made by their healthcare provider. This definition comprises both quantitative and qualitative adherence, i.e. taking the right amount of medication at the right time, without missing a dose and observing any relevant dietary restrictions. Accordingly, some patients in the study could have been classified as adherent when in fact they were not. The ideal thing is to combine two measurement methods, either two indirect ones (a registry and self-completed questionnaires) or an indirect method combined with a direct one (for example serum levels of the medication). Conducting a prospective study would help overcome this problem allowing a more accurate determination of adherence in our target population.

Table 2. Type and severity of the acute graft-versus-host disease cases recorded

	n (%)
Total	22 (100.0)
Type	
Cutaneous	6 (27.3)
Digestive	6 (27.3)
Cutaneous and digestive	5 (22.7)
Digestive and hepatic	2 (9.1)
Cutaneous and hepatic	1 (4.5)
Cutaneous, digestive and hepatic	1 (4.5)
Hepatic	1 (4.5)
Severity	
Grade I	9 (40.9)
Grade II	7 (31.8)
Grade III	4 (18.2)
Grade IV	2 (9.1)

One of the main strengths of the study is that it presents the first adherence data available for Spanish patients undergoing allo HSCT, with an acceptably-sized sample considering that the typical sample size in the published studies ranges between 6 and 138 patients⁵. Moreover, the present study was designed and conducted jointly by the Pharmacy and Haematology Departments with a view to establishing a starting point for the development of a comprehensive pharmaceutical care program for allo HSCT patients. Such a program would involve not only the integration of the pharmacist into the multidisciplinary HSCT team, a reality in our hospital since November 2017, but also the reconciliation of medication on admission and at discharge; the monitoring of adherence; and the promotion of healthcare education, as specified in the latest EBMT recommendations³. This initiative will help improve adherence and clinical outcomes.

To conclude, although adherence to prophylaxis against acute complications in patients undergoing allo HSCT is higher than 80%, there is still a considerable proportion of patients who do not take their medication correctly. A trend was observed toward a higher incidence of aGvHD among patients who were non-adherent to their prophylactic regimen. The full integration of a pharmacist into the allo HSCT team would improve the patients' knowledge about their treatment, optimize therapeutic adherence, and enhance clinical outcomes in this patient population.

Bibliography

- Guerra-Prado M, Olmo-Revuelto MA, Catalá-Pindado MÁ. Prevalence of medication-related problems in complex chronic patients and opportunities for improvement. *Farm Hosp*. 2018;42(5):197-9. DOI: 10.7399/fh.10899
- Clemmons AB, Alexander M, DeGregory K, Kennedy L. The hematopoietic cell transplant pharmacist: roles, responsibilities, and recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):914-22. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803
- Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T; EBMT Working Group. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):62-9. DOI: 10.1038/s41409-019-0538-9
- Ho L, Akada K, Messner H, Kuruville J, Wright J, Seki JT. Pharmacist's role in improving medication safety for patients in an allogeneic hematopoietic cell transplant ambulatory clinic. *Can J Hosp Pharm*. 2013;66(2):110-7. DOI: 10.4212/cjhp.v66i2.1233
- Morrison CF, Martsof DM, Wehrkamp N, Tehan R, Pai ALH. Medication adherence in hematopoietic stem cell transplantation: a review of the literature. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(4):562-8. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.008
- McKenna DR, Sullivan MR, Hill JM, Lowrey CH, Brown JR, Hickman J, *et al*. Hospital readmission following transplantation: identifying risk factors and designing preventive measures. *J Community Support Oncol*. 2015;13(9):316-22. DOI: 10.12788/jcs0.0168
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97. DOI: 10.1056/NEJMra050100
- Jacobs JM, Pensak NA, Sporn NJ, MacDonald JJ, Lennes IT, Safren SA, *et al*. Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2017;13(5):e474-85. DOI: 10.1200/JOP.2016.019729
- Carreras E, Rovira M, Zeberio I, Valcárcel D. *Manual de Trasplante Hematopoyético*. 5.ª ed. Barcelona: Antares; 2016.
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, *et al*. IBMT Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol*. 1997;97(4):855-64.
- Morillo Verdugo R, Ibarra Barrueta O, Grupo de Adherencia Terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedice Vivactis; 2017.
- Lehrer J, Brissot E, Ruggeri A, Dulery R, Vekhoff A, Battipaglia G, *et al*. Medication adherence among allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients: a pilot single-center study. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(2):231-3. DOI: 10.1056/NEJMra050100
- Kirsch M, Götz A, Halter JP, Schanz U, Stussi G, Dobbels F, *et al*. Differences in health behaviour between recipients of allogeneic haematopoietic SCT and the general population: a matched control study. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(9):1223-30. DOI: 10.1038/bmt.2014.142
- Gresch B, Kirsch M, Fierz K, Halter JP, Nair G, Denhaerynck K, *et al*. Medication nonadherence to immunosuppressants after adult allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a multicentre cross-sectional study. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(2):304-6. DOI: 10.1038/bmt.2016.262
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-Centered Prescription Model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/fh.10961
- Chiang R, Coutsouvelis J, Poole S, Dooley MJ, Booth D, Wei A. Improving the transition of highly complex patients into the community: impact of a pharmacist in an allogeneic stem cell transplant (SCT) outpatient clinic. *Support Care Cancer*. 2013;21(12):3491-5. DOI: 10.1007/s00520-013-1938-9
- Corrêa PM, Zuckermann J, Fischer GB, Castro MS. Immunosuppressive serum levels in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: pharmaceutical care contribution. *Pharm Pract (Granada)*. 2016;14(2):683. DOI: 10.18549/Pharm-Pract.2016.02.683
- Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant*. 2001;15(5):330-6.
- Flowers MED, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, *et al*. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood*. 2011;117(11):3214-9. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109
- Gupta A, Punatar S, Gawande J, Mathew L, Bagal B, Kannan S, *et al*. Risk factors, pattern and clinical outcome of acute graft versus host disease in acute leukemia patients undergoing allogeneic stem cell transplant. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2015;31(4):404-12. DOI: 10.1007/s12288-014-0499-5
- Lazaryan A, Weisdorf DJ, DeFor T, Brunstein CG, MacMillan ML, Bejanyan N, *et al*. Risk factors for acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation with umbilical cord blood and matched sibling donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):134-40. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.09.008
- Montesinos P, Rodríguez-Veiga R, Boluda B, Martínez-Cuadrón D, Cano I, Lancharero A, *et al*. Incidence and risk factors of post-engraftment invasive fungal disease in adult allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients receiving oral azoles prophylaxis. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(11):1465-72. DOI: 10.1038/bmt.2015.181
- Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel C, Kantecki M, *et al*. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):318-27. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.08838.x
- Mikulska M, Raiola AM, Bruno B, Furfaro E, Van Lint MT, Bregante S, *et al*. Risk factors for invasive aspergillosis and related mortality in recipients of allogeneic SCT from alternative donors: an analysis of 306 patients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(6):361-70. DOI: 10.1038/bmt.2009.39
- Figgins B, Hammerstrom A, Ariza-Heredia E, Oran B, Milton DR, Yeh J. Characterization of viral infections after antithymocyte globulin-based conditioning in adults undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1837-43. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.05.020

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Presentation at congresses:

The manuscript was submitted as a poster to the 64th Congress of SEFH (Spanish Society of Hospital Pharmacists), Seville 17 to 19 October 2019.

Contribution to the scientific literature

This study shows that adherence in patients undergoing allogeneic haematopoietic stem cell transplantation is compromised by the complexity of the treatment administered to them, which impacts clinical outcomes.

Understanding real-life population data is necessary for the development of comprehensive pharmacological care programs aimed at optimizing the treatment administered to transplanted patients.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales

Patients in Nursing Homes: type 2 diabetes mellitus prevalence and its pharmacologic therapy

Idoia Beobide-Telleria¹, Silvia Martínez-Arrechea¹, Alexander Ferro-Uriguen¹, Javier Alaba-Trueba²¹Servicio de Farmacia, Hospital Ricardo Bermingham (Fundación Matia), San Sebastián. España. ²Centro Residencial Fraisoro (Fundación Matia), San Sebastián. España.

Autor para correspondencia

Idoia Beobide Telleria
Servicio de Farmacia
Hospital Ricardo Bermingham
Camino de los pinos, 35,
20018 San Sebastián (Gipuzkoa), España.Correo electrónico:
idoia.beobide@matiafundazioa.eusRecibido el 27 de noviembre de 2019;
aceptado el 12 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11375

Cómo citar este trabajo

Beobide-Telleria I, Martínez-Arrechea S, Ferro-Uriguen A, Alaba-Trueba J. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales. Farm Hosp. 2020;44(3):92-5.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y sus características clínicas, tratamiento farmacológico específico y problemas derivados en personas institucionalizadas en centros residenciales.**Método:** Estudio observacional, transversal llevado a cabo en marzo de 2019 en seis centros residenciales en personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se recogieron variables demográficas, clínicas y bioquímicas, tratamiento farmacológico específico y eventos de hipoglucemia y caídas el año anterior.**Resultados:** La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 21,7%. El 70,90% de los pacientes tuvieron una glucohemoglobina $\leq 7\%$ el último año, mostrando el 92% de los pacientes una fragilidad moderada-severa. Se encontraron 0,4 hipoglucemias/residente-año, siendo más frecuentes en pacientes insulinizados y en aquellos con función renal deteriorada. Sin embargo, no se encontraron más caídas en pacientes insulinizados ($p > 0,05$). El tratamiento de la diabetes fue adecuado de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento en personas mayores.**Conclusiones:** Se observa una prevalencia de diabetes tipo 2 ligeramente inferior a lo encontrado en la literatura especializada, con un control estricto de la enfermedad y una apropiada adecuación farmacoterapéutica según las recomendaciones de la European Diabetes Working Party for Older People. Los pacientes insulinizados y aquellos con función renal deteriorada tienen mayor riesgo de hipoglucemia.

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2; Persona mayor frágil;
Tratamiento farmacológico; Complicaciones de la diabetes;
Centros gerontológicos.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus; Frail elderly drug therapy;
Diabetes complications; Nursing Homes.

Abstract

Objective: To determine type 2 diabetes mellitus prevalence, clinical features, specific pharmacologic treatment and problems faced in nursing home patients.**Method:** Observational, cross-sectional study conducted in March 2019 in six nursing homes, examining persons diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Demographic, clinical and biochemical variables, specific pharmacologic therapy and hypoglycemia events as well as falls during the previous year were collected.**Results:** Prevalence of type 2 diabetes mellitus was 21.7%. 70.90% of the patients had glycated hemoglobin $\leq 7\%$ last year, with 92% of the patients having a moderate-severe frailty. 0.4 hypoglycemia/resident-year were found, being more frequent in patients receiving insulinization and in those with impaired renal function. However, no further falls were found in insulinized patients ($p > 0.05$). Diabetes therapy was adequate according to treatment recommendations for the elderly.**Conclusions:** Prevalence of type 2 diabetes is slightly lower than that found in the literature, finding a strict control of the disease and an appropriate pharmacotherapeutic adequacy according to the recommendations by the European Diabetes Working Party for Older People. Insulinized patients and those with impaired renal function have a higher risk of hypoglycemia.

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

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un patología común entre las personas mayores; su prevalencia aumenta con la edad¹. En el anciano suele seguir un curso asintomático y, por otro lado, la expresión clínica es a menudo insidiosa y atípica¹. Es común, además, la asociación con síndromes geriátricos como las caídas, fragilidad, malnutrición, deterioro cognitivo, depresión, úlceras por presión o procesos infecciosos², así como la coexistencia con múltiples comorbilidades que conlleva un uso crónico de medicamentos y riesgo de interacciones³.

En las personas de edad avanzada con DM2 los objetivos de control metabólico deben ser individualizados. No existe acuerdo entre las diferentes guías en cuanto al objetivo de glucohemoglobina (HbA_{1c}) en los pacientes ancianos⁴. La European Diabetes Working Party for Older People recomienda un objetivo de HbA_{1c} para pacientes sin complicaciones de 7,0-7,5% y de 7,6-8,5% para el paciente frágil. El consenso de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomienda unos objetivos más cautelosos para pacientes con corta esperanza de vida, polimedicados y con un alto riesgo de hipoglucemia indicando un objetivo de 7,5-8,0% como aceptable⁴.

La prevención de hipoglucemias es un aspecto esencial, ya que los pacientes ancianos con DM2 son especialmente vulnerables a ella y a sus consecuencias, con significativa morbilidad y mortalidad^{1,5}. Por ello, en cuanto al tratamiento, en personas con suficiente secreción de insulina endógena, es preferible emplear agentes orales (antidiabéticos orales [ADO]) en monoterapia frente a insulina por presentar un menor riesgo de hipoglucemias⁶. Del mismo modo, las sulfonilureas de larga duración de acción (glibenclamida, clorpropamida, glimepirida) no son apropiadas por riesgo de hipoglucemia prolongada⁷. Si se requiere insulina, las insulinas de perfil farmacodinámico consistente y menor riesgo de hipoglucemias, como glargina, son en general preferibles⁶.

Con el interés de conocer el estado de situación del manejo de la DM2 en los centros residenciales (CR) y en su caso poder establecer medidas de mejora, los objetivos de este estudio fueron: determinar la prevalencia de DM2 y sus características clínicas, estudiar la adecuación del tratamiento farmacológico específico y la adaptación del mismo al grado de fragilidad y conocer los acontecimientos adversos derivados.

Métodos

Estudio observacional, transversal (marzo de 2019) en personas mayores institucionalizadas en seis CR para personas mayores dependientes.

El presente trabajo se llevó a cabo en una Fundación que atiende a 105 pacientes ingresados en un hospital de media y larga estancia y alrededor de 850 personas institucionalizadas mayoritariamente en centros gerontológicos. El Servicio de Farmacia de esta Fundación realiza la adquisición, el almacenamiento, la validación de las órdenes médicas y revisiones estructuradas de tratamientos farmacológicos, la dispensación y la distribución de medicamentos para los centros mencionados, entre otras tareas.

Los seis CR incluidos en el estudio disponen de médico propio con una atención sanitaria homogénea, aunque con variabilidades estructurales en cuanto a tamaño (capacidad desde 59 a 145 residentes).

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de DM2 en los seis CR que llevaran al menos un año institucionalizados en ellos. No hubo criterios de exclusión.

Las variables analizadas fueron las siguientes: edad y sexo, prevalencia de DM2, datos clínicos (peso, índice de masa corporal) y bioquímicos (HbA_{1c}, creatinina sérica y aclaramiento de creatinina), datos de funcionalidad (índice de Barthel), de función cognitiva (Miniexamen cognoscitivo de 35 puntos [MEC-35] y Escala de deterioro global [GDS-FAST]), de fragilidad (Índice de fragilidad basado en la valoración geriátrica integral [IF-VIG])^{8,9}, manejo de la DM2 y su tratamiento farmacológico específico y eventos de hipoglucemia y caídas el último año de ingreso.

La información es recogida por un farmacéutico a partir del sistema de gestión socioasistencial propio (sistema de gestión de centros asistenciales [SIGECA]), así como de la historia clínica electrónica de Osakidetza (Osabide Integra).

El criterio diagnóstico de DM2 es el establecido por la ADA¹⁰. La hipoglucemia se ha definido como el estado en el que se encuentra una

concentración de glucosa en la sangre por debajo de 60 mg/dl, en una determinación rutinaria o no rutinaria.

Se realizó un análisis descriptivo de medidas de tendencia central (media, mediana) y de dispersión (desviación típica, rangos intercuartílicos [RI]) para variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para variables cualitativas. Se emplearon análisis estadísticos para las comparaciones en variables cuantitativas (pruebas de la *t* de Student y de la U de Mann-Whitney) y cualitativas (prueba de la χ^2). Los datos fueron analizados con el software estadístico SPSS v20.0.

Consideraciones éticas: la recogida de datos de la historia clínica para fines de investigación fue realizada por los investigadores, quienes también fueron encargados de la anonimización de los datos.

Resultados

La población estudiada fueron 585 pacientes institucionalizados (70,0% mujeres) en seis CR de personas mayores dependientes, entre las que se encontraron 127 personas con DM2, siendo por tanto la prevalencia de DM2 del 21,7% (24,1% en varones; 20,7% en mujeres).

Los resultados más relevantes se presentan en las tablas 1 y 2.

El 86,0% de los pacientes con insulinas de acción prolongada o intermedia estaban en tratamiento con glargina.

Entre los ADO utilizados el 83,3% de los pacientes con ADO usaban metformina, seguido del 35,0% con inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4, sólo un 5,0% sulfonilureas y un 3,3% meglitinidas. Un total de 12 pacientes (9,5%) tenían prescritos dos ADO de manera concomitante, de los cuales 9 (75,0%) eran metformina + inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4. Únicamente había una persona en tratamiento con tres ADO, la cual estaba además insulinizada.

Se encontraron 57 hipoglucemias el último año, de las cuales únicamente seis fueron sintomáticas (10,5%).

Dentro del grupo de personas que estaban en tratamiento farmacológico, los residentes insulinizados mostraron mayor riesgo de hipoglucemias, respecto a los que únicamente tomaban ADO (*odds ratio* [OR] 6,3; intervalo de confianza [IC] 1,3-29,6; $p < 0,05$; prueba de la χ^2). Entre los pacientes con insulina, en 14 ocurrieron hipoglucemias frente a solo en dos pacientes no insulinizados. No apareció esta asociación con las caídas (OR 1,28; IC 0,62-2,65; $p > 0,05$; prueba de la χ^2).

Asimismo, aquellos que tuvieron eventos de hipoglucemia presentaron un valor de creatinina sérica mayor [mediana [RI] 0,84 [0,46] mg/dl versus 0,99 [0,60] mg/dl] y un aclaramiento de creatinina menor [mediana [RI] 54,72 [25,75] ml/min versus 42,07 [17,42] ml/min] respecto a los que no tuvieron este tipo de eventos ($p < 0,05$; prueba de la U de Mann-Whitney).

Discusión

La prevalencia de DM2 en España según un trabajo en población mayor de 85 años que vivía en la comunidad es del 25,9%¹¹, mientras que otro estudio en mayores de 75 años viviendo en la comunidad indica una prevalencia del 30,7% en varones y del 33,4% en mujeres¹². En nuestro trabajo, la prevalencia se encuentra ligeramente por debajo, 21,7%, siendo más alta en los varones.

El tratamiento farmacológico se adecúa a lo recomendado por las guías de tratamiento de la DM2 en población mayor¹³, con utilización preferente de metformina entre los ADO, muy escasa utilización de sulfonilureas, importante utilización de un solo ADO y utilización preferente de insulina glargina en aquellos insulinizados.

Es importante recordar que la insulina es un medicamento de alto riesgo en los pacientes crónicos, tal y como indican los criterios MARC¹⁴. En este sentido, se ha encontrado que los pacientes insulinizados tenían mayor riesgo de hipoglucemia respecto a los pacientes tratados con ADO. Nuestros resultados indican, a su vez, la importancia de tener en cuenta la función renal de los pacientes insulinizados donde el riesgo de hipoglucemias puede ser mayor. Sin embargo, aunque está documentado que en pacientes en tratamiento con insulina aumenta el riesgo de caídas^{2,5}, en nuestro estudio no hemos encontrado más caídas en los pacientes insulinizados, lo cual se entiende como consecuencia de su naturaleza multifactorial. Es importante resaltar la considerable frecuencia de hipoglucemias asintomáticas en nuestro trabajo.

En pacientes con DM2 con múltiples comorbilidades y limitación funcional, los riesgos de una terapia antidiabética intensiva superan los posibles beneficios. En este sentido, las diferentes guías, aunque sin un consenso global⁴, recomiendan desintensificar la terapia en pacientes mayores indi-

vidualizando en función de la situación de la persona. Sin embargo, en nuestro trabajo se ha observado un control estricto de la enfermedad, como también han encontrado dos trabajos, uno de ellos en personas ambulatorias que acuden a una unidad de agudos⁹ y otro en CR¹⁵. En este sentido, hay que tener en cuenta que en los CR el cumplimiento de la terapia será probablemente mayor que en la comunidad, así como la adherencia a una dieta pautada.

La valoración del IF-VIG no está en la fecha del estudio estandarizada dentro de la Valoración Geriátrica Integral anual obligatoria en los CR estudiados, lo que implica los datos perdidos. Sin embargo, dada su relación con el pronóstico de vida⁹, ayuda en la toma de decisiones y, de hecho, en nuestro estudio se ha encontrado una tendencia negativa entre este índice y la intensidad del tratamiento (Tabla 2). Estos mismos resultados encuentran Molist *et al.*⁹, aunque la población estudiada no está institucionalizada y encuentran HbA_{1c} comparativamente más altas.

Los resultados de este trabajo hacen patente la necesidad de implementar estrategias en nuestra institución que permitan establecer el tratamiento óptimo de manera individualizada.

Este trabajo tiene limitaciones; por un lado, se ha realizado en una institución que trabaja con una guía farmacoterapéutica para pacientes geriátricos, por lo que los resultados en cuanto al manejo y selección de medicamentos no pueden ser generalizables a toda la población. Por otro lado, nos hemos centrado en el tratamiento de la diabetes sin tener en cuenta otro tipo de tratamientos concomitantes. Asimismo, el no disponer de todos los datos de la evaluación del índice frágil impide la valoración del global de la muestra a este respecto.

Como conclusión, se observa una prevalencia de diabetes tipo 2 ligeramente inferior a lo encontrado en la literatura, con un control estricto de la enfermedad y una apropiada adecuación farmacoterapéutica según las recomendaciones de la European Diabetes Working Party for Older People. Los pacientes insulinizados y aquellos con función renal deteriorada tienen mayor riesgo de hipoglucemia.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

Este trabajo ha sido realizado en población institucionalizada donde el papel del farmacéutico está creciendo en los últimos años y donde la bibliografía continúa siendo escasa. La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad prevalente en estos centros donde viven personas que tienen frecuentemente comorbilidades y polifarmacia, así como deterioro funcional y cognitivo. En estas personas, frecuentemente frágiles, es importante el seguimiento farmacoterapéutico para adecuar la terapia a la situación de cada momento.

Relevancia del trabajo: La persona que reside en un centro residencial, habitualmente frágil y en muchas ocasiones en la fase final de la vida, requiere una atención centrada en la persona y no segregada por patologías, optando en el caso de la diabetes mellitus tipo 2 por una estrategia farmacológica menos estricta, y prevaleciendo en mayor medida aspectos de seguridad. El conocimiento detallado del abordaje es el primer paso para la mejora de su farmacoterapia.

Tabla 1. Características de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de su tratamiento y seguimiento

Características	
Número de pacientes	127
Género, n	42 hombres (33%) 85 mujeres (67%)
Edad media, años (SD)	84,1 (8,3) Hombres 81,8 (8,3) Mujeres 85,3 (8,2)
Índice frágil-VIG, mediana (RI: C1-C3) (n = 75)	0,5 (0,1: 0,4-0,5)
Barthel, mediana (RI: C1-C3) Barthel ≤ 35, n (%)	40,0 (57,8: 14,5-72,3) 59 (46,4%)
MEC-35, media (SD) (n = 107) MEC-35 < 17 o NV, n	19,5 (8,3); 25 NV 47 (50,4%)
GDS-FAST, mediana (RI: C1-C3) (n = 109)	5,0 (2,0: 4,0-6,0)
IMC, media (SD) (n = 117)	26,8 (6,0)
HbA _{1c} (%), mediana (RI: C1-C3) (n = 110) HbA _{1c} < 8,5 HbA _{1c} ≤ 7	6,5 (1,2: 6,0-7,2) 99 (90,0%) 78 (70,9%)
Creatinina sérica (mg/dl), mediana (RI: C1-C3)	0,9 (0,5: 0,6-1,1)
ClCr (ml/min) CG, mediana (RI) (n = 121)	52 (25,8: 41,0-66,8)
Monitorización glucemia	
• Diaria	3 (2,4%)
• Semanal	44 (34,6%)
• Mensual	39 (30,7%)
• Sin monitorización regular	37 (29,1%)
No tratamiento farmacológico	37 (29,1%)
Tratamiento farmacológico	90 (70,9%)
• Sólo ADO	37 (29,1%)
– Sólo 1 ADO	31 (24,4%)
– Sólo 2 ADO	6 (4,7%)
– Sólo 3 ADO	0
• Insulina + ADO	25 (19,7%)
– Insulina + 1 ADO	18 (14,2%)
– Insulina + 2 ADO	6 (4,7%)
– Insulina + 3 ADO	1 (0,8)
• Sólo insulina	28 (22,0%)
Hipoglucemias, media (SD)	0,4 (1,9)
• Incidencia (episodios/residente/año)	0,4
Caídas, media (SD)	2,3 (4,8)
• Incidencia (episodios/residente/año)	2,3

ADO: antidiabético oral; C1: primer cuartil; C3: tercer cuartil; CG: fórmula Cockcroft-Gault; ClCr: aclaramiento de creatinina; GDS-FAST: Escala de deterioro global; HbA_{1c}: glucohemoglobina; IMC: índice de masa corporal; MEC-35: Minixamen cognoscitivo de 35 puntos; NV: no valorable; RI: rango intercuartilico; SD: desviación típica.

Tabla 2. Grado de fragilidad (IF-VIG) en los pacientes diabéticos y grado de control mediante la glucohemoglobina en función del grado de fragilidad (n = 75)

	No frágil IF-VIG: < 0,20	Fragilidad leve IF-VIG: 0,21-0,35	Fragilidad moderada IF-VIG: 0,36-0,50	Fragilidad severa IF-VIG: > 0,50
N (%)	2 (2,66%)	2 (2,66%)	41 (54,66%)	30 (40,00%)
HbA _{1c} , media ± SD	5,70% ± 0,14	6,35% ± 0,21	6,46% ± 0,94	6,90% ± 1,56

HbA_{1c}: glucohemoglobina; SD: desviación típica.

Bibliografía

1. Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita-Tejedor J, Rodríguez-Mañas L, González-Sarmiento E, *et al.* Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(3):134e1-12. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.10.003
2. Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9(2):105-14. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2008.00495.x
3. Formiga F, Pérez-Maraver M. La diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Es básico saber cómo individualizar. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):114-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.006
4. Seguí JM, Esteve P, López JC, Roig P, Navarro MJ, Merino J. Treatment management and glycaemic control in a sample of 60 frail elderly diabetics with comorbidities. A retrospective chart review. *Eur J Intern Med*. 2015;26(6):456-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.017
5. Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, McBrien K, Manns BJ, Tonelli M. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3585-90. DOI: 10.2337/dc13-0523
6. Mooradian AD. Evidence-based Management of Diabetes in older adults. *Drugs & Aging*. 2018;35(12):1065-78. DOI: 10.1007/s40266-018-0598-3
7. Delgado Silveira E, Montero Errasquin B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, *et al.* Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/regg.2014.10.005
8. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella Panicot J. Frail-VIG index: Design and evaluation of a new frailty index based on the Comprehensive Geriatric Assessment. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52(3):119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
9. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Cruz-Grullón M, *et al.* Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exper Res*. 2019 Sep 7. DOI: 10.1007/s40520-019-01342-z
10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl 1):S62-9. DOI: 10.2337/dc10-S062
11. Ferrer A, Padrós G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Pérez JM, Pujol R. Diabetes Mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix Study. *JAGS*. 2012;60(3):462-7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03835.x
12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
13. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, *et al.* Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(12):2342-56. DOI: 10.1111/jgs.12035
14. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
15. Bouillet B, Vaillant G, Petit JM, Duclos M, Poussier A, Brindisi MC, *et al.* Are elderly patients with diabetes being overtreated in French long-term-care homes? *Diabetes Metab*. 2010;36(4):272-7. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.01.009



Farmacia HOSPITALARIA

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



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Patients in Nursing Homes: type 2 diabetes mellitus prevalence and its pharmacologic therapy

Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y su tratamiento farmacológico en personas institucionalizadas en centros residenciales

Idoia Beobide-Telleria¹, Silvia Martínez-Arrechea¹, Alexander Ferro-Uriguen¹, Javier Alaba-Trueba²

¹Pharmacy Service, Hospital Ricardo Bermingham (Fundacion Matia), San Sebastian. Spain. ²Fraisoro Residential Center (Fundacion Matia), San Sebastian. Spain.

Author of correspondence

Idoia Beobide Telleria
Servicio de Farmacia
Hospital Ricardo Bermingham
Camino de los pinos, 35,
20018 San Sebastián (Gipuzkoa), Spain.

Email:
idoia.beobide@matiafundazioa.eus

Received 27 November 2019;

Accepted 12 February 2020.

DOI: 10.7399/fh.11375

How to cite this paper

Beobide-Telleria I, Martínez-Arrechea S, Ferro-Uriguen A, Alaba-Trueba J. Patients in Nursing Homes: type 2 diabetes mellitus prevalence and its pharmacologic therapy. Farm Hosp. 2020;44(3):92-5.

Abstract

Objective: To determine type 2 diabetes mellitus prevalence, clinical features, specific pharmacologic treatment and problems faced in nursing home patients.

Method: Observational, cross-sectional study conducted in March 2019 in six nursing homes, examining persons diagnosed with type 2 diabetes mellitus. Demographic, clinical and biochemical variables, specific pharmacologic therapy and hypoglycemia events as well as falls during the previous year were collected.

Results: Prevalence of type 2 diabetes mellitus was 21.7%. 70.90% of the patients had glycated hemoglobin \leq 7% last year, with 92% of the patients having a moderate-severe frailty. 0.4 hypoglycemia/resident-year were found, being more frequent in patients receiving insulinization and in those with impaired renal function. However, no further falls were found in insulinized patients ($p > 0.05$). Diabetes therapy was adequate according to treatment recommendations for the elderly.

Conclusions: Prevalence of type 2 diabetes is slightly lower than that found in the literature, finding a strict control of the disease and an appropriate pharmacotherapeutic adequacy according to the recommendations by the European Diabetes Working Party for Older People. Insulinized patients and those with impaired renal function have a higher risk of hypoglycemia.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 y sus características clínicas, tratamiento farmacológico específico y problemas derivados en personas institucionalizadas en centros residenciales.

Método: Estudio observacional, transversal llevado a cabo en marzo de 2019 en seis centros residenciales en personas con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. Se recogieron variables demográficas, clínicas y bioquímicas, tratamiento farmacológico específico y eventos de hipoglucemia y caídas el año anterior.

Resultados: La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 fue del 21,7%. El 70,90% de los pacientes tuvieron una glucohemoglobina \leq 7% el último año, mostrando el 92% de los pacientes una fragilidad moderada-severa. Se encontraron 0,4 hipoglucemias/residente-año, siendo más frecuentes en pacientes insulinizados y en aquellos con función renal deteriorada. Sin embargo, no se encontraron más caídas en pacientes insulinizados ($p > 0,05$). El tratamiento de la diabetes fue adecuado de acuerdo a las recomendaciones de tratamiento en personas mayores.

Conclusiones: Se observa una prevalencia de diabetes tipo 2 ligeramente inferior a lo encontrado en la literatura especializada, con un control estricto de la enfermedad y una apropiada adecuación farmacoterapéutica según las recomendaciones de la European Diabetes Working Party for Older People. Los pacientes insulinizados y aquellos con función renal deteriorada tienen mayor riesgo de hipoglucemia.

KEYWORDS

Type 2 diabetes mellitus; Frail elderly drug therapy; Diabetes complications; Nursing Homes.

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 2; Persona mayor frágil; Tratamiento farmacológico; Complicaciones de la diabetes; Centros gerontológicos.



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

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is a common pathology among the elderly; its prevalence increases with age¹. For the elderly, an asymptomatic process is usually followed and, on the other hand, clinical expression is often insidious and atypical¹. It is also common to associate with geriatric syndromes—such as falls, frailty, malnutrition, cognitive impairment, depression, pressure ulcers or infectious processes²—, as well as coexistence with multiple comorbidities that leads to chronic medication use and risk of interactions³.

Metabolic control objectives in the elderly diagnosed with T2D must be individualized. There is no agreement between the different guidelines regarding the objective of glycated hemoglobin (HbA1c) in elderly patients⁴. The European Diabetes Working Party for Older People recommends an HbA1c target for uncomplicated 7.0-7.5% and 7.6-8.5% frail patients. The consensus of the American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD) recommends more cautious objectives for patients with short life expectancy, who are polymedicated and who have a high risk of hypoglycemia, indicating an objective of 7.5-8.0% as acceptable⁴.

Preventing hypoglycemia is an essential aspect, since elderly T2D patients are especially vulnerable to it and its consequences, with significant morbidity and mortality^{1,5}. Therefore, in terms of treatment, people with sufficient secretion of endogenous insulin, are preferably to be treated with oral antidiabetic drugs (OAD) alone instead of with insulin because of a lower risk of hypoglycemia⁶. Similarly, long-acting sulfonylureas (glibenclamide, chlorpropamide, glimepiride) are not appropriate due to the risk of prolonged hypoglycemia⁷. If insulin is required, consistent pharmacodynamic profile insulin and lower risk of hypoglycemia, such as glargine, are generally preferable⁶.

With the goal of learning the T2D management status in nursing homes (NH) and, where appropriate, establishing improvement measures, the objectives of this study were: to determine the prevalence of T2D and its clinical characteristics, to study the adequacy of the specific pharmacologic therapy and its adaptation to the degree of frailty, and to recognize the derived adverse events.

Methods

Observational, cross-sectional study (March 2019) in institutionalized elderly people in six NHs for the dependent elderly.

The present work was carried out in a Foundation that serves 105 patients admitted to a medium and long-stay hospital and around 850 institutionalized persons, mostly in gerontology centers. This Foundation's Pharmacy Service carries out the acquisition, storage, validation of medical orders and structured reviews of pharmacological treatments, dispensing and distribution of medications for the aforementioned centers, among other tasks.

The six NHs included in the study have their own doctor with homogeneous health care, although there is structural variability in size (capacity from 59 to 145 residents).

All patients diagnosed with T2D were included in the six NHs that had been institutionalized for at least one year. There were no exclusion criteria.

The following variables were analyzed: age and sex, T2D prevalence, clinical data (weight, body mass index) and biochemical data (HbA1c, serum creatinine and creatinine clearance), functionality data (Barthel index), cognitive function data (MEC-35 and GDS-FAST), frailty index (IF-VIG)^{8,9}, T2D management and its specific pharmacologic therapy, events of hypoglycemia and falls during the previous year of admission.

All data were collected by a pharmacist from the own socio-sanitary management system (SIGECA by its Spanish acronym), as well as from Osakidetza's electronic medical record (Osabide Integra).

The diagnostic criterion of T2D is established by the ADA¹⁰. Hypoglycemia has been defined as the state in which a blood glucose concentration is below 60 mg/dL, in a routine or non-routine measurement.

A descriptive analysis of central tendency measures (mean, median) and dispersion (standard deviation, interquartile ranges) for quantitative variables, and frequencies and percentages for qualitative variables was

performed. Statistical analyzes were used for comparisons in quantitative variables (student's *t*, Mann-Whitney's *U*) and qualitative (test χ^2) variables. Data was analyzed with the v20.0 SPSS statistical software.

Ethical considerations: the collection of clinical history data for research purposes was carried out by the researchers who were also responsible for the data anonymization.

Results

The population studied covered 585 institutionalized patients (70% female) in six NHs for the dependent elderly, where 127 with T2D were found, thus T2D prevalence being 21.7% (24.1% in men; 20.7% in women).

The most relevant results are presented in tables 1 and 2.

86% of patients with long-acting or intermediate-acting insulins were being treated with glargine.

Among the OADs applied, 83.3% of patients with OAD used metformin, followed by 35.0% with dipeptidyl peptidase-4 (dPP4) inhibitors, only 5.0% sulfonylureas and 3.3% with meglitinides. 12 patients (9.5%) had two concomitantly prescribed OADs, of which 9 (75%) were metformin+dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. There was only one person being treated with three OAD, which was also insulinized.

57 hypoglycaemia were found in the previous year, six of which were only symptomatic (10.5%).

Within the group of people who were under pharmacologic therapy, insulinized residents showed a higher risk of hypoglycemia, compared to those who only took OADs (OR 6.3 CI 1.3-29.6; $p < 0.05$, test χ^2). Among patients with insulin, 14 hypoglycemia occurred compared to only two non-insulinized patients. This association did not appear with the falls (OR 1.28 CI 0.62-2.65; $p > 0.05$, test χ^2).

Additionally, those who had hypoglycemia events had a higher serum creatinine value (median [IR] 0.84 [0.46] mg/dL vs. 0.99 [0.60] mg/dL) and a lower CrCl (median [IR] 54.72 [25.75] mL/min vs. 42.07 [17.42] mL/min) compared to those who did not have this type of event ($p < 0.05$, *U* Mann-Whitney).

Discussion

The prevalence of T2D in Spain according to a study in population older than 85 years living in the community is 25.9%¹¹ and another study in people over 75 years living in the community indicates a 30.7% prevalence in males and 33.4% in females¹². In our study, the prevalence is slightly below, 21.7%, being higher in men.

The pharmacological treatment is adapted to what is recommended by the T2D treatment guidelines for the elderly¹³, with preferential use of metformin among OADs, very low use of sulfonylureas, importance of using a single OAD, and preferential use of insulin glargine for those who are insulinized.

It is important to remember that insulin is a high-risk medication in chronic patients, as indicated by the High-Alert Medications for Chronic Patients criteria¹⁴. In this sense, it has been found that insulinized patients had a higher risk of hypoglycemia compared to patients treated with OADs. Our results indicate in turn the importance of taking into account the renal function of insulinized patients, in whom the risk of hypoglycemia may be higher. Although it is documented that patients treated with insulin the risk of falls increases^{2,6}, in our study, we have not found more falls in insulinized patients, which is understood as a consequence of its multifactorial nature. It is important to highlight the important frequency of asymptomatic hypoglycemia in our study.

In T2D patients with multiple comorbidities and functional limitation, the risks of intensive antidiabetic therapy outweigh the possible benefits. In this sense, different guidelines, although without a global consensus⁴ recommend de-intensifying the therapy in older patients, individualizing each therapy according to the person's situation. However, our study has found a strict control of the disease, and also two works have been found: one dealing with outpatients who attend an acute unit⁹, and another in NH¹⁵. Accordingly, it should be taken into account that in NH, compliance with therapy will probably be greater than in the community, and the same occurs with adherence to a prescribed diet.

Table 1. T2D patient features, therapy and follow-up

Features	
Number of patients	127
Gender, n	42 men (33%) 85 women (67%)
Mean age, years (SD)	84.1 (8.3) Men 81.8 (8.3) Women 85.3 (8.2)
Frail-VIG index, median (IR: C1-C3) (n = 75)	0.5 (0.1: 0.4-0.5)
Barthel, median (IR: C1-C3) Barthel ≤ 35, n (%)	40.0 (57.8: 14.5-72.3) 59 (46.4%)
MEC-35, mean (SD) (n = 107) MEC-35 < 17 or NV, n	19.5 (8.3); 25 NV 47 (50.4%)
GDS-FAST, median (IR: C1-C3) (n = 109)	5.0 (2.0: 4.0-6.0)
BMI, mean (SD) (n = 117)	26.8 (6.0)
HbA _{1c} (%), median (IR: C1-C3) (n = 110) HbA _{1c} < 8,5 HbA _{1c} ≤ 7	6.5 (1.2: 6.0-7.2) 99 (90.0%) 78 (70.9%)
Serum creatinine (mg/dL), median (IR: C1-C3)	0.9 (0.5: 0.6-1.1)
Clcr (mL/min) CG, median (IR) (n = 121)	52 (25.8: 41.0-66.8)
Blood glucose monitoring	
• Daily	3 (2.4%)
• Weekly	44 (34.6%)
• Monthly	39 (30.7%)
• No regular monitoring	37 (29.1%)
No drug treatment	37 (29.1%)
Pharmacotherapy	90 (70.9%)
• OAD only	37 (29.1%)
– Only 1 OAD	31 (24.4%)
– Only 2 OAD	6 (4.7%)
– Only 3 OAD	0
• Insulin + OAD	25 (19.7%)
– Insulin + 1 OAD	18 (14.2%)
– Insulin + 2 OAD	6 (4.7%)
– Insulin + 3 OAD	1 (0.8)
• Insulin only	28 (22.0%)
Hypoglycemia, mean (SD)	0.4 (1.9)
• Incidence (episodes/resident/year)	0.4
Falls, mean (SD)	2.3 (4.8)
• Incidence (episodes/resident/year)	2.3

C1: first quartile; C3: third quartile; CG: Cockcroft-Gault formula; Clcr: creatinine clearance; Hb1Ac: glycated hemoglobin; NV: not valuable; OAD: oral antidiabetic drug; IR: interquartile range; SD: standard deviation.

Frail-VIG index assessment is not on the date of the study standardized within the obligatory Comprehensive Geriatric Assessment manual in the NHs studied, which implies lost data. However, given its connection with survival⁸, it helps in decision-making and, in fact, in our study a negative trend has been found between this index and the intensity of treatment (Table 2). These same results were found by Molist *et al.*⁹, although the population studied is not institutionalized and HbA1c was found to be comparatively higher.

The study's findings make clear the need to implement strategies in our institution that allow us to establish an individualized optimal treatment.

This study has limitations. On the one hand, the study has been carried out in an institution that works with a Pharmacotherapeutic Guide for geriatric patients, so the results regarding to the management and selection of medications cannot be generalized to the entire population. On the other hand, we have focused on the treatment for diabetes without taking into account other types of concomitant treatments. Additionally, not having all the data from the frailty index assessment prevents evaluating the global sample in this regard.

In conclusion, a prevalence of T2D is slightly lower than that found in the literature, with strict control of the disease and appropriate pharmacotherapeutic adequacy, according to the recommendations of the European Diabetes Working Party for Older People. Insulinized patients and those with impaired renal function have a higher risk of hypoglycemia.

Funding

No funding declared.

Conflict of interests

No conflicts of interest declared.

Contribution to the scientific literature

This work has been carried out in an institutionalized population where the pharmacist's role is growing over the recent years and where bibliography continues to be scarce. Type 2 diabetes mellitus is a prevalent disease in these centers, where there are patients who frequently have comorbidities and polypharmacy, as well as functional and cognitive impairment. In these patients, often fragile, pharmacotherapeutic follow-up is key in order to adapting it to each situation.

Work relevance: The person who resides in a Nursing Home—usually fragile and in many occasions in the final phase of life—requires attention focused on the person, and not segregated by pathologies, opting in the case of type 2 diabetes mellitus for a less strict pharmacologic strategy, and prevailing in greater aspects of safety. Detailed knowledge of the approach is the first step in improving your pharmacotherapy.

Table 2. Degree of frailty (IF-VIG) in diabetic patients and degree of control using HbA_{1c} according to the degree of frailty (n = 75)

	Non-frail IF-VIG: < 0.20	Mild frailty IF-VIG: 0.21-0.35	Moderate fragility IF-VIG: 0.36-0.50	VIG severe fragility IF-VIG: > 0.50
N (%)	2 (2.66%)	2 (2.66%)	41 (54.66%)	30 (40.00%)
Mean HbA _{1c} ± SD	5.70% ± 0.14	6.35% ± 0.21	6.46% ± 0.94	6.90% ± 1.56

HbA_{1c}: glycated hemoglobin; SD: standard deviation.

Bibliography

- Gómez-Huelgas R, Díez-Espino J, Formiga F, Lafita-Tejedor J, Rodríguez-Mañas L, González-Sarmiento E, *et al.* Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(3):134e1-12. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.10.003
- Araki A, Ito H. Diabetes mellitus and geriatric syndromes. *Geriatr Gerontol Int*. 2009;9(2):105-14. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2008.00495.x
- Formiga F, Pérez-Maraver M. La diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Es básico saber cómo individualizar. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(3):114-5. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.006
- Seguí JM, Esteve P, López JC, Roig P, Navarro MJ, Merino J. Treatment management and glycaemic control in a sample of 60 frail elderly diabetics with comor

- bidities. A retrospective chart review. *Eur J Intern Med.* 2015;26(6):456-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.04.017
5. Majumdar SR, Hemmelgarn BR, Lin M, McBrien K, Manns BJ, Tonelli M. Hypoglycemia associated with hospitalization and adverse events in older people: population-based cohort study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3585-90. DOI: 10.2337/dc13-0523
 6. Mooradian AD. Evidence-based Management of Diabetes in older adults. *Drugs & Aging.* 2018;35(12):1065-78. DOI: 10.1007/s40266-018-0598-3
 7. Delgado Silveira E, Montero Errasquin B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, *et al.* Improving drug prescribing in the elderly: a new edition of STOPP/START criteria. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2015;50(2):89-96. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.005
 8. Amlàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Españuela Panicot J. Frail-VIG index: Design and evaluation of a new frailty index based on the Comprehensive Geriatric Assessment. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52(3):119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
 9. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juvanteny E, González-Bueno J, Solà-Bonada N, Cruz-Grullón M, *et al.* Optimizing drug therapy in frail patients with type 2 diabetes mellitus. *Aging Clin Exper Res.* 2019 Sep 7. DOI: 10.1007/s40520-019-01342-z
 10. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S62-9. DOI: 10.2337/dc10-S062
 11. Ferrer A, Padrós G, Formiga F, Rojas-Farreras S, Pérez JM, Pujol R. Diabetes Mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix Study. *JAGS.* 2012;60(3):462-7. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03835.x
 12. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, *et al.* Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia.* 2012;55(1):88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
 13. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, Florez H, Haas LB, Halter JB, *et al.* Diabetes in older adults: a consensus report. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60(12):2342-56. DOI: 10.1111/jgs.12035
 14. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014.
 15. Bouillet B, Vaillant G, Petit JM, Duclos M, Poussier A, Brindisi MC, *et al.* Are elderly patients with diabetes being overtreated in French long-term-care homes? *Diabetes Metab.* 2010;36(4):272-7. DOI: 10.1016/j.diabet.2010.01.009



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama

Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer

Rocío Díaz-Acedo¹, Silvia Artacho-Criado¹, Mercedes Galván-Banqueri¹, Pilar López-Álvarez²

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España.

Autor para correspondencia

Rocío Díaz Acedo
Servicio de Farmacia
Hospital de Valme
Carretera de Cádiz, s/n.
Planta Semisótano,
41014 Sevilla, España.

Correo electrónico:
rocio.diaz.acedo.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 27 de noviembre de 2019;
aceptado el 21 de enero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11376

Cómo citar este trabajo

Díaz-Acedo R, Artacho-Criado S, Galván-Banqueri M, López-Álvarez P. Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama. *Farm Hosp.* 2020;44(3):96-9.

Resumen

Objetivo: El objetivo primario del estudio es comparar la efectividad de trastuzumab-quimioterapia con y sin pertuzumab. Como objetivo secundario se busca evaluar la seguridad cardiaca del tratamiento.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó todas las pacientes tratadas con pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia ($n = 10$) o trastuzumab-quimioterapia ($n = 13$) (enero 2015-diciembre 2018) en un hospital de especialidades, que cumplieran los criterios establecidos por la Comisión Central para la Optimización y Armonización de la farmacoterapia del Servicio Andaluz de Salud para uso de pertuzumab en neoadyuvancia: tumor HER2 positivo, receptores hormonales negativos, con alto riesgo de recaída (tumor > 2 cm o afectación ganglionar). Para valorar la efectividad se utilizó la respuesta completa patológica, y para la seguridad cardiaca, el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 10%.

Resultados: La respuesta completa patológica fue superior en el grupo con pertuzumab (70,0% versus 30,8%). La seguridad cardiaca fue similar en ambos.

Conclusiones: Para las pacientes con tumores HER2 positivo y receptores hormonales negativos con criterios de alto riesgo que reciben pertuzumab, la respuesta completa patológica resulta superior, sin observarse incremento de la toxicidad cardiaca.

PALABRAS CLAVE

Pertuzumab; Trastuzumab; Respuesta completa patológica; Cáncer de mama; Neoadyuvancia.

KEYWORDS

Pertuzumab; Trastuzumab; Pathological complete response; Breast cancer; Neoadjuvance.

Abstract

Objective: The primary objective of the study is to compare the effectiveness of trastuzumab-chemotherapy with and without pertuzumab. As a secondary objective, we seek to evaluate the cardiac safety of the treatment.

Method: Retrospective observational study including all patients treated with either pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy ($n = 10$) or trastuzumab-chemotherapy ($n = 13$) (January 2015-December 2018) in a specialty hospital, which met the criteria established by the Commission Central for the Optimization and Harmonization of the pharmacotherapy of the Andalusian Health Service for the use of pertuzumab in neoadjuvance: HER2 positive tumor, negative hormonal receptors, with high risk of relapse (tumor > 2 cm or lymph node involvement). To assess effectiveness, the complete pathological response was used. For cardiac safety, the decrease in left ventricular ejection fraction greater than 10% was employed.

Results: Complete pathological response was superior in the pertuzumab group (70.0% vs. 30.8%). Cardiac safety was similar in both.

Conclusions: For patients with HER2 positive tumors and negative hormonal receptors with high risk criteria that receive pertuzumab, the complete pathological response is superior, with no increase in cardiac toxicity.



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 España, el cáncer de mama es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado, siendo la prevalencia a cinco años de 129.928 pacientes (GLOBOCAN 2018).

En la mayoría de los casos se diagnostica en estadios localizados y está indicado el tratamiento quimioterápico complementario adyuvante/neoadyuvante, presentando ambos similar eficacia en términos de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. La terapia neoadyuvante presenta ventajas añadidas como permitir mayores tasas de cirugía conservadora de la mama².

En el 20-25% de los casos, el tumor sobreexpresa receptores HER2, siendo esto factor de mal pronóstico³. En los últimos años, trastuzumab + quimioterapia (T-QT) se ha considerado el tratamiento de elección en estos tumores⁴. Pertuzumab, al igual que trastuzumab, es un anticuerpo monoclonal anti-HER2 que actúa sobre un subdominio diferente al utilizado por trastuzumab, resultando ambos complementarios en el bloqueo del receptor en la célula tumoral. Pertuzumab en neoadyuvancia está indicado junto a trastuzumab + quimioterapia (PT-QT) en cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado, inflamatorio o en estadio temprano con alto riesgo de recaída⁵.

Para evaluar la eficacia de pertuzumab en neoadyuvancia, se dispone de dos ensayos fase II: NeoSphere y Tryphaena. El primero evaluó diferentes combinaciones de pertuzumab y trastuzumab con docetaxel, siendo la variable principal la respuesta completa patológica (RCp). Se observó mayor RCp con pertuzumab-trastuzumab-docetaxel (grupo B) y un mayor beneficio en aquellas pacientes que no expresaban receptores hormonales (RH)⁶. El ensayo Tryphaena⁷ evaluó la seguridad cardiaca y la eficacia de diversos regímenes de tratamiento neoadyuvante, incluyendo pertuzumab y trastuzumab.

La utilización de la RCp en ambos ensayos fue permitida por la European Medicines Agency (EMA) por la correlación observada de la misma con supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero sin estar validada como variable subrogada de supervivencia^{8,9}, por lo que la EMA solicitó un ensayo confirmatorio, Aphinity¹⁰, que incluyó a pacientes en adyuvancia y utilizó como variable principal la supervivencia libre de enfermedad invasiva. En este ensayo se realizó un análisis de subgrupos según la afectación ganglionar y solamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con ganglios positivos.

En este escenario, la Comisión Central para la Optimización y la Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) del Servicio Andaluz de Salud estableció como condición necesaria para el uso de pertuzumab en neoadyuvancia que los pacientes tuvieran tumor HER2 positivo RH negativos con alto riesgo de recaída, definido como tumor > 2 cm o afectación ganglionar¹¹.

El objetivo principal de este estudio es evaluar y comparar los resultados de efectividad del tratamiento neoadyuvante con T-QT con/sin per-

tuzumab. Como objetivo secundario, evaluar la seguridad cardiaca del tratamiento en ambos grupos.

Métodos

Se trata de un estudio observacional retrospectivo que incluyó todas las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo RH negativos que recibieron tratamiento neoadyuvante (enero 2015-diciembre 2018) en un hospital de especialidades y que cumplían los criterios CCOAF de alto riesgo de recaída: tumor > 2 cm o afectación ganglionar. Se diferenciaron dos grupos de pacientes en función del tratamiento recibido: T-QT (trastuzumab + docetaxel-carboplatino, epirrubicina-ciclofosfamida + docetaxel u otros de eficacia equivalente) o PT-QT (PT-docetaxel-carboplatino).

Se recogieron variables descriptivas (edad, tamaño tumoral, Ki67, grado histológico, afectación ganglionar y tratamiento neoadyuvante recibido) y clínicas (efectividad/seguridad). Para medir la efectividad, se utilizó la RCp tras neoadyuvancia (considerando RCp la ausencia total de células neoplásicas en mama y axila, según los criterios de Symmans¹²; equivalente al grado 5 en la clasificación de Miller y Payne). Para medir la seguridad, se consideró la aparición de un descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 10% tras neoadyuvancia.

Los datos se recogieron del programa de prescripción de quimioterapia Farmis-Oncofarm[®] y de la historia clínica electrónica disponible en el hospital y fueron procesados mediante el programa Microsoft Excel[®].

El estudio cuenta con la aprobación del Comité Ético del Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla.

Resultados

Se incluyeron 13 pacientes en el grupo T-QT y 10 en el grupo PT-QT, cuyas características basales se recogen en la tabla 1.

El porcentaje de pacientes que consiguió RCp fue del 70,0% en el grupo PT-QT frente al 30,8% del grupo T-QT. En la tabla 2 se detalla la RCp según los criterios de alto riesgo que presentaban las pacientes.

Se registraron dos casos de descenso de FEVI > 10% en el grupo T-QT y uno en el grupo PT-QT (16,7% versus 10,0%), pero ninguna paciente alcanzó FEVI < 45% (aunque se alcanzaron valores de FEVI postquimioterapia del 48% en una paciente del grupo T-QT y del 45% en una paciente del grupo PT-QT).

Discusión

Hasta donde conocen los autores, se han publicado tres estudios en vida real de pertuzumab en neoadyuvancia¹³⁻¹⁵, pero este es el primero que ha seleccionado a las pacientes que más se podrían beneficiar del uso del fármaco (según criterios CCOAF). Es interesante confirmar si estos criterios de selección, escogidos en base a los resultados obtenidos en los ensayos pivotales de pertuzumab en neoadyuvancia, suponen en la práctica clínica habitual una mejora de la efectividad de los tratamientos.

Tabla 1. Características basales de las pacientes

Variable	Grupo PT-QT (n = 10)	Grupo T-QT (n = 13)
Edad mediana, años (rango)	48,9 (33,0-72,0)	52,0 (30,0-76,0)
Tamaño mediano, cm (rango)	2,4 (0,8-9,8)	2,7 (1,7-10,0)
Ki67 mediano, % (rango)	54 (30-80)	60 (20-80)
Grado histológico de Nottingham, n (%)		
– Grado 2	2 (20,0%)	5 (38,5%)
– Grado 3	8 (80,0%)	8 (61,5%)
Afectación ganglionar, n (%)		
– Sí	6 (60,0%)	7 (53,9%)
– No	4 (40,0%)	6 (46,1%)
Tratamiento quimioterápico recibido, n (%)		
– Docetaxel-carboplatino x 6	10 (100,0%)	4 (30,8%)
– Epirrubicina-ciclofosfamida x 4 + docetaxel x 4	0 (0,0%)	8 (61,5%)
– Otros	0 (0,0%)	1 (7,7%)

PT-QT: pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia; T-QT: trastuzumab-quimioterapia.

Tabla 2. Respuesta completa patológica en función de los criterios de alto riesgo de las pacientes

GRUPO PT-QT (n = 10)		GRUPO T-QT (n = 13)	
Tasa global de RCp, n (%)	7 (70,0%)	Tasa global de RCp, n (%)	4 (30,8%)
Criterio de riesgo (n)	RCp, n (%)	Criterios de riesgo (n)	RCp, n (%)
Afectación ganglionar		Afectación ganglionar	
Sí (n = 6)	6 (83,3%)	Sí (n = 7)	3 (42,8%)
No (n = 4)	2 (50,0%)	No (n = 6)	1 (16,7%)
Tamaño tumoral		Tamaño tumoral	
> 2 cm (n = 7)	5 (71,4%)	> 2 cm (n = 11)	4 (36,4%)
≤ 2 cm (n = 3)	2 (66,7%)	≤ 2 cm (n = 2)	0 (0,0%)
Afectación ganglionar y tamaño tumoral > 2 cm (n = 4)	3 (75,0%)	Afectación ganglionar y tamaño tumoral > 2 cm (n = 5)	3 (60,0%)

PT-QT: pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia; RCp: respuesta completa patológica; T-QT: trastuzumab-pertuzumab-quimioterapia.

En este estudio, el porcentaje de pacientes que alcanzó RCp es muy superior en el grupo que recibió pertuzumab. Además, la tasa de RCp en dicho grupo fue superior a la observada en los ensayos pivotaes de pertuzumab en neoadyuvancia: 32,7% de RCp en mama y axila en el ensayo NeoSphere para las pacientes del grupo B (PT-docetaxel) y 51,9% para las del brazo C del ensayo Tryphaena (PT-docetaxel-carboplatino; esquema recibido por las pacientes de este estudio). En el subgrupo de pacientes RH negativos del brazo B del NeoSphere se observa, sin embargo, una tasa de RCp del 63,2%, más similar a la objetivada en este estudio en vida real (70,0%) para el grupo PT-QT, donde todas las pacientes presentaban RH negativos por ser criterio de inclusión. Otros estudios en vida real muestran tasas de RCp para pertuzumab neoadyuvante inferiores a la observadas en este estudio (52,8%¹³ y 59,0%¹⁴) y más semejantes a las de los ensayos pivotaes, pudiendo deberse estas diferencias igualmente a la selección menos estricta de las pacientes.

La aprobación de pertuzumab en neoadyuvancia por parte de la EMA estuvo condicionada a la comprobación de su eficacia con un ensayo confirmatorio (por no estar validada la RCp como variable subrogada de supervivencia)⁹. El ensayo confirmatorio¹⁰ realiza un análisis de subgrupos preespecificado según la afectación ganglionar, observándose supervivencia libre de enfermedad invasiva significativamente mayor con pertuzumab solamente en pacientes con ganglios positivos. En este estudio, la RCp en el grupo PT-QT fue también mayor entre las pacientes con afectación ganglionar.

Con respecto a la seguridad cardiaca, el 3,9% de las pacientes del brazo C del ensayo Tryphaena presenta descenso de la FEVI > 10% con FEVI postquimioterapia < 50%. En este estudio, aunque algunas pacientes presentaron descensos de la FEVI > 10% y dos alcanzaron un valor final < 50%, en ningún caso se alcanzaron valores < 45%, lo cual requeriría la interrupción temporal del tratamiento anti-HER2 en adyuvancia⁵.

Además, en el ensayo Tryphaena, la seguridad cardiaca es similar en los tres brazos (aunque reciben distintos esquemas de quimioterapia con/sin antraciclina). En este estudio, todas las pacientes en las que se registraron descensos de la FEVI > 10% recibieron tratamiento sin antraciclina, de modo que la toxicidad podría atribuirse al tratamiento anti-HER2.

La principal limitación del estudio es el reducido tamaño muestral. Además, solo el 30,8% de las pacientes del grupo T-QT recibió tratamiento quimioterápico con docetaxel-carboplatino, igual al recibido por todas las pacientes del grupo PT-QT. Aunque las demás pacientes del grupo

T-QT recibieron otros esquemas de práctica clínica habitual equivalentes en cuanto a efectividad según las guías de tratamiento, la mayoría de las pacientes recibió antraciclina (y ninguna en el grupo de PT-QT), lo que podría hacer menos comparables los resultados de seguridad cardiaca de ambos grupos.

Como conclusión, teniendo en cuenta las limitaciones anteriores, la RCp en las pacientes con cáncer de mama HER2 positivo RH negativos con criterios de alto riesgo (tumor > 2 cm o ganglios positivos) tratadas con PT-QT en neoadyuvancia se muestra superior a la observada con T-QT, sin que la adición de pertuzumab suponga incrementar la toxicidad cardiaca. Sería interesante prolongar el seguimiento para poder confirmar si pertuzumab supone también una ventaja en términos de supervivencia.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Pertuzumab está indicado en neoadyuvancia en cáncer de mama HER2 positivo en base a los resultados de ensayos fase II que utilizaron como variable de eficacia la respuesta completa patológica, considerada válida para estudios de neoadyuvancia, pero cuya correlación con las variables validadas de eficacia a largo plazo en este ámbito no ha sido completamente demostrada. Los estudios de utilización de medicamentos en vida real nos ayudan a confirmar la validez externa de los resultados de los ensayos clínicos.

Consideramos que este trabajo es relevante por proporcionar información sobre la efectividad de los tratamientos utilizados en práctica clínica habitual (con/sin pertuzumab) y, especialmente, por haber incluido a las pacientes a las que se les supone un mayor beneficio asociado a pertuzumab (por estar seleccionadas según criterios estrictos). Actualmente existen pocos estudios en vida real sobre pertuzumab en neoadyuvancia y, hasta donde conocen los autores, ninguno que haya seleccionado así a los pacientes.

Bibliografía

1. GLOBOCAN 2018 [Internet]. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer [consultado 01/06/2019]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
2. Velasco-Capellas M, Martínez-Peralta S, Cerdá-Serdá P, Estival-González A, Fernández-Bruno M, Lianes-Barragán P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25(1):14-21.
3. Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.
4. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
5. European Medicines Agency. Ficha técnica de pertuzumab (Perjeta®) [Internet] [consultado 01/06/2019]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/anx_129157_es.pdf
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.

7. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, *et al*. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol*. 2013;24(9):2278-84.
8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Wolmark N, *et al*. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet*. 2014;384:164-72.
9. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, *et al*. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer with Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol*. 2016;2(6):751-60.
10. Von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, *et al*. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(7):702-10.
11. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Informe Marco para inclusión en Guía Farmacoterapéutica y Protocolización en Andalucía: Pertuzumab en cáncer de mama HER2+ en neoadyuvancia. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) [Internet]. Noviembre 2017 [consultado 01/06/2019]. Disponible en: <http://taqwin.sas.junta-andalucia.es/sites/Pruebas/CCOAF/INFORMES MARCOS PARA INCLUSIÓN EN GUIA/IM 032017.PERTUZUMAB. INFORME MARCO. CCOAF.pdf>
12. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al*. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25(28):4414-22.
13. Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P, Häberle L, Akpolat-Basci L, Hein A, *et al*. Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173:319-28.
14. Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, Fujii T, Lim B, Barcenas CH, *et al*. Neoadjuvant pertuzumab-containing regimens improve pathologic complete response rates in Stage II to III HER2/neu-positive Breast Cancer: a retrospective, single institution Experience. *Clin Breast Cancer*. 2018;18(6):1283-8.
15. Spring L, Niemierko A, Haddad S, Yuen M, Comander A, Reynolds K, *et al*. Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;172:733-40.



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer

Estudio en vida real de pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia frente a trastuzumab-quimioterapia en neoadyuvancia en cáncer de mama

Rocío Díaz-Acedo¹, Silvia Artacho-Criado¹, Mercedes Galván-Banqueri¹, Pilar López-Álvarez²

¹Hospital Pharmacy Service, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. Spain. ²Medical Oncology Service, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Rocío Díaz Acedo
Servicio de Farmacia
Hospital de Valme
Carretera de Cádiz, s/n.
Planta Semisótano,
41014 Sevilla, Spain.

Email:
rocio.diaz.acedo.sspa@juntadeandalucia.es

Received 27 November 2019;

Accepted 21 January 2020.

DOI: 10.7399/fh.11376

How to cite this paper

Díaz-Acedo R, Artacho-Criado S, Galván-Banqueri M, López-Álvarez P. Real world study of pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy versus trastuzumab-chemotherapy in neoadjuvant treatment of breast cancer. *Farm Hosp.* 2020;44(3):96-9.

Abstract

Objective: The primary objective of the study is to compare the effectiveness of trastuzumab-chemotherapy with and without pertuzumab. As a secondary objective, we seek to evaluate the cardiac safety of the treatment.

Method: Retrospective observational study including all patients treated with either pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy ($n = 10$) or trastuzumab-chemotherapy ($n = 13$) (January 2015-December 2018) in a specialty hospital, which met the criteria established by the Commission Central for the Optimization and Harmonization of the pharmacotherapy of the Andalusian Health Service for the use of pertuzumab in neoadjuvance: HER2 positive tumor, negative hormonal receptors, with high risk of relapse (tumor > 2 cm or lymph node involvement). To assess effectiveness, the complete pathological response was used. For cardiac safety, the decrease in left ventricular ejection fraction greater than 10% was employed.

Results: Complete pathological response was superior in the pertuzumab group (70.0% vs. 30.8%). Cardiac safety was similar in both.

Conclusions: For patients with HER2 positive tumors and negative hormonal receptors with high risk criteria that receive pertuzumab, the complete pathological response is superior, with no increase in cardiac toxicity.

Resumen

Objetivo: El objetivo primario del estudio es comparar la efectividad de trastuzumab-quimioterapia con y sin pertuzumab. Como objetivo secundario se busca evaluar la seguridad cardiaca del tratamiento.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó todas las pacientes tratadas con pertuzumab-trastuzumab-quimioterapia ($n = 10$) o trastuzumab-quimioterapia ($n = 13$) (enero 2015-diciembre 2018) en un hospital de especialidades, que cumplían los criterios establecidos por la Comisión Central para la Optimización y Armonización de la farmacoterapia del Servicio Andaluz de Salud para uso de pertuzumab en neoadyuvancia: tumor HER2 positivo, receptores hormonales negativos, con alto riesgo de recaída (tumor > 2 cm o afectación ganglionar). Para valorar la efectividad se utilizó la respuesta completa patológica, y para la seguridad cardiaca, el descenso de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo superior al 10%.

Resultados: La respuesta completa patológica fue superior en el grupo con pertuzumab (70,0% versus 30,8%). La seguridad cardiaca fue similar en ambos.

Conclusiones: Para las pacientes con tumores HER2 positivo y receptores hormonales negativos con criterios de alto riesgo que reciben pertuzumab, la respuesta completa patológica resulta superior, sin observarse incremento de la toxicidad cardiaca.

KEYWORDS

Pertuzumab; Trastuzumab; Pathological complete response; Breast cancer; Neoadjuvance.

PALABRAS CLAVE

Pertuzumab; Trastuzumab; Respuesta completa patológica; Cáncer de mama; Neoadyuvancia.



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 Spain, breast cancer is the second most diagnosed type of cancer, with a 5-year prevalence of 129,928 patients (GLOBOCAN 2018).

In most cases, it is diagnosed in localized stages, and adjuvant/neoadjuvant complementary chemotherapeutic treatment is indicated, both presenting similar efficacy in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS). Neoadjuvant therapy has added advantages, such as allowing higher rates of conservative breast surgery².

In 20-25% of cases, the tumor overexpresses HER2 receptors, being a factor of poor prognosis³. In recent years, trastuzumab + chemotherapy (T-CT) has been considered to be the treatment of choice in these tumors⁴. Pertuzumab, like trastuzumab, is an anti-HER2 monoclonal antibody, which acts on a different subdomain to that used by trastuzumab, both of which are complementary in the tumor cell's receptor blockade. Pertuzumab in neoadjuvant therapy is indicated together with trastuzumab + chemotherapy (PT-CT) in locally advanced HER2 positive breast cancer, inflammatory or at an early stage with a high risk of relapse⁵.

To evaluate the efficacy of pertuzumab in neoadjuvant therapy, two phase II trials were performed: NeoSphere and Tryphaena. The first evaluated different combinations of pertuzumab and trastuzumab with docetaxel, the main variable being the complete pathological response (pCR). A higher pCR was observed with pertuzumab-trastuzumab-docetaxel (group B), and also a greater benefit in those patients who did not express hormonal receptors (HR)⁶. The Tryphaena⁷ trial evaluated cardiac safety and efficacy of various neoadjuvant treatment regimens including pertuzumab and trastuzumab.

The use of the pCR in both trials was allowed by the European Medicines Agency (EMA) due to the correlation observed with DFS and OS, but not being validated as a surrogate survival variable^{8,9}, so the EMA requested a confirmatory trial: Aphinity¹⁰; which included adjuvant patients and used invasive disease-free survival (IDFS) as the main variable. In this trial, a subgroup analysis was performed according to lymph node involvement and only statistically significant differences were observed in patients with positive nodes.

Under this assumption, the Central Commission for Pharmacotherapeutic Optimization and Harmonization (CCOAF by its Spanish acronym) of the Andalusian Health Service established as a necessary condition for the use of pertuzumab in neoadjuvant patients to have negative HER2 positive RH tumor with high risk of relapse, being tumor defined as > 2 cm or lymph node involvement¹¹.

The main objective of this study is to evaluate and compare the effectiveness results of neoadjuvant treatment with T-CT with/without pertuzumab. As a secondary objective, we seek to evaluate the cardiac safety of the treatment.

Methods

This is a retrospective observational study that included all patients with HER2 positive RH negative breast cancer who received neoadjuvant

treatment (January 2015-December 2018) in a specialty hospital and who met the CCOAFT criteria for high risk of relapse: tumor > 2 cm or lymph node involvement. Two groups of patients were differentiated according to the treatment received: T-CT (trastuzumab + docetaxel-carboplatin, epirubicin-cyclophosphamide + docetaxel or others of equivalent efficacy) or PT-CT (PT-docetaxel-carboplatin).

Descriptive variables (age, tumor size, Ki67, histological grade, lymph node involvement and neoadjuvant treatment) and clinical variables (effectiveness/safety) were collected. To measure effectiveness, the pCR was used after neoadjuvant (defining pCR as the total absence of neoplastic cells in breasts and armpits, according to the Symmans criteria¹²; equivalent to grade 5 in the Miller and Payne classification). Regarding safety, the appearance of a decrease in the left ventricular ejection fraction (LVEF) > 10% was considered after neoadjuvance.

Data were collected from the Farmis-Oncofarm[®] chemotherapy prescription program and the electronic medical record available at the hospital, both later processed using Microsoft Excel[®].

The study was approved by the Ethical Committee of the Southern Health Management Area of Seville.

Results

Thirteen patients were included in the T-CT group and ten in the PT-CT group, whose baseline characteristics are shown in table 1.

The percentage of patients who achieved pCR was 70.0% in the PT-CT group versus 30.8% in the T-CT group. Table 2 shows the pCR according to the high risk criteria presented by the patients.

There were two cases of LVEF > 10% descent in the T-CT group and one in the PT-CT group (16.7% versus 10.0%), but no patient reached LVEF < 45% (although post-chemotherapy LVEF values were reached by 48% in a patient belonging to the T-CT group, and 45% in a patient of the PT-CT group).

Discussion

As far as the authors know, three real-life studies of pertuzumab in neoadjuvance have been published¹³⁻¹⁵, but this is the first study to have selected the patients who could benefit most from the use of the drug (according to CCOAFT criteria). It is interesting to confirm whether these selection criteria –chosen on the basis of the results obtained in the pivotal trials of pertuzumab in neoadjuvant therapy– imply an improvement in the effectiveness of the therapies in the routine clinical practice.

In this study, the percentage of patients who achieved pCR is much higher in the group that received pertuzumab. In addition, the pCR rate in this group was higher than that observed in the pivotal pertuzumab trials in neoadjuvance: Out of group B patients, it was found 32.7% of pCR in breast and armpit in the NeoSphere trial (PT-docetaxel), while for arm C, an amount of 51.9% in the Tryphaena trial was identified (PT-docetaxel-

Table 1. Baseline characteristics of the patients

Variable	PT-CT group (n = 10)	T-CT group (n = 13)
Median age, years (rank)	48.9 (33.0-72.0)	52.0 (30.0-76.0)
Median size, cm (range)	2.4 (0.8-9.8)	2.7 (1.7-10.0)
Ki67 median, % (range)	54.0 (30.0-80.0)	60.0 (20.0-80.0)
Nottingham histological grade, n (%)		
– Grade 2	2 (20.0%)	5 (38.5%)
– Grade 3	8 (80.0%)	8 (61.5%)
Lymph node involvement, n (%)		
– Yes	6 (60.0%)	7 (53.9%)
– No	4 (40.0%)	6 (46.1%)
Chemotherapeutic treatment received, n (%)		
– Docetaxel-carboplatin x 6	10 (100%)	4 (30.8%)
– Epirubicin-cyclophosphamide x 4 + docetaxel x 4	0 (0%)	8 (61.5%)
– Others	0 (0%)	1 (7.7%)

PT-CT: pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy; T-CT: trastuzumab-chemotherapy.

Table 2. Pathological complete response based on the patients' high risk criteria

PT-CT group (n = 10)		T-CT group (n = 13)	
Overall pCR rate, n (%)	7 (70.0%)	Overall pCR rate, n (%)	4 (30.8%)
Risk criteria (n)	pCR, n (%)	Risk criteria (n)	pCR, n (%)
Lymph node involvement		Lymph node involvement	
Yes (n = 6)	6 (83.3%)	Yes (n = 7)	3 (42.8%)
No (n = 4)	2 (50.0%)	No (n = 6)	1 (16.7%)
Tumor size		Tumor size	
> 2 cm (n = 7)	5 (71.4%)	> 2 cm (n = 11)	4 (36.4%)
≤ 2 cm (n = 3)	2 (66.7%)	≤ 2 cm (n = 2)	0 (0.0%)
Lymph node involvement and tumor size > 2 cm (n = 4)	3 (75.0%)	Lymph node involvement and tumor size > 2 cm (n = 5)	3 (60.0%)

pCR: pathological complete response; PT-CT: pertuzumab-trastuzumab-chemotherapy; T-CT: trastuzumab-pertuzumab-chemotherapy.

carboplatin; a scheme received by patients in this study). Regarding the subgroup of negative RH patients from NeoSphere B arm, it is shown, however, a pCR rate of 63.2%, which is more similar to that observed in this real-life study (70.0%) for the PT-CT group, where all patients presented negative HR, as it was an inclusion criterion. Other real life studies show lower pCR rates for neoadjuvant pertuzumab than that observed in this study (52.8%¹³ and 59.0%¹⁴), and are also more similar to those of the pivotal trials. These differences may also be due to a less strict patient selection.

The approval of pertuzumab in neoadjuvance by the EMA was conditional upon the verification of its efficacy with a confirmatory trial, as the pCR is not validated as a surrogate of survival variable⁹. The confirmatory trial¹⁰ performs a pre-specified subgroup analysis according to lymph node involvement, with significantly higher IDFS being observed with pertuzumab, only in patients with positive nodes. In this study, the RCp in the PT-CT group was also higher among patients with lymph node involvement.

Regarding cardiac safety, 3.9% of patients in the C arm of the Tryphaena trial presented a LVEF > 10% decrease with LVEF < 50% post-chemotherapy. In this study, although some patients presented LVEF > 10% decreases and two reached a final < 50% value, in neither case < 45% values were reached, which would require the temporary interruption of anti-HER2 adjuvance treatment⁵.

In addition, regarding the Tryphaena trial, cardiac safety is similar in all three arms (although they receive different chemotherapy schemes with/without anthracyclines). In this study, all patients whom LVEF > 10% decreased were treated without anthracyclines, so that toxicity could be attributed to antiHER2 treatment.

The main limitation of the study is the small sample size. In addition, only 30.8% of patients of the T-CT group received chemotherapy treatment with docetaxel-carboplatin, equal to that received by all patients in the PT-CT group. Although the remaining patients of the T-CT group received other equivalent clinical practice schemes in terms of effectiveness according to treatment guidelines, most patients received anthracyclines (and none in the

PT-CT group), where cardiac safety outcomes for both groups could be less comparable.

In conclusion, taking into account the above limitations, pCR in patients with positive HER2 RH negative breast cancer with high risk criteria (tumor > 2 cm or positive nodes) treated with PT-CT in neoadjuvance is superior to that observed in T-CT, where pertuzumab addition does not imply that cardiac toxicity would increase. It would be interesting to prolong the follow-up in order to confirm whether pertuzumab is also an advantage in terms of survival.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to scientific literature

Pertuzumab is indicated in neoadjuvance for HER2 positive breast cancer, based on the results of phase II trials that used the pCR as an efficacy variable, considered valid for neoadjuvant studies, but whose correlation with the validated variables of long-term efficacy in this scope has not been fully demonstrated. Studies of the use of medicines in real life help us to confirm the external validity of the clinical trials outcomes.

We consider that this work is relevant for providing information on the effectiveness of the treatments used in routine clinical practice (with/without pertuzumab) and, especially, for having included patients who are supposed to have a greater benefit associated with pertuzumab (to be selected according to strict criteria). There are currently few real-life studies on pertuzumab in neoadjuvant and, as far as the authors know, none that have selected the patients this way.

Bibliography

- GLOBOCAN 2018 [Internet]. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer [accessed 06/01/2019]. Available at: <http://gco.iarc.fr/>
- Velasco-Capellas M, Martínez-Peralta S, Cerdá-Serdá P, Estival-González A, Fernández-Bruno M, Lianes-Barragán P. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de mama localmente avanzado. *Rev Senol Patol Mamar.* 2012;25(1):14-21.
- Ross JS, Slodkowska EA, Symmans WF, Pusztai L, Ravdin PM, Hortobagyi GN. The HER-2 receptor and breast cancer: ten years of targeted anti-HER-2 therapy and personalized medicine. *Oncologist.* 2009;14(4):320-68.
- Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, *et al.* Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2011;365(14):1273-83.
- European Medicines Agency. Ficha técnica de pertuzumab (Perjeta®) [Internet] [accessed 06/01/2019]. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140630129157/anx_129157_es.pdf
- Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, *et al.* Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32.
- Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, Harvey V, Eniu A, Hegg R, *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* 2013;24(9):2278-84.

8. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Constantino JP, Wolmark N, *et al.* Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet.* 2014;384:164-72.
9. Broglio KR, Quintana M, Foster M, Olinger M, McGlothlin A, Berry SM, *et al.* Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer with Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751-60.
10. Von Minckwitz G, Procter M, Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, *et al.* Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in early HER2-positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(7):702-10.
11. Servicio Andaluz de Salud. Consejería de Salud. Informe Marco para inclusión en Guía Farmacoterapéutica y Protocolización en Andalucía: Pertuzumab en cáncer de mama HER2+ en neoadyuvancia. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica (CCOAF) [Internet]. Noviembre 2017 [accessed 06/01/2019]. Available at: http://taqwin.sas.junta-andalucia.es/sites/Pruebas/CCOAF/INFORMES MARCOS PARA INCLUSIÓN EN GUIA/IM_032017.PERTUZUMAB.INFORME MARCO.CCOAF.pdf
12. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis C, Rajan R, Kuerer H, Valero V, *et al.* Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4414-22.
13. Fasching PA, Hartkopf AD, Gass P, Häberle L, Akpolat-Basci L, Hein A, *et al.* Efficacy of neoadjuvant pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab in routine clinical treatment of patients with primary breast cancer: a multicentric analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173:319-28.
14. Murthy RK, Raghavendra AS, Hess KR, Fujii T, Lim B, Barcenas CH, *et al.* Neoadjuvant pertuzumab-containing regimens improve pathologic complete response rates in Stage II to III HER2/neu-positive Breast Cancer: a retrospective, single institution Experience. *Clin Breast Cancer.* 2018;18(6):1283-8.
15. Spring L, Niemierko A, Haddad S, Yuen M, Comander A, Reynolds K, *et al.* Effectiveness and tolerability of neoadjuvant pertuzumab-containing regimens for HER2-positive localized breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;172:733-40.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades

Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities

Miguel Ángel Calleja-Hernández¹, José Manuel Martínez-Sesmero², Belén Santiago-Josefat³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid. España. ³Amgen S.A., Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Miguel Ángel Calleja Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Calle Dr. Fedriani, 3
41009 Sevilla, España.

Correo electrónico:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 20 de mayo de 2019;
aceptado el 28 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11280

Cómo citar este trabajo

Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades. *Farm Hosp.* 2020;44(3):100-8.

Resumen

El proceso de aprobación de los biosimilares de anticuerpos monoclonales en la Unión Europea está dirigido a descartar la presencia de diferencias significativas con el biológico original en los atributos de calidad, eficacia, inmunogenicidad y seguridad. Proporciona además la justificación para extrapolar la evidencia obtenida con un biosimilar en al menos una indicación al resto de indicaciones aprobadas para su biológico original, simplificando el programa de desarrollo de los biosimilares. Los biosimilares de anticuerpos monoclonales disponibles en la Unión Europea para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del cáncer han cumplido todos los requerimientos establecidos para la aprobación, y en muchos casos disponen de evidencia adicional. Además, los datos de uso en la vida real están confirmando la seguridad y eficacia de estos fármacos en las distintas patologías en las que se están utilizando. En España, varias sociedades médicas avalan el proceso regulatorio de los biosimilares y reconocen su papel en la eficiencia del sistema sanitario. No obstante, todavía existen algunas barreras que limitan su uso. La aplicación de diferentes medidas a nivel de paciente, prescriptor, institucional y nacional podría aumentar la penetración de los biosimilares, liberando recursos que podrían invertirse en otras terapias y, potencialmente, favorecer la innovación.

Abstract

The approval pathway for biosimilars of monoclonal antibodies in the European Union is aimed at ruling out the presence of significant differences with the original biological in quality attributes, efficacy, immunogenicity and safety. It also provides the rationale for extrapolating the evidence obtained with a biosimilar in at least one indication to the rest of the approved indications of its original biological, thus simplifying the development programme of biosimilars. Biosimilars of monoclonal antibodies available in the European Union for the treatment of inflammatory diseases and cancer have fulfilled all the requirements for approval, and many of them have additional evidence available. Moreover, real world data confirms the safety and efficacy of these drugs in the indications they are being used for. In Spain, many scientific societies endorse the regulatory pathway of biosimilars and acknowledge their role in the efficiency of the healthcare system. Even so, some barriers remain that limit their use. The implementation of different measures at the patient, prescriber, institutional, and national levels might increase the penetration of biosimilars, freeing up resources that may be invested in other therapies and, potentially, boost innovation.

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Extrapolación; Intercambiabilidad; Eficiencia; Nocebo; Enfermedades inflamatorias; Cáncer; España.

KEYWORDS

Biosimilars; Extrapolation; Interchangeability; Efficiency; Nocebo; Inflammatory diseases; Cancer; Spain.



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

Un biosimilar es un fármaco que contiene una versión del principio activo de un fármaco biológico original (también llamado "producto de referencia"). El proceso de producción de los fármacos biológicos es complejo y sujeto a múltiples variables, ya que implica a organismos vivos y con frecuencia tecnología de ADN recombinante. Como resultado, los propios biológicos originales presentan variabilidad entre diferentes lotes de fabricación, e incluso dentro de un mismo lote, que se debe mantener dentro de unos márgenes aceptables para evitar un impacto en los resultados clínicos. Las compañías farmacéuticas involucradas en el desarrollo de biosimilares, además, no tienen acceso a las especificaciones de fabricación de los biológicos originales (por ser información confidencial). Por tanto, estas compañías deben diseñar sus propios procedimientos, y mejorarlos hasta que los atributos críticos de sus biosimilares (aquellos que pueden afectar a la farmacocinética [FC], eficacia y seguridad) están dentro de un rango aceptable². En la práctica, esto significa que, aunque un biosimilar nunca puede ser una copia exacta del biológico original, debe ser altamente similar en cuanto a los atributos críticos. Una vez se ha conseguido esto, el biosimilar debe pasar por un proceso de aprobación específico para confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas respecto al biológico original.

El presente trabajo tiene por objetivo describir la situación actual de los biosimilares de anticuerpos monoclonales (AcMs) en la Unión Europea (UE) y en España. En primer lugar, revisamos el proceso regulatorio de los fármacos biosimilares en la UE, poniendo especial énfasis en las particularidades de los AcMs debido a su complejidad. Este proceso proporciona la justificación para la extrapolación y el *switch*, dos de los aspectos más controvertidos de los biosimilares, que se discuten en mayor profundidad. Seguidamente, describimos los biosimilares de AcMs actualmente disponibles en la UE en dos áreas terapéuticas en las que se usan ampliamente (enfermedades inflamatorias y oncología). Analizamos brevemente el diseño de los ensayos pivotales que han llevado a su aprobación, los aspectos que apoyan la extrapolación, y la evidencia disponible sobre otros puntos relevantes (datos a largo plazo, *switch*). Finalmente, nos centramos en la situación actual y las perspectivas de futuro de los biosimilares en España, extensivas a los biosimilares de AcMs, y exponemos las medidas que podrían favorecer el uso de estos fármacos, contribuyendo a la eficiencia del sistema sanitario.

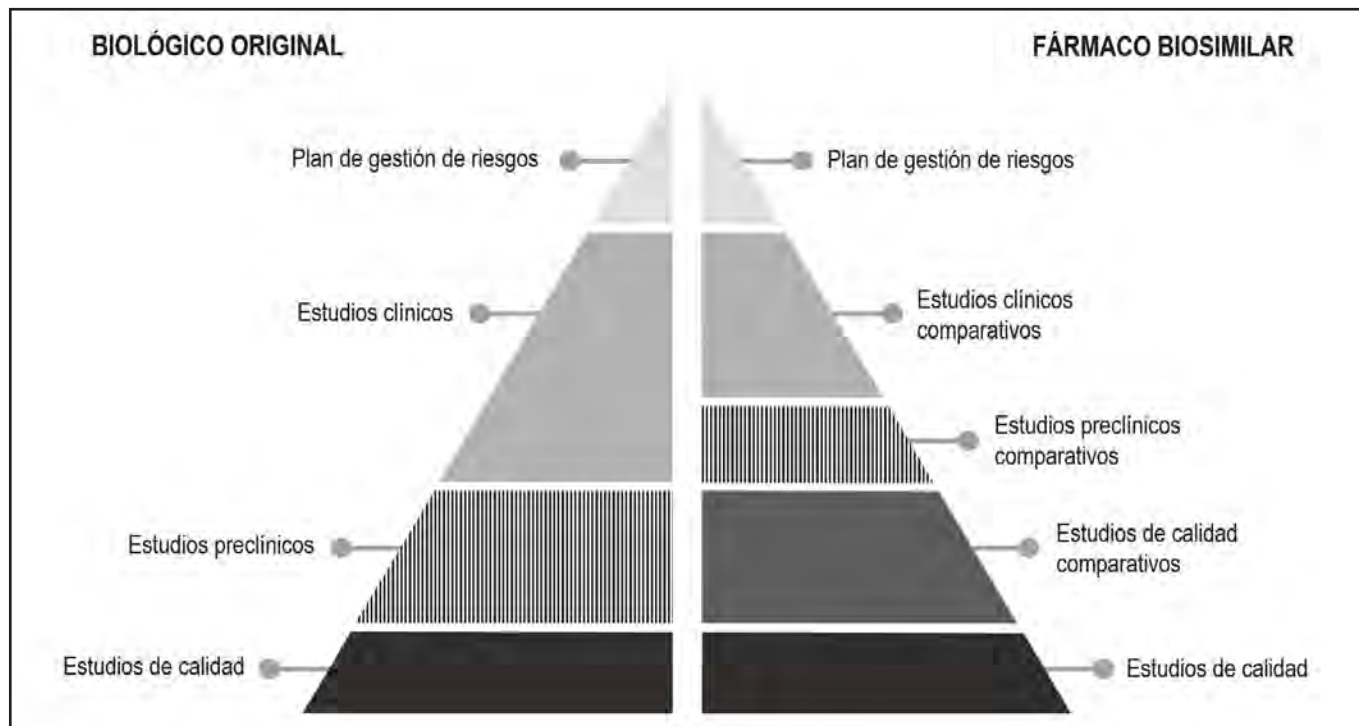
Regulación de los biosimilares en la Unión Europea

Los fármacos biológicos (incluyendo los AcMs) deben pasar por un proceso de aprobación centralizado antes de poder ser comercializados en la UE. El proceso específico para los biosimilares se instauró en 2004, y su objetivo es confirmar la ausencia de diferencias clínicamente significativas respecto al biológico original. Esto se consigue mediante estudios comparativos, que se realizan de forma escalonada, de manera que los resultados obtenidos en cada fase determinan los estudios requeridos en la siguiente³. La figura 1 muestra el peso relativo de cada tipo de evidencia en el proceso de aprobación de los fármacos biológicos y sus biosimilares.

El primer paso consiste en estudios de calidad, ya que se consideran mucho más sensibles que los ensayos clínicos para detectar diferencias menores que pueden tener un impacto en la seguridad, eficacia e inmunogenicidad. Los estudios de calidad pueden implicar de 20 a 40 pruebas analíticas⁴, que comparan las estructuras primarias, modificaciones postraduccionales, variantes, estructuras de orden superior y actividad biológica del biosimilar y el biológico original. En el caso de los AcMs, que tienen múltiples dominios funcionales, caracterizar la actividad biológica implica no solo determinar el mecanismo de acción, sino también la función de los fragmentos de unión al antígeno (Fab) y cristalizables (Fc) por separado y en conjunto. Finalmente, se analizan las impurezas, la formulación, la potencia y la estabilidad².

El siguiente paso son los estudios preclínicos que, en el caso de los AcMs, siempre deben incluir estudios *in vitro* de farmacodinámica (FD). En ellos se compara la unión de las regiones Fab y Fc de ambos productos (biosimilar y original) a sus moléculas diana, y las funciones mediadas por esta unión. Si los estudios de calidad han mostrado diferencias relevantes respecto al biológico original, si el biológico original media efectos que no pueden ser completamente elucidados mediante estudios *in vitro* (lo que ocurre con varios AcMs), o si persiste cualquier otro tipo de incertidumbre, se requieren estudios *in vivo* (FC, FD y/o seguridad) antes de proceder a los estudios clínicos. Los estudios *in vivo* se deben realizar en una especie (generalmente primates, por la especificidad de los AcMs) y/o modelo (por ejemplo, ratones transgénicos, modelos de xenoinjerto) relevante; si no se dispone de ellos, el desarrollador del biosimilar puede proceder directa-

Figura 1. Requerimientos para la aprobación: diferencias entre los fármacos biológicos originales y biosimilares.



mente a la fase clínica, siempre que se apliquen medidas para mitigar los potenciales riesgos⁵.

Dado que el biológico original ya ha demostrado eficacia, seguridad y un perfil beneficio/riesgo positivo, el objetivo principal de la fase clínica del biosimilar es únicamente demostrar comparabilidad con el biológico original. El tipo de estudios a realizar dependerá de la complejidad de la molécula. En general, para todos los biosimilares se requieren estudios de FC/FD e inmunogenicidad³. Los estudios de FD únicamente se deben realizar si existe un marcador subrogado de eficacia válido, lo cual no siempre es el caso para los AcMs. Por otro lado, los datos clínicos de FC son especialmente relevantes. Si el biosimilar demuestra tener una exposición similar a la del biológico original, junto con datos analíticos y funcionales favorables, el desarrollador puede realizar directamente estudios clínicos de fase III a la misma dosis aprobada para el AcM original, sin tener que realizar antes estudios de fase II².

Para algunos biosimilares, si existen marcadores clínicos válidos de FD, no es necesario realizar estudios clínicos más allá de la fase I. Los AcMs, no obstante, son moléculas especialmente complejas. Por tanto, por robusta que sea la evidencia recogida en los estudios de FC/FD, se impone realizar como mínimo un ensayo de fase III de equivalencia en eficacia, que además evalúe la seguridad³. En estos estudios de fase III, las poblaciones y las variables escogidas deben ser lo suficientemente sensibles para detectar diferencias entre el biológico original y el biosimilar, en caso de que existan. Estas variables no siempre coinciden con las utilizadas habitualmente en la indicación/área terapéutica escogida. Por ejemplo, en oncología, la tasa de respuesta se considera una variable adecuada para evaluar la equivalencia entre los biosimilares y los biológicos originales, si es suficientemente sensible a la acción de los fármacos y no está influenciada por factores externos⁵. El posicionamiento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre anticuerpos biosimilares se muestra de acuerdo con esto; pero también indica que, en los estudios con biosimilares, sería deseable incluir variables tradicionales de eficacia como la supervivencia libre de progresión o la supervivencia global⁶.

El tema de la inmunogenicidad merece una atención especial. Todos los productos biológicos tienen una capacidad intrínseca para desencadenar reacciones inmunes no deseadas, y los AcMs no son una excepción. Dado que no son tratamientos sustitutivos, los AcMs no suelen desencadenar la producción de anticuerpos neutralizantes contra moléculas endógenas (como puede ser el caso de las eritropoyetinas recombinantes)⁷. Aun así, una respuesta inmune al AcM puede reducir o eliminar la respuesta clínica, o desencadenar reacciones adversas graves⁸. Por tanto, para ser aprobados en la UE, los AcMs biosimilares deben demostrar que no presentan diferencias significativas de inmunogenicidad respecto a sus biológicos originales.

El primer paso para determinar la inmunogenicidad de un biosimilar es caracterizar mediante técnicas analíticas los factores relacionados con el fármaco que están implicados en el desarrollo de anticuerpos antifármaco (secuencia de aminoácidos, glicosilación, formulación e impurezas) y compararlos con los del biológico original^{3,8,9}. No obstante, el desarrollo de anticuerpos también depende de factores relacionados con el paciente (por ejemplo, edad, situación del sistema inmune), con la enfermedad (como comorbilidades, tratamientos concomitantes) y con el tratamiento en estudio (por ejemplo, exposición)^{1,3}. Además, en el caso de los AcMs es particularmente difícil predecir las potenciales reacciones inmunológicas en humanos partiendo únicamente de las diferencias a nivel de producto. Los ensayos con animales tampoco son especialmente sensibles a este respecto. Por tanto, la aprobación de un AcM biosimilar siempre requerirá de datos clínicos de inmunogenicidad, que se pueden obtener durante los estudios de FC o de eficacia/seguridad, o de forma aislada. A la hora de escoger la población, se ha de tener en cuenta que los pacientes sanos (que generalmente participan en estudios de FC) pueden ser la población más sensible para detectar diferencias en la inmunogenicidad, por presentar una respuesta inmune más fuerte y rápida^{1,3}.

Una vez se han obtenido los datos descritos anteriormente, el último paso para optar a la aprobación del biosimilar es el mismo que para los biológicos originales: presentar un plan de gestión de riesgos³. Este incluye un plan de farmacovigilancia y medidas de minimización de riesgos, y se basa en la experiencia ganada con el biológico original³. Como parte del plan de gestión de riesgos, durante los cinco primeros años tras la aproba-

ción, la ficha técnica y el prospecto deben incluir un triángulo negro invertido, acompañado de un texto que invita a los profesionales sanitarios y pacientes a notificar las reacciones adversas que puedan ocurrir, para indicar que el medicamento está sujeto a un seguimiento especialmente intensivo. El triángulo negro se aplica a todos los fármacos biológicos (no únicamente a los biosimilares) que han sido aprobados tras demostrar un perfil riesgo/beneficio favorable. El objetivo del seguimiento es recopilar información que no se ha podido obtener durante el desarrollo (por ejemplo, efectos a largo plazo) y asegurar que el perfil de seguridad sigue siendo favorable¹⁰. La legislación europea –y por extensión, la española– obliga a incluir el nombre comercial (unívoco respecto al nombre del principio activo) y el número de lote en las notificaciones de reacciones adversas que impliquen biosimilares, para facilitar la trazabilidad^{11,12}. No obstante, la introducción de esta legislación no ha aumentado la inclusión de nombres comerciales en las notificaciones de seguridad relacionadas con fármacos biológicos, y la inclusión de los números de lote continúa siendo muy baja (5-21%)¹³.

Para los biológicos en general (incluyendo los AcMs biosimilares) puede ser difícil evaluar la seguridad a largo plazo únicamente en base a las notificaciones espontáneas de reacciones adversas, por lo que la *European Medicines Agency* (EMA) puede solicitar la inclusión de los pacientes en registros para promover la captura exhaustiva y consistente de los datos de seguridad^{1,3}. También pueden solicitar estudios adicionales de seguridad postcomercialización. Estos estudios permiten detectar reacciones adversas infrecuentes, que solo se observan cuando se utiliza el fármaco en poblaciones más amplias y durante periodos de tiempo más largos que en los estudios de registro³.

En resumen, la seguridad de los AcMs se monitoriza de forma más exhaustiva que la de la mayoría de fármacos de síntesis química (dada su complejidad), pero no existen requerimientos especiales de farmacovigilancia para los biosimilares respecto a los aplicados a los biológicos originales. Los resultados obtenidos desde 2006 avalan la estrategia de la EMA: por el momento no se ha detectado ninguna diferencia relevante en la seguridad de los biosimilares aprobados respecto a sus biológicos originales, y ningún biosimilar se ha retirado por razones de seguridad³.

Extrapolación

Una vez el biosimilar ha demostrado similitud con el biológico original en cuanto a calidad, datos preclínicos y FC/FD, y ha demostrado una eficacia equivalente y seguridad similar en al menos una de sus indicaciones aprobadas, la EMA permite apoyarse en la experiencia ganada con el biológico original para extender la totalidad de la evidencia del biosimilar al resto de indicaciones aprobadas del biológico original. Esto evita repetir ensayos clínicos de fase III de forma innecesaria, con las consiguientes implicaciones éticas y económicas. El único aspecto que no se puede extrapolar directamente es la inmunogenicidad que, como ya se ha comentado, está influenciada por características ajenas al producto^{1,3}.

De acuerdo con los requerimientos de la EMA, para permitir la extrapolación se deben cumplir las siguientes condiciones: a) El mecanismo de acción debe estar mediado por la misma molécula diana en ambas indicaciones; b) el biosimilar debe haber demostrado equivalencia con el biológico original en estudios comparativos realizados en una población suficientemente sensible para detectar diferencias entre ambos, si las hubiera; c) si las indicaciones pertenecen a diferentes áreas terapéuticas, y el mecanismo de acción, posología y/o FC del biosimilar difieren de los del biológico original, pueden ser necesarios estudios adicionales; d) el biosimilar debe haber demostrado un perfil de seguridad comparable con el del biológico original en la indicación evaluada, y e) el biosimilar debe realizar estudios adicionales de inmunogenicidad^{1,3}. Esta estrategia viene avalada por los datos de seguridad y eficacia obtenidos desde que se aprobó el primer biosimilar en la UE en 2006³.

Es importante recordar que la extrapolación no es un concepto completamente nuevo; se asemeja al ejercicio de comparabilidad que se aplica de forma rutinaria a los biológicos originales cuando se realizan cambios mayores en su proceso de fabricación. En estos casos, la EMA también se apoya en estudios preclínicos de calidad e *in vitro* para aplicar la evidencia obtenida con el biológico previo al cambio al biológico obtenido por el nuevo proceso, y no obliga a repetir los ensayos clínicos en cada indicación aprobada³.

Intercambiabilidad, sustitución y switch

Se espera que los biosimilares aprobados para una indicación determinada tengan el mismo efecto clínico que su biológico original. Por tanto, es posible intercambiar un biológico original por su biosimilar (o viceversa), o un biosimilar por otro, mediante *switch* (prescriptor) o sustitución (farmacéutico). La EMA no proporciona recomendaciones sobre la intercambiabilidad con el biológico original: aunque aconsejan involucrar a los prescriptores en la decisión final, la postura conjunta de la EMA y la Comisión Europea (CE) es que son los Estados miembros los que deben decidir si los biológicos y sus respectivos biosimilares pueden ser intercambiables³.

De acuerdo con la legislación europea, los estudios de *switch* no son obligatorios para los biosimilares. No obstante, todos los AcMs biosimilares dirigidos a enfermedades inflamatorias^{4,17} y uno de los disponibles para el tratamiento del cáncer¹⁷ han incluido uno o, de forma menos frecuente, múltiples *switch* en sus estudios clínicos de fase III. Una revisión sistemática de la literatura hasta junio de 2017, que consideró también estudios postautorización, identificó 50 estudios con *switch* de AcMs originales a biosimilares en el área de inflamación. Los autores concluyeron que, en la gran mayoría de estos estudios, no se notificaron diferencias en cuanto a la eficacia, seguridad e inmunogenicidad después del *switch*. Se ha de destacar que casi todos los estudios identificados en esta revisión implicaron un único *switch* del biológico original a un biosimilar. Además, los autores no pudieron identificar ningún estudio que notificara un *switch* entre biosimilares de un mismo biológico original¹⁸. Una segunda revisión sistemática de estudios pre y postautorización hasta noviembre de 2017 únicamente identificó dos estudios de *switch* en indicaciones oncológicas, lo que según los autores podría explicarse por dificultades técnicas y éticas¹⁹. Cabe destacar que, al contrario de lo que ocurre con las enfermedades inflamatorias, la naturaleza aguda de muchas indicaciones en oncología implica un uso a corto plazo de AcMs terapéuticos, que dificulta la evaluación de *switch*. A medida que vaya aumentando el número de AcMs biosimilares disponibles, es previsible que crezca el número de estudios de *switch* en estos escenarios menos explorados (oncología, *switch* múltiple). No obstante, el aumento en las opciones de tratamiento también hará difícil abarcar todas las situaciones con las que los prescriptores van a enfrentarse en la práctica clínica. En este sentido, la monitorización postcomercialización, los registros y bases de datos de pacientes, y los estudios de *real world evidence* pueden proporcionar una información adicional valiosa sobre los diferentes patrones de *switch* y sus resultados. Esto, junto con los estrictos requerimientos establecidos por la EMA para la aprobación de los AcMs biosimilares, ayudará a reforzar la evidencia obtenida en estudios clínicos sobre la seguridad de intercambiar fármacos con un mismo principio activo biológico²⁰.

Biosimilares de anticuerpos monoclonales actualmente disponibles en la Unión Europea

Obtuvimos el listado de los biosimilares aprobados en la UE (hasta febrero de 2019) en la página web de la EMA (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>), combinando los filtros "*categories=human*", "*medicine=European public assessment reports (EPAR)*", "*authorisation status=authorised*" y "*medicine type=biosimilar*". El estatus de aprobación se confirmó mediante el *Union Register of Medicinal Products* (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm). Posteriormente, llevamos a cabo una revisión manual para limitar los resultados a AcMs indicados en las áreas terapéuticas de interés. Para completar la información proporcionada por los EPAR de la EMA y localizar datos relevantes publicados postautorización, llevamos a cabo una búsqueda en PubMed y en los principales congresos de enfermedades inflamatorias/oncología.

Enfermedades inflamatorias

Los nueve biosimilares de AcMs aprobados en la UE para el tratamiento de las enfermedades inflamatorias (incluyendo reumatología, dermatología y gastroenterología) se concentran en tres moléculas: adalimumab, infliximab y rituximab. Aunque no son anticuerpos, ya que su estructura solo incluye una porción de anticuerpo (región constante de inmunoglobulina G humana), los dos biosimilares aprobados para el inhibidor de factor de

necrosis tumoral alfa etanercept se han incluido también debido a su complejidad^{15,16}. La tabla 1 muestra datos relevantes sobre estos biosimilares.

Todos los biosimilares de rituximab e infliximab, y la mitad de los de adalimumab (FKB-327, SB5) y etanercept (SB4) han sido aprobados para su uso en enfermedades inflamatorias en base a un único ensayo de fase III en artritis reumatoide, población suficientemente sensible para detectar diferencias, aunque los inmunosupresores que reciben estos pacientes podrían dificultar la evaluación de diferencias en la inmunogenicidad^{15,17}. Para aportar más información, GP2017 y ABP501 (ambos adalimumab) disponen de un ensayo de fase III adicional en pacientes con psoriasis¹⁷. Por otra parte, GP2015 (etanercept) se evaluó primero en pacientes con psoriasis¹⁶, y posteriormente se han publicado los resultados de un estudio de fase III adicional en artritis reumatoide^{21,22}. En varias de sus evaluaciones de biosimilares, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) ha expresado su preferencia por las variables continuas (por ejemplo, cambio en el *Disease Activity Score 28 [DAS28]* o el *Psoriasis Area and Severity Index [PASI]*) respecto a las variables categóricas (por ejemplo, *American College of Rheumatology 20 [ACR20]* o *PASI75*), y por las mediciones tempranas de la respuesta (antes de que la curva de respuesta alcance su meseta) respecto a las tardías, por considerarlas más sensibles para detectar potenciales diferencias. Por ello, la mayoría de los estudios han incluido variables continuas de eficacia (principales o secundarias), y las han evaluado en diferentes puntos temporales^{16,17}. De los biosimilares considerados aquí, los que presentan un tratamiento a más largo plazo en pacientes con artritis reumatoide son SB4 (etanercept), y FKB-327 y ABP501 (ambos adalimumab), con > 90 semanas. La duración del tratamiento en los estudios en psoriasis fue muy similar entre los diferentes biosimilares (51-52 semanas)^{16,17}. Como ya se ha comentado, en el programa de desarrollo de todos los biosimilares de AcMs/etanercept aprobados para enfermedades inflamatorias se ha investigado el efecto del *switch* (en psoriasis, ABP501, GP2017 [ambos adalimumab] y GP2015 [etanercept]), aunque únicamente GP2017 (ambos adalimumab) y GP2015 (etanercept) poseen evidencia sobre *switch* múltiple^{16,17}. En todos los estudios realizados se ha notificado equivalencia en eficacia, seguridad e inmunogenicidad tras uno o múltiples *switch*. En el periodo postcomercialización, la inmensa mayoría de los estudios de *switch* se han realizado con CT-P13 (infliximab)¹⁸.

Oncología

La CE ha aprobado nueve biosimilares de AcMs para indicaciones en oncología, incluyendo trastuzumab, rituximab y bevacizumab. La tabla 2 muestra datos relevantes sobre estos biosimilares.

CT-P10 y GP2013, biosimilares de rituximab, se han evaluado en pacientes con linfoma folicular avanzado, por ser la indicación aprobada de rituximab más común en oncología y suficientemente sensible para detectar potenciales diferencias entre el biosimilar y el biológico original. La variable principal escogida en ambos casos ha sido la tasa de respuesta global (TRG), relevante en esta indicación según el CHMP¹⁷.

Todos los estudios de fase III de los biosimilares de trastuzumab se han realizado en pacientes con cáncer de mama, porque el mecanismo de acción descrito en cáncer de mama precoz y metastásico HER2+, y en cáncer gástrico metastásico HER2+, es similar. La población de pacientes con cáncer de mama precoz HER2+ en neoadyuvancia y adyuvancia, incluida en los estudios confirmatorios de SB3, ABP980 y CT-P6 se considera más sensible para evaluar posibles diferencias que la población con cáncer metastásico incluida en el estudio de fase III de MYL-14010 y en el principal estudio de fase III de PF-05280014, aunque este último también dispone de un estudio de apoyo en neoadyuvancia. El CHMP, no obstante, ha validado ambas aproximaciones. De la misma manera, aunque el CHMP ha avalado la sensibilidad de la variable principal escogida para CT-P6 y ABP980 (respuesta patológica completa [RPC] total, ausencia de cáncer invasivo tanto en la mama como en los ganglios axilares), también ha considerado aceptable la variable principal escogida en el estudio de SB3 (RPC únicamente en mama)¹⁷. Los efectos del *switch* solo se han evaluado para ABP980^{21,19}, y los datos sugieren que el cambio del biológico original al biosimilar no afectó a la eficacia, seguridad o inmunogenicidad.

La patología escogida para los estudios de fase III de los biosimilares de bevacizumab ABP215 y PF-06439535 (cáncer de pulmón no microcítico) también ha sido avalado por el CHMP como suficientemente sensible, y la variable principal evaluada (TRG) es considerada la más sensible para poder detectar diferencias entre el biológico original y sus biosimilares¹⁷.

Tabla 2. Principales características de los biosimilares de anticuerpos monoclonales aprobados en la Unión Europea en el área de oncología hasta febrero de 2019

Principio activo	Marca comercial	Molécula	Titular en la UE	Año aprobación en la UE	Indicaciones evaluadas/ en la fase III	Programa de desarrollo		Indicaciones aprobadas																	
						Variable principal	Secuencia switch (n.º máximo switch/brazo)	LNH ^a	LLC ^a	Cáncer gástrico metastásico HER2+	Cáncer mama precoz HER2+	Cáncer mama metastásico HER2+	Cáncer mama metastásico	CPNM ^a	Cáncer ovario, trompas de Falopio, o peritoneo ^d	CCR metastásico	Carcinoma células renales ^e	Carcinoma cérvix ^f							
MabThera ^{®23}	---	---	Roche	1998	---	---	---	X	X																
RITUXIMAB																									
Blitzima [®]								X	X																
Ritemvia [®]		CTP10 ¹⁷	Celltrion	2017	LFA	TRG en ciclo 8	---	X	X																
Rituzena [®]								X	X																
Truxima [®]								X	X																
Rixathon [®]		GP2013 ¹⁷	Sandoz	2017	LFA	TRG en ciclo 8	---	X	X																
Riximyo [®]								X	X																
Herceptin ^{®23}	---	---	Roche	2000	---	---	---	X	X	X	X														
ONTRUZANT [®]		SB3 ²³	Samsung Bioepis	2017	Cáncer de mama precoz o localmente avanzado HER2+	RPC mama en ciclo 8	---	X	X																
KANJINTI [®]		ABP980 ¹⁷	Amgen	2018	Cáncer de mama precoz HER2+	RPC total en ciclo 8	O-B (1)	X	X	X	X														
HERZUMA [®]		CTP6 ¹⁷	Celltrion	2018	Cáncer de mama precoz o localmente avanzado HER2+	RPC total en ciclo 8	---	X	X	X	X														
TRAZIMERA [®]		PF-05280014 ¹⁷	Pfizer	2018	Cáncer de mama metastásico HER2+ ^b	TRG en ciclo 8	---	X	X	X	X														
OGIVRI [®]		MYL-1401O ¹⁷	Mylan	2018	Cáncer de mama localmente recurrente o metastásico HER2+	TRG en ciclo 8	---	X	X	X	X														
AVASIN ^{®23}	---	---	Roche	2005	---	---	---	---	---	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
MVASI [®]		ABP215 ¹⁷	Amgen	2018	CPNM no escamoso metastásico	RR de TRG durante el estudio (6 ciclos)	---	---	---	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ZIRABEV [®]		PF-06439535 ²³	Pfizer	2019	CPNM no escamoso avanzado	TRG durante el estudio (6 ciclos)	---	---	---	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

El fármaco biológico original aparece en negrita. CCR: cáncer colorrectal; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; HER2+: positivo para el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; LFA: linfoma folicular avanzado; LLC: leucemia linfocítica crónica; LNH: linfoma no Hodgkin; O-B: del fármaco original al biosimilar; RPC: respuesta patológica completa; RR: riesgo relativo; TRG: tasa de respuesta global; UE: Unión Europea. ^aIncluye linfoma folicular con respuesta al tratamiento de inducción, linfoma folicular de grado II-V quimiorresistente o refractario/en recaída, y linfoma difuso de células B grandes. ^bSin tratamiento previo o refractario/en recaída. ^cAvanzado no resecable, recidivante o metastásico, con predominio de células no escamosas. ^dAvanzado en primera línea, o sensible a platino en primera recaída, o resistente a platino recurrente. ^eAvanzado y/o metastásico. ^fPersistente, recurrente o metastásico. ^gSolo se dispone de datos de switch en neoplasias. ^hUn segundo estudio de soporte evaluó como variables secundarias la RPC en mama y la TRG en pacientes con cáncer de mama HER2+ operable. ⁱMientras MVASI y Zirabev únicamente están indicados en combinación con paclitaxel, Avastin está indicado además en combinación con capecitabina en pacientes en los que no se considera apropiado el tratamiento con taxanos o antiricinas. ^jA diferencia de Avastin y MVASI, Zirabev únicamente está indicado para el tratamiento de CPNM sin mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR].

Situación actual y perspectivas futuras de los biosimilares en España

La contribución de los biosimilares a la eficiencia del sistema sanitario es un hecho reconocido por varias sociedades médicas y farmacéuticas españolas^{6,32,34}. Por un lado, los ahorros se pueden atribuir directamente a la adquisición de biosimilares en lugar de biológicos originales. El procedimiento de aprobación abreviado de los biosimilares elimina partes del dossier de registro que son obligatorias para los biológicos originales (por ejemplo, estudios de fase II, buena parte de los estudios de fase III). Como resultado, el precio de lanzamiento estimado para los biosimilares en España es como media un 30% más bajo que el de los biológicos originales³⁵. Por otro lado, los biosimilares pueden inducir ahorros indirectos para el sistema sanitario, impulsados por los requerimientos legales y la competencia. En España, en concreto, cuando se comercializa el primer biosimilar de un biológico original (siempre a un precio reducido respecto al producto de referencia), el precio del biológico original debe reducirse hasta, como mínimo, igualar el precio del biosimilar³⁶. Esto, en teoría, difumina la ventaja de precio que representaría un incentivo para el uso del biosimilar. Sin embargo, se debe tener en cuenta que los fabricantes pueden ofrecer descuentos adicionales en negociaciones posteriores o concursos públicos. Además, a medida que aumentan los biosimilares comercializados para un biológico original concreto, aumenta la competencia, produciendo una bajada de precios aún mayor. Una manera frecuente de aumentar esta competencia son, de nuevo, los concursos públicos, especialmente cuando los contratos son de corta duración y/o se otorgan a varios proveedores simultáneamente³⁷.

La contribución de cada uno de estos escenarios al ahorro de costes sanitarios depende del grado de penetración de los biosimilares en el sistema. Como muestra de esto, un análisis retrospectivo de datos españoles estimó el ahorro derivado de la aparición de los biosimilares en 479 millones de euros para el periodo 2009-2016. Más de la mitad (65%) de este ahorro se produjo entre 2015-2016, principalmente por la bajada de precio de los biológicos originales infliximab e insulina glargina impulsada por la aparición de biosimilares, y no por la adquisición directa de éstos. El mismo análisis estimó un ahorro de 1.965 millones de euros para el periodo 2017-2020, por la aparición de biosimilares para el tratamiento de patologías muy prevalentes y/o que actualmente se tratan con biológicos originales de precio elevado³⁵. El ahorro derivado directa o indirectamente de los biosimilares libera recursos que pueden invertirse en nuevos tratamientos o tecnologías sanitarias originales. La adopción de estas terapias, además de proporcionar un beneficio inmediato al paciente, supone un impulso a la innovación en la industria farmacéutica, que deriva a su vez en beneficios adicionales para los pacientes a largo plazo. El efecto de los biosimilares en la innovación se ve reforzado además por la aparición de nuevos dispositivos de administración asociados a algunos biosimilares, y la realización de estudios clínicos o de *real world evidence* adicionales.

Esto último es especialmente relevante, ya que la toma de decisiones por parte de los prescriptores depende en gran medida de la evidencia científica. En este sentido, se debe destacar que el proceso de aprobación abreviado de los similares (justificado por la totalidad de la evidencia disponible) no ha ido en detrimento de su eficacia y seguridad, como muestran los datos recogidos por la EMA hasta el momento. Como se ha comentado anteriormente, los estudios de fase III de los biosimilares han incluido poblaciones y variables que cumplen los requerimientos del CHMP y, en algunos casos, las compañías han realizado estudios de apoyo en indicaciones reclamadas históricamente por las sociedades médicas, como la psoriasis³². Asimismo, los programas de desarrollo han incluido características en principio no requeridas por la EMA para demostrar biosimilitud, pero que pueden ser de interés para los prescriptores, como son los estudios de *switch*. Es de prever que, si se dirigen esfuerzos a comunicar esta evidencia a los prescriptores de forma efectiva, se ayude a vencer las reticencias que todavía puedan quedar respecto a los biosimilares, lo cual ayudaría a su vez a aumentar su penetración en el sistema sanitario sin tener que imponer necesariamente cuotas de prescripción.

Otro aspecto que puede ayudar a aumentar el uso de los biosimilares, por su influencia en los prescriptores, es el posicionamiento favorable (o como mínimo neutro) de las sociedades médicas y la mención expresa a los biosimilares en las guías de tratamiento. En el primer punto se ha avan-

zado mucho, y en la actualidad varias sociedades científicas españolas avalan el procedimiento de generación de evidencia establecido por la EMA para los biosimilares. Como ejemplo, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Patología Digestiva (SEPD), la SEOM y la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) aceptan actualmente la extrapolación, siempre que se cumplan los requerimientos de la EMA^{6,32,34,38}. Respecto a la mención de los biosimilares en las guías clínicas, sigue siendo una asignatura pendiente, también se han hecho algunos avances. Un ejemplo son las recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en pacientes con espondiloartritis axial³⁹.

La confianza en el perfil de seguridad de los biosimilares es otro aspecto clave. Ya se dispone de información de seguridad a largo plazo proveniente de ensayos clínicos, y todos los biosimilares tienen un plan de gestión de riesgo y están sujetos a los mismos requerimientos de farmacovigilancia postcomercialización que los biológicos originales. Además, a medida que transcurre el periodo postcomercialización, se generarán datos en práctica clínica en poblaciones más amplias y diversas que las incluidas en los ensayos clínicos. La trazabilidad jugará un papel cada vez más importante a medida que aparezcan nuevos biosimilares y aumenten las opciones terapéuticas para un mismo principio activo. El identificador único impreso en todos los envases de medicamentos de prescripción a partir de febrero de 2019⁴⁰ facilita la trazabilidad de estos fármacos y ayuda a atribuir los posibles acontecimientos adversos que puedan ocurrir a fármacos concretos, dilucidando el perfil de seguridad de unos biosimilares respecto a otros y respecto a los biológicos originales.

A nivel administrativo, el acceso de los biosimilares se podría agilizar facilitando su inclusión en las guías farmacoterapéuticas de los hospitales. Actualmente, esta inclusión se suele consensuar entre el servicio médico, el servicio de farmacia hospitalaria, y la dirección médica y económica, o bien se decide en la Comisión de Farmacia y Terapéutica. Por otro lado, en los casos en que se convoquen concursos públicos, se deberían otorgar contratos cortos a múltiples ganadores para promover la competencia y, por tanto, la disponibilidad de biosimilares a largo plazo. La concesión de los contratos no debería obedecer únicamente a aspectos económicos, sino también de calidad, incluyendo entre otros la evidencia científica aportada, la disponibilidad de programas de soporte a pacientes, la calidad del material de acondicionamiento, la información incluida en el etiquetado o el dispositivo de administración. Esto contribuiría a aumentar la confianza, compromiso y preferencia de los pacientes y de los profesionales sanitarios por los AcMs biosimilares.

Si consideramos el *switch* y la sustitución, en España la orden SCO/2874/2007 impide la sustitución automática cuando no hay un consenso previo con el prescriptor⁴¹. En consecuencia, los servicios de farmacia solo pueden sustituir biológicos originales por sus biosimilares si lo han consensuado previamente con los prescriptores en la Comisión de Farmacia y Terapéutica, y siempre deben informar al prescriptor del fármaco utilizado en cada caso. Muchos prescriptores prefieren seguir decidiendo qué biosimilar o fármaco original se debe utilizar en cada caso, y persisten prejuicios contra el uso de biosimilares que no están justificados a la luz de la evidencia disponible. Los prescriptores favorables al *switch*, mientras tanto, pueden encontrar difícil comparar las diferentes ofertas de los biosimilares en todas sus posibles dimensiones. Asimismo, puede ser especialmente difícil que diferentes servicios de un mismo centro lleguen a un consenso sobre la intercambiabilidad de un determinado biosimilar, especialmente cuando la disponibilidad de estudios sobre *switch* varía ostensiblemente entre las diferentes áreas terapéuticas.

A nivel nacional, países como Portugal, Francia y Reino Unido someten a los biosimilares aprobados por la CE a una evaluación económica adicional de coste/beneficio antes de decidir el reembolso. En España no se requiere esta evaluación para la negociación de precio y reembolso, por lo que no se retrasa tanto la comercialización. No obstante, España no ha establecido todavía procedimientos de negociación abreviados, como se ha hecho en países como Alemania e Italia³⁵. La adopción de medidas para fomentar el uso de biosimilares (formación, estímulos a la prescripción, fijación de objetivos de uso/penetración) también es competencia de los Estados miembros de la UE. En España se han fijado cuotas en algunas regiones (Madrid, Cataluña)³⁵, pero esta estrategia puede ser contraproducente en cuanto implica coartar la libertad de prescripción por razones

económicas. Por tanto, en caso de implantarse, debería hacerse de manera que se preserve la capacidad de decisión del prescriptor, fomentando por ejemplo el inicio del tratamiento con biosimilares en pacientes *naïve*, en lugar de obligar al *switch* en pacientes con tratamientos ya establecidos. Asimismo, la aceptación de las cuotas de prescripción podría mejorar si el ahorro conseguido con el uso de biosimilares se reinvierte en la atención sanitaria, y la medida se comunica adecuadamente. Adicionalmente, a nivel nacional, se necesitan normativas específicas sobre intercambiabilidad. La adopción de estas medidas agilizaría la entrada de nuevos biosimilares en el sistema sanitario español, aumentando las opciones para los prescriptores y pacientes. Por otro lado, reduciría la incertidumbre entre las compañías implicadas en el desarrollo de biosimilares, estimulando la innovación³⁵.

Finalmente, se deben tener en cuenta también los factores relacionados con los pacientes. En particular, los pacientes que desarrollan una actitud negativa hacia el fármaco que reciben pueden experimentar un empeoramiento subjetivo de sus síntomas, conocido como "efecto nocebo"⁴². Este efecto ha sido documentado en estudios observacionales con AcMs biosimilares⁴³, y puede ser especialmente relevante en el caso de pacientes que se autoadministran el fármaco, ya que están más familiarizados con su medicación habitual. En este contexto, el papel de los prescriptores y farmacéuticos es especialmente relevante, pues pueden transmitir a los pacientes su confianza en los biosimilares. Al mismo tiempo, pueden proporcionarles información suficiente y fácil de entender, e implicarles en las decisiones terapéuticas, de forma que cualquier *switch* se acuerde con el paciente. Como esto se puede ver dificultado por la carga de trabajo de los profesionales sanitarios, los pacientes deberían tener acceso a recursos de información fiables, fáciles de localizar y entender. Un ejemplo de esto es el documento sobre biosimilares dirigido a los pacientes que está disponible en la página web de la CE⁴⁴.

En conclusión, la regulación europea para la aprobación de los biosimilares de AcMs asegura que estos productos sean altamente similares a

los biológicos originales en términos de calidad, eficacia y seguridad. Es de prever que la penetración de los biosimilares en el sistema sanitario se incremente a medida que los prescriptores sean más conscientes de esta opción, y aumente su conocimiento sobre la totalidad de la evidencia que justifica aspectos como la extrapolación y el *switch*. No obstante, se requieren medidas nacionales/institucionales adicionales que agilicen el acceso a los biosimilares y apoyen la innovación. La educación e implicación de los pacientes en el proceso de decisión serán puntos clave para aumentar la aceptación de los biosimilares y contrarrestar el efecto nocebo.

Financiación

La realización del presente manuscrito ha sido financiada por Amgen S.A.

Agradecimientos

Los autores agradecen la colaboración de Beatriz del Val Romero de TFS S.L. en la redacción del manuscrito.

Conflicto de intereses

Miguel Ángel Calleja-Hernández ha recibido financiación para la asistencia a reuniones y/o congresos por parte de Amgen, Kern Pharma (partner para biosimilares de Celltrion en España), Janssen, Pfizer, Roche, y Samsung. Ha recibido honorarios como ponente de Abbvie, Amgen, Kern Pharma, Janssen, Pfizer, Roche y Samsung; y honorarios por consultoría de Pfizer, Roche, Samsung, y Sandoz. Su servicio ha recibido financiación para programas educativos por parte de Amgen, Janssen, Pfizer, Roche y Samsung, y financiación para la investigación de Amgen, Kern Pharma, Janssen, Pfizer, y Roche. José Manuel Martínez-Sesmero ha recibido financiación para la asistencia a reuniones y/o congresos por parte de Abbvie, Amgen, Janssen, y Pfizer; y ha recibido honorarios como ponente y por consultoría de Abbvie, Amgen, Janssen, Pfizer, Roche, y Sandoz. Belén Santiago-Josefat es empleada y accionista de Amgen S.A.

Bibliografía

- European Medicines Agency. Guideline on biosimilar biological medicinal products [Internet]. 2014 [consultado 18/10/2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs*. 2017;31:175-87.
- European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2017 [consultado 18/10/2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
- O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;75(1):1-11.
- European Medicines Agency. Guidelines on similar biological products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012 [consultado 18/10/2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-monoclonal-antibodies-non-clinical_en.pdf
- Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares [Internet]. 2018 [consultado 29/10/2018]. Disponible en: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf
- Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):473-80.
- European Medicines Agency. Guidelines on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use [Internet]. 2012 [consultado 18/10/2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-monoclonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf
- Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M. Biosimilars: state of clinical and regulatory science. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):332-48.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional [Internet]. 2016 [consultado 25/10/2018]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm
- European Commission. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. 2001 [consultado 23/10/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2013 [consultado 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>
- Klein K, Stolk P. Challenges and opportunities for the traceability of (biological) medicinal products. *Drug Saf*. 2018;41(10):911-8.
- Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczynski P, Porawska W, Stasiuk B, et al. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1986-91.
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2015 [consultado 28/02/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2017 [consultado 28/02/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2018 [consultado 28/02/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
- Declerck P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal antibody biosimilars in oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clin Ther*. 2018;40(5):798-809.
- Trifirò G, Marcianò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-15.
- Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch MH, Schulze-Koops H, Kucharz EJ, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept bio-

- similar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000757.
22. Kavanaugh A, Maticci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch M, Allanore Y, Kucharz EJ, et al. Phase 3 Equira 48 week study results demonstrated no impact on efficacy and safety when patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis were switched between reference etanercept (ETN) and GP2015, an etanercept biosimilar. Presentado en: ACR/ARHP Annual Meeting; 2018; Chicago (USA). Abstract 2550.
 23. European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2019 [consultado 28/02/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
 24. Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, et al. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):84.
 25. Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, Miranda Limón JM, Jauch-Lembach J, Thakur A, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of a proposed adalimumab biosimilar (GP2017) with reference adalimumab in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10):Abstract 1936.
 26. Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramittere E, Lanzon A, et al. Efficacy and safety of CTP13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CTP13 and continuing CTP13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63.
 27. Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, et al. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):234-40.
 28. Cohen S, Kivitz AJ, Tee M, Cronenberger C, Zhang M, Hackley S, et al. A randomized, double-blind phase III study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of PF-06438179/GP1111 (Ixifi™), an infliximab biosimilar, and infliximab reference product (Remicade®) in patients with moderate to severe active RA: results from week 54 to week 78. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10):Abstract 2521.
 29. Tony HP, Schulze-Koops H, Krüger K, Cohen SB, Kivitz AJ, Jeka S, et al. Comparison of switching from the originator rituximab to the biosimilar rituximab GP2013 or re-treatment with the originator rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity results from a multicenter, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10):Abstract 2795.
 30. European Medicines Agency. Idacio summary of opinion [Internet]. 2019 [consultado 03/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-idacio_en.pdf
 31. European Medicines Agency. Kromeya summary of opinion [Internet]. 2019 [consultado 03/01/2019]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kromeya_en.pdf
 32. Carretero Hernández G, Puig L, en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106(4):249-51.
 33. Sociedad Española de Reumatología. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Actualización 2018 [Internet]. 2018 [consultado 29/10/2018]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/01/POSICIONAMIENTO-SER-2018.pdf>
 34. Martínez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Mangues-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp*. 2018;42(4):180-3.
 35. Fundación Gaspar Casal. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y sostenibilidad [Internet]. 2017 [consultado 26/10/2018]. Disponible en: <http://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Libro-Blanco-de-los-Medicamentos-Biosimilares-en-Espana-Innovacion-y-Sostenibilidad.pdf>
 36. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2014 [consultado 25/10/2018]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-3189
 37. IQVIA Institute for Human Data Science. Advancing biosimilar sustainability in Europe. A multi-stakeholder assessment [Internet]. 2018 [consultado 25/10/2018]. Disponible en: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf?_=1540474083504
 38. Argüelles Arias F, Hinojosa Del Val J, Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2018;110(6):407.
 39. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial [Internet]. 2017 [consultado 03/01/2019]. Disponible en: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2017/04/RECOMENDACIONES-Terapias-Bio%C3%B3gicas-en-la-EspAax.pdf>
 40. European Commission. Reglamento delegado (UE) 2016/161 de la Comisión de 2 de octubre de 2015 que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano [Internet]. 2016 [consultado 25/10/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2016_161/reg_2016_161_es.pdf
 41. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2007 [consultado 24/10/2018]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>
 42. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA, et al. Non-pharmacological effects in switching medication: the nocebo effect in switching from originator to biosimilar agent. *BioDrugs*. 2018;32(5):397-404.
 43. Bakalos G, Zintzaras E. Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. *Clin Ther*. 2018;41(1):155-73.
 44. European Commission. Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes [Internet]. 2016 [consultado 22/10/2018]. Disponible en: https://ec.europa.eu/growth/content/information-patients-what-i-need-know-about-biosimilar-medicines-0_en 2016



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities

Biosimilares de anticuerpos monoclonales en enfermedades inflamatorias y cáncer: situación actual, retos y oportunidades

Miguel Ángel Calleja-Hernández¹, José Manuel Martínez-Sesmero², Belén Santiago-Josefat³

¹Pharmacy department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain. ²Pharmacy department, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, Spain. ³Amgen S.A., Barcelona, Spain.

Author of correspondence

Miguel Ángel Calleja Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen Macarena.
Calle Dr. Fedriani, 3
41009 Sevilla, Spain.

Email:
mangel.calleja.sspa@juntadeandalucia.es

Received 20 May 2019;
Accepted 28 February 2020.
DOI: 10.7399/fh.11280

How to cite this paper

Calleja-Hernández MA, Martínez-Sesmero JM, Santiago-Josefat B. Biosimilars of monoclonal antibodies in inflammatory diseases and cancer: current situation, challenges, and opportunities. *Farm Hosp.* 2020;44(3):100-8.

Abstract

The approval pathway for biosimilars of monoclonal antibodies in the European Union is aimed at ruling out the presence of significant differences with the original biological in quality attributes, efficacy, immunogenicity and safety. It also provides the rationale for extrapolating the evidence obtained with a biosimilar in at least one indication to the rest of the approved indications of its original biological, thus simplifying the development programme of biosimilars. Biosimilars of monoclonal antibodies available in the European Union for the treatment of inflammatory diseases and cancer have fulfilled all the requirements for approval, and many of them have additional evidence available. Moreover, real world data confirms the safety and efficacy of these drugs in the indications they are being used for. In Spain, many scientific societies endorse the regulatory pathway of biosimilars and acknowledge their role in the efficiency of the healthcare system. Even so, some barriers remain that limit their use. The implementation of different measures at the patient, prescriber, institutional, and national levels might increase the penetration of biosimilars, freeing up resources that may be invested in other therapies and, potentially, boost innovation.

Resumen

El proceso de aprobación de los biosimilares de anticuerpos monoclonales en la Unión Europea está dirigido a descartar la presencia de diferencias significativas con el biológico original en los atributos de calidad, eficacia, inmunogenicidad y seguridad. Proporciona además la justificación para extrapolar la evidencia obtenida con un biosimilar en al menos una indicación al resto de indicaciones aprobadas para su biológico original, simplificando el programa de desarrollo de los biosimilares. Los biosimilares de anticuerpos monoclonales disponibles en la Unión Europea para el tratamiento de enfermedades inflamatorias y del cáncer han cumplido todos los requerimientos establecidos para la aprobación, y en muchos casos disponen de evidencia adicional. Además, los datos de uso en la vida real están confirmando la seguridad y eficacia de estos fármacos en las distintas patologías en las que se están utilizando. En España, varias sociedades médicas avalan el proceso regulatorio de los biosimilares y reconocen su papel en la eficiencia del sistema sanitario. No obstante, todavía existen algunas barreras que limitan su uso. La aplicación de diferentes medidas a nivel de paciente, prescriptor, institucional y nacional podría aumentar la penetración de los biosimilares, liberando recursos que podrían invertirse en otras terapias y, potencialmente, favorecer la innovación.

KEYWORDS

Biosimilars; Extrapolation; Interchangeability; Efficiency; Nocebo; Inflammatory diseases; Cancer; Spain.

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Extrapolación; Intercambiabilidad; Eficiencia; Nocebo; Enfermedades inflamatorias; Cáncer; España.



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

A biosimilar is a drug that contains a version of the active ingredient from an original biological drug (also called "reference product"). The production process of biological drugs is complex and subject to many variables, as it involves living organisms and often, recombinant DNA technology. As a result, original biologicals themselves show variability between different manufacturing batches and even within the same batch, which has to be maintained within acceptable ranges to avoid an impact on clinical performance. Pharmaceutical companies engaged in developing biosimilars, in addition, do not have access to the manufacturing specifications of the original biologicals, which are proprietary. So, these companies must design their own manufacturing procedures, and improve them until the critical attributes of their biosimilars (those that can affect pharmacokinetics [PK], efficacy, and safety) are within an acceptable variability range². In practice this means that, while a biosimilar can never be an exact copy of the original biological, it must be highly similar in terms of critical attributes. Once this has been achieved, the biosimilar must undergo a specific approval pathway in order to confirm the absence of clinically meaningful differences compared to the original biological.

The present work aims at describing the current status of biosimilar monoclonal antibodies (mAbs) in the European Union (EU) and in Spain. First, we review the regulatory pathway of biosimilar drugs in the EU, with a special emphasis on the particularities of mAbs, due to their complexity. This pathway gives the rationale for extrapolation and switch, two of the most controversial aspects of biosimilars, which are further discussed. Subsequently, we describe the biosimilar mAbs currently available in the EU in two therapeutic areas in which they are extensively used (inflammatory diseases and oncology). We briefly analyse the design of the pivotal trials that have led to their approval, the aspects supporting extrapolation, and the evidence available regarding other relevant aspects (long-term data, switch). Finally, we focus on the current status and future perspectives of biosimilars in Spain, also extensive to biosimilar mAbs, and explain the measures that could favour the use of these drugs, contributing to the efficiency of the health system.

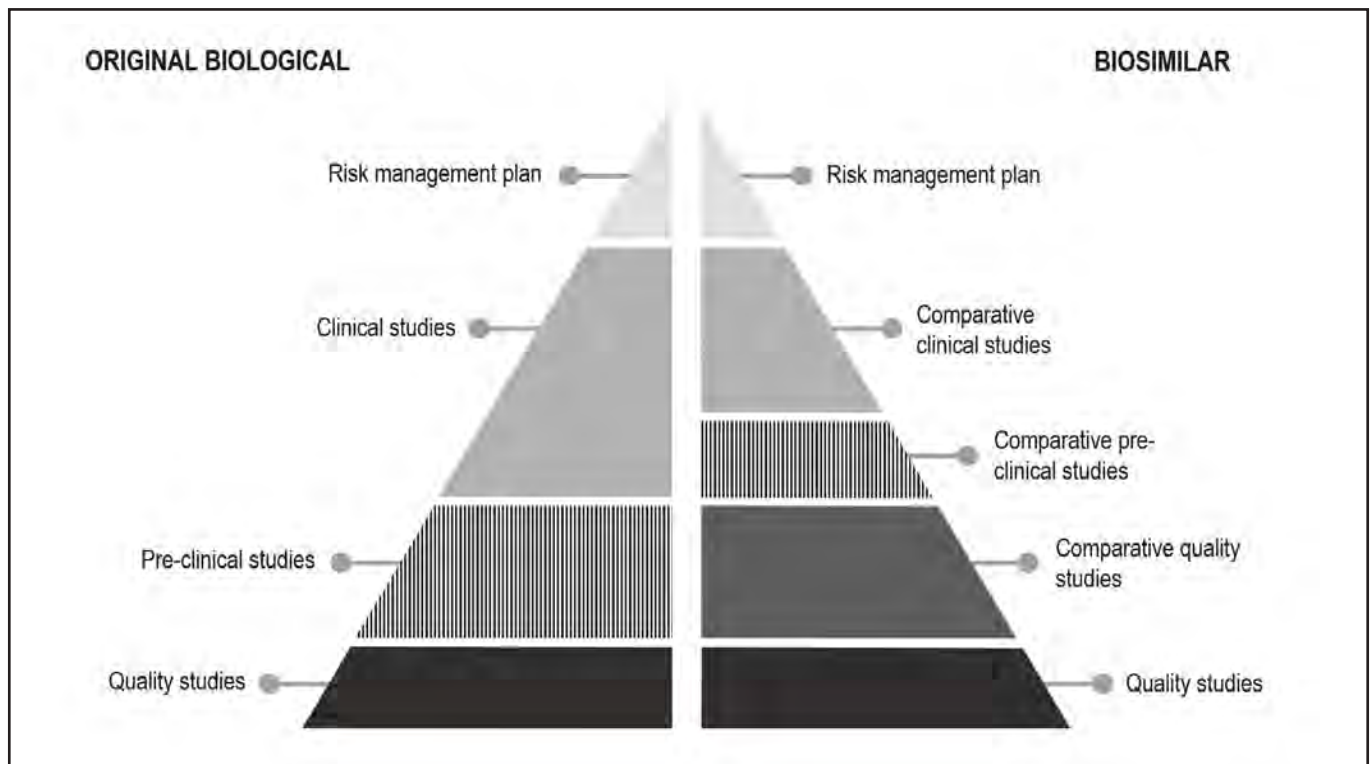
Regulation of biosimilars in the European Union

Biological drugs (including mAbs) must go through a centralised approval process before they can be marketed in the EU. The specific pathway for biosimilars was established in 2004, and its goal is to confirm the absence of clinically meaningful differences compared to the original biological. This is achieved through comparability studies which are carried out in stages, with the results in each phase determining the studies needed in the next³. Figure 1 shows the relative weight of each type of evidence in the approval process of biological drugs and their biosimilars.

The first stage consists of quality studies, as they are considered much more sensitive than clinical studies in detecting minor differences that can have an impact on safety, efficacy, or immunogenicity. Quality studies may involve 20 to 40 analytical tests⁴, which compare the primary structures, post-translational modifications, variants, higher-order structures, and biological activities of the biosimilar and the original biological. In the case of mAbs, which have multiple functional domains, characterising the biological activity involves not only determining the mechanism of action, but also the function of the antigen-binding (Fab) and crystallisable (Fc) fragments, both separately and bound. Finally, impurities, formulation, potency, and stability are analysed².

The next stage involves pre-clinical studies that, in the case of mAbs, should always include *in vitro* pharmacodynamic (PD) studies. These compare the binding of the Fab and Fc fragments of both products (biosimilar and original) to their target molecules, and the functions mediated by this binding. If quality studies have shown relevant differences with respect to the original biological, if the original biological mediates effects that cannot be completely explained by *in vitro* studies (as is the case with several mAbs), or if any other doubts persist, *in vivo* studies (PK, PD, and/or safety) are required before proceeding with clinical trials. *In vivo* studies should be performed in a relevant species (usually primates, due to the specificity of mAbs) and/or model (e.g., transgenic mice, xenograft models). If these are unavailable, the developer of the biosimilar can proceed directly to the clinical phase, provided measures are taken to mitigate the potential risks⁵.

Figure 1. Requirements for approval: differences between original biological and biosimilar drugs.



Since the original biological has already demonstrated efficacy, safety, and a positive benefit/risk profile, the main objective of the biosimilar's clinical phase is solely to demonstrate comparability with the original biological. The type of studies required will depend on the complexity of the molecule. In general, PK/PD and immunogenicity studies are required for all biosimilars³. PD studies should only be performed if there is a valid surrogate marker of efficacy, which is not always the case for mAbs. Clinical PK data, on the other hand, are especially relevant. If the biosimilar demonstrates an exposure similar to that of the original biological, coupled with favourable analytical and functional data, the developer can proceed directly to phase III clinical studies at the same dose approved for the original mAb, without the need for phase II studies².

For some biosimilars, if valid clinical markers of PD are available, no further clinical studies are necessary beyond phase I. MAbs, however, are particularly complex molecules. So, at least one phase III study of equivalence in efficacy (and that evaluates safety) is required, no matter how robust the evidence collected in the PK/PD studies is³. In these phase III studies, the populations and variables chosen must be sensitive enough to detect differences between the original biological and the biosimilar, if they exist. These variables are not always the most commonly used in the chosen indication/therapeutic area. For example, in the oncology setting, response rate is considered a suitable variable for evaluating the equivalence between a biosimilar and its original biological, if it is sufficiently sensitive to the action of drugs and is not influenced by external factors⁵. The Spanish Society of Medical Oncology's (SEOM's) position statement on biosimilar antibodies is in agreement with this. However, it also points out that the inclusion of traditional efficacy variables in clinical studies carried out with biosimilars, such as progression-free survival or overall survival, would be desirable⁶.

The issue of immunogenicity deserves special consideration. All biological products have an intrinsic ability to trigger unwanted immune reactions, and mAbs are no exception. Since they are not replacement therapies, mAbs do not usually elicit the production of neutralizing antibodies against endogenous molecules (as for example may occur with recombinant erythropoietins)⁷. Still, an immune response to the mAb can reduce or eliminate the clinical response, or trigger serious adverse reactions⁸. Therefore, to be approved in the EU, biosimilar mAbs must demonstrate that they do not present significant differences in immunogenicity as compared to their original biologicals.

The first step in determining the immunogenicity of a biosimilar is to characterize by analytical techniques the drug-related factors that are involved in the development of anti-drug antibodies (amino acid sequence, glycosylation, formulation, impurities) and compare them with those of the original biological^{3,8,9}. Nevertheless, the development of antibodies also depends on patient-related (e.g., age, immune system status), disease-related (e.g., comorbidities, concomitant treatments), and study treatment-related (e.g., exposure) factors^{1,3}. Moreover, in the case of mAbs, it is particularly difficult to predict potential immunological reactions in humans based solely on differences at the product level. Animal studies are not particularly sensitive in this regard, either. Therefore, approval of a biosimilar mAb will always require clinical immunogenicity data, which can be obtained either during PK or efficacy/safety studies, or in stand-alone studies. When choosing the study population, it is important to bear in mind that healthy patients (usually participating in PK studies) may have the greatest sensitivity for detecting differences in immunogenicity due to their stronger, faster-acting immune response^{1,3}.

Once all the data described above has been obtained, the last step in applying for approval of a biosimilar is the same as in original biologicals, namely, to present a risk management plan³. This includes a pharmacovigilance plan and risk minimisation measures, and is based on the experience gained with the original biological³. As part of the risk management plan, during the first five years after approval, the summary of product characteristics and the package leaflet must include an inverted black triangle, together with a statement asking healthcare professionals and patients to report any adverse reactions that may occur, to indicate that the drug is undergoing particularly intensive monitoring. This black triangle requirement applies to all biologicals (not only biosimilars) that have been approved after demonstrating a favourable risk/benefit profile. The aim of this follow-up is to collect information that could not be obtained

during development (for example, long-term effects) and to ensure that the safety profile remains favourable¹⁰. Under European—and by extension Spanish—law, to facilitate traceability, each notification of an adverse reaction involving a biosimilar must include the trade name (unambiguous, as opposed to the active ingredient name) and the batch number^{11,12}. However, the introduction of this legislation has not increased the inclusion of trade names in safety reports involving biologics, and batch reporting continues to be very poor (5-21%)¹³.

For biologics in general (including biosimilar mAbs) it can be difficult to assess long-term safety purely on the basis of spontaneous reports of adverse reactions, so the European Medicines Agency (EMA) can request the inclusion of patients in registries to promote the comprehensive and consistent capture of safety data^{1,3}. They can also request additional post-marketing safety studies. These studies facilitate the detection of rare adverse reactions that are only observed when the drug is used in larger populations and for longer periods than in registry studies³.

In summary, the safety of biosimilar mAbs is monitored more thoroughly than that of most chemical synthesis drugs (given their complexity), but there are no special pharmacovigilance requirements for biosimilars aside from those applied to the original biologicals. The evidence acquired since 2006 supports the strategy of the EMA: so far, no relevant safety differences have been detected between approved biosimilars and their original biologicals, and no biosimilars have been withdrawn for safety reasons³.

Extrapolation

Once the biosimilar has shown similarity with the original biological in terms of quality, pre-clinical data, and PK/PD, and has demonstrated an equivalent efficacy and similar safety in at least one of its approved indications, the EMA allows to extend the totality of evidence of the biosimilar to the other indications approved for the original biological, on the basis of the experience gained with the product. This avoids unnecessary repetitions of phase III clinical trials, with their inherent ethical and economic implications. The only aspect that cannot be extrapolated directly is immunogenicity which, as already mentioned, is influenced by factors not related to the product^{1,3}.

Under EMA regulations, the following conditions must be met in order to allow extrapolation: (a) The mechanism of action should be mediated by the same target molecule in both indications; (b) The biosimilar must have demonstrated equivalence with the original biological in comparative studies conducted in a sufficiently sensitive population to detect differences between the two, if any; (c) If the indications fall within different therapeutic areas, and the mechanism of action, posology and/or PK of the biosimilar differ from those of the original biological, additional studies may be necessary; (d) The biosimilar must have demonstrated a safety profile comparable to that of the original biological in the evaluated indication; and (e) The biosimilar should undergo additional immunogenicity studies^{1,3}. This strategy is supported by the safety and efficacy data obtained since the first biosimilar was approved in the EU in 2006³.

It is important to remember that extrapolation is not an entirely new concept; it is similar to the comparability exercise that is routinely applied to original biologicals when major changes are made in their manufacturing process. In these cases, the EMA also relies on quality and *in vitro* pre-clinical studies to apply the evidence obtained with the pre-change biological to the biological obtained using the new process, and does not require repeated clinical trials for each approved indication³.

Interchangeability, substitution, and switch

Biosimilars approved for a given indication are expected to have the same clinical effect as the original biological. So, it is possible to exchange the original biological for its biosimilar (or vice versa), or one biosimilar for another, through switching (prescriber) or substitution (pharmacist). The EMA does not provide recommendations on interchangeability with the original biological: although it advises involving prescribers in the final decision, the joint position of the EMA and the European Commission (EC) is that member states must decide whether biologicals and their respective biosimilars can be interchangeable³.

Under European law, switch studies are not mandatory for biosimilars. However, all biosimilar mAbs targeting inflammatory diseases^{3,14,17} and one

used to treat cancer¹⁷ have included single or, less frequently, multiple switches in their phase III clinical trials. A systematic review of the literature up to June 2017, that also considered post-authorization studies, identified 50 studies in the area of inflammation with switches from original mAbs to biosimilars. The authors concluded that in the vast majority of these studies, no differences were reported in terms of efficacy, safety, and immunogenicity after the switch. It should be noted that nearly all of the studies identified in this review involved a single switch from the original biological to a biosimilar. Also, the authors could not identify any study reporting a switch between biosimilars of a given original biological¹⁸. A second systematic review of pre- and post-authorization studies up to November 2017, only identified two switch studies in cancer indications, which according to the authors was probably due to technical and ethical difficulties¹⁹. It has to be noted that, unlike inflammatory diseases, the acute nature of many cancer indications involve a short-term use of therapeutic mAbs which hinders switch assessments. The number of switch studies in these less frequently explored scenarios (oncology, multiple switch) is likely to increase in parallel with the growing availability of biosimilar mAbs. However, the increase in treatment options will also make it difficult to cover all the situations that prescribers will face in clinical practice. In this regard, post-marketing monitoring, patient records and databases, and real world evidence studies can provide valuable additional information on different switch patterns and their outcomes. This, together with the strict requirements established by the EMA for the approval of biosimilar mAbs, will build on the evidence obtained in clinical studies on the safety of interchanging drugs with the same biological active ingredient²⁰.

Biosimilars monoclonal antibodies currently available in the European Union

We retrieved the list of biosimilars approved in the EU (up to February 2019) from the EMA webpage (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines>), by combining the filters "categories=human", "medicine=European public assessment reports (EPAR)", "authorisation status = authorised" and "medicine type=biosimilar". Approval status was double-checked with the Union Register of Medicinal Products (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm). We later conducted a manual review to limit the results to mAbs indicated in the therapeutic areas of interest. To complete the information provided by the EMA EPARs, we conducted a search in PubMed and the main inflammation/oncology meetings, to find relevant data published post-authorization.

Inflammatory diseases

The nine biosimilars of mAbs approved in the EU for the treatment of inflammatory diseases (including rheumatology, dermatology and gastroenterology) focus on three molecules: adalimumab, infliximab, and rituximab. Although they are not antibodies, as their structure only includes a portion of antibody (human IgG constant region), the two biosimilars approved for etanercept, a TNF-alpha inhibitor, have been also included due to their complexity^{15,16}. Table 1 shows relevant data on these biosimilars.

All of the rituximab and infliximab biosimilars, and half of the adalimumab (FKB-327, SB5) and etanercept (SB4) biosimilars have been approved for their use in inflammatory diseases on the basis of a single phase III trial in rheumatoid arthritis, a population sensitive enough to detect differences, although the immunosuppressants that these patients receive could prevent the evaluation of immunogenicity differences^{15,17}. To obtain further information, GP2017 and ABP501 (both adalimumab) underwent an additional phase III trial in patients with psoriasis¹⁷. Meanwhile, GP2015 (etanercept) was first evaluated in patients with psoriasis¹⁶, and the results of an additional phase III trial in rheumatoid arthritis have been published afterwards^{21,22}. In several of their biosimilar evaluations, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) has expressed its preference for continuous variables (e.g., change in the Disease Activity Score 28 [DAS28] or the Psoriasis Area and Severity Index [PASI]) over categorical variables (e.g.: *American College of Rheumatology* 20 [ACR20] or PASI75), and for early response measurement (before the response curve reaches its plateau) over delayed ones, considering these to be more sensitive to potential differences. For this reason, most studies have included continuous efficacy variables (either primary or secondary), and have evaluated them at different time points^{16,17}. Of the biosimilars considered here, those with longer-term treatment in pa-

tients with rheumatoid arthritis are SB4 (etanercept), FKB-327 and ABP501 (both adalimumab) with >90 weeks. The duration of treatment in psoriasis studies was comparable across the different biosimilars (51-52 weeks)^{16,17}. As already mentioned, the development programmes of all mAb/etanercept biosimilars approved for inflammatory diseases have evaluated the effects of switch (in psoriasis, ABP501, GP2017 [both adalimumab] and GP2015 [etanercept]), although evidence on multiple switch is only available for GP2017 (adalimumab), and GP2015 (etanercept)^{16,17}. In all the studies performed, efficacy, safety, and immunogenicity were reported to be equivalent after single or multiple switches. In the post-marketing period, the vast majority of switch studies have been performed with CT-P13 (infliximab)¹⁸.

Oncology

The EC has approved nine biosimilars of mAbs for oncology indications, including trastuzumab, rituximab, and bevacizumab. Relevant data is shown in Table 2.

CT-P10 and GP2013, biosimilars of rituximab, have been evaluated in patients with advanced follicular lymphoma, this being the most commonly approved indication for rituximab in cancer and sensitive enough to detect potential differences between the biosimilar and the original biological. The primary variable chosen in both cases was the overall response rate (ORR), which is relevant in this indication, according to the CHMP¹⁷.

All phase III studies of trastuzumab biosimilars have been performed in patients with breast cancer, because the mechanism of action described for early and metastatic HER2+ breast cancer, and for metastatic HER2+ gastric cancer, is similar. The population of patients with early HER2+ breast cancer receiving neoadjuvant and adjuvant chemotherapy included in SB3, ABP980, and CT-P6 confirmatory studies is considered more sensitive for evaluating potential differences than the population with metastatic cancer included in the phase III study of MYL14010 and in the main phase III study of PF-05280014, though the later has also a supportive phase III study in the neoadjuvant setting. The CHMP, however, has validated both approaches. Similarly, the CHMP has endorsed the sensitivity of the main variable chosen for CT-P6 and ABP980 (total pathological complete response [PCR], absence of invasive cancer in both the breast and axillary lymph nodes), but the main variable chosen in the SB3 trial (PCR in the breast alone) has also been considered acceptable¹⁷. The effects of switching have only been evaluated for ABP980^{21,19}, and data suggest that the switch from the original biological to the biosimilar did not affect efficacy, safety, or immunogenicity.

The pathology chosen for the phase III studies of the bevacizumab biosimilars ABP215 and PF-06439535 (non-small cell lung cancer) was also endorsed by the CHMP as sufficiently sensitive, and the main variable assessed (ORR) is considered the most sensitive to detect potential differences between the original biological and its biosimilars¹⁷.

Current status and future perspectives of biosimilars in Spain

The contribution of biosimilars to the efficiency of the health system has been recognised by several Spanish medical and pharmaceutical societies^{6,32,34}. On the one hand, the savings can be directly attributed to the acquisition of biosimilars instead of the original biologics. The abbreviated approval pathway of biosimilars eliminates parts of the registration dossier which are required for original biologicals (e.g. phase II studies, many phase III studies). As a result, launch prices for biosimilars in Spain are on average 30% below that of the original biologicals³⁵. On the other hand, biosimilars can lead to indirect savings for the health system, driven by legal requirements and competition. In Spain, specifically, when the first biosimilar of an original biological is marketed (always at a reduced price as compared to the reference product), the price of the original biological must be lowered to, at least, match the price of the biosimilar³⁶. This, in theory, blurs the price advantage that would represent an incentive for the use of the biosimilar. However, it must be considered that manufacturers are allowed to offer additional discounts through later negotiations and public tenders. Also, as more biosimilars become marketed for a given original biological, competition increases, pushing prices even lower. A usual way of promoting competition is, again, public tenders, especially those in which procurement contracts are of short duration and/or are granted to several providers at the same time³⁷.

The contribution of each of these scenarios to savings in health costs depends on the degree of market penetration of biosimilars in the system. For example, a retrospective analysis of Spanish data estimated the savings derived from the introduction of biosimilars at €479 million between 2009 and 2016. Over half (65%) of this saving occurred between 2015-2016, and was mainly due to biosimilars of infliximab and insulin glargine driving down the price of the original drug, and not to direct acquisition of biosimilars. The same analysis estimates savings of €1,965 million between 2017 and 2020, due to the launch of biosimilars for the treatment of pathologies that are highly prevalent and/or are currently treated with original high-price biologics³⁵. Direct and indirect savings derived from biosimilars free up resources that can be invested in new original treatments and health technologies. The use of these therapies not only provides an immediate benefit to the patient, but also drives innovation in the pharmaceutical industry, which in turn leads to additional benefits for patients in the long term. The effect of biosimilars on innovation is further strengthened by the provision of new administration devices associated with some biosimilars, and of additional clinical trials and real world evidence.

The latter is especially relevant as prescribers' decision-making process relies mainly on scientific evidence. In this sense, it is important to note that the abbreviated approval pathway of biosimilars (justified by the totality of evidence available) has not undermined their efficacy and safety, as shown by the data collected by the EMA so far. As previously commented, biosimilars' phase III studies have included populations and variables that meet the requirements of the CHMP and, in some cases, companies have conducted supportive studies in indications historically demanded by medical societies, such as psoriasis³². Likewise, development programs have included characteristics not initially required by the EMA to demonstrate biosimilarity, but which may be of interest to prescribers, such as switch studies. Stepping up effective efforts to communicate this evidence to prescribers will most likely help overcome any remaining qualms about biosimilars, and help increase their market share without necessarily having to impose prescription targets.

Another factor that can help increase the use of biosimilars, due to its influence on prescribers, is a favourable (or at least neutral) position of medical societies and the explicit mention of biosimilars in treatment guidelines. On the first point, much progress has been made, and currently several Spanish scientific societies endorse the evidence generation pathway established by EMA for biosimilars. As an example, the Spanish Hospital Pharmacy Society (SEFH), Society of Digestive Pathology (SEPD), Society of Rheumatology (SER), SEOM, and the Academy of Dermatology and Venereology (AEDV) currently accept extrapolation, provided EMA requirements are met^{5,32,34,38}. With regard to the mention of biosimilars in clinical guidelines, although it is still a pending issue, some advances have also been made. An example are the SER recommendations for the use of biologics in patients with axial spondyloarthritis³⁹.

Confidence in the safety profile of biosimilars is another key aspect. Long-term safety data is already available from clinical trials, and all biosimilars have a risk management plan and must fulfil the same post-marketing pharmacovigilance requirements as the original biologics. In addition, data from clinical practice in larger and more diverse populations than those included in clinical trials will be generated during the post-marketing period. Traceability will become increasingly important as new biosimilars are released and therapeutic options for the same active ingredient increase. The unique identifier printed on all prescription medication packages from February 2019⁴⁰ will facilitate the traceability of these drugs, and will help allow potential adverse events to be attributed to a particular medicinal product, further clarifying the safety profile of certain biosimilars with respect to others, and with respect to the original biologics.

At the administrative level, access to biosimilars could be speeded up by making it easier to include them in the hospitals' pharmacotherapeutic guidelines. Currently, their inclusion is usually agreed by consensus between the medical service, the hospital's pharmacy service, and the medical and financial directors, or else is decided by the Pharmacy and Therapeutics Committee. On the other hand, where public tenders are held, short-term contracts should be awarded to several successful bidders to promote competition and, consequently, the availability of biosimilars in the long run. Contracts should not be awarded solely on the basis of price, but should also consider quality aspects including, among other

things, the scientific evidence provided, the availability of patient support programs, the quality of the packaging material, the information included on the label, or the administration device. This would help strengthen the confidence, commitment, and preference of patients and healthcare professionals for biosimilar mAbs.

When considering the specific topic of switch and substitution, automatic substitution is not allowed in Spain without the prescriber's permission, as per order SCO/2874/2007⁴¹. Consequently, pharmacy services can only substitute original biologics for their biosimilars if this has been previously agreed with the prescribers in the Pharmacy and Therapeutics Committee, and must always inform the prescriber of the drug used in each case. Many prescribers prefer to continue to decide which biosimilar or original biological should be used in each case, and prejudices against biosimilars persist, even though they are not justified in light of the available evidence. Meanwhile, prescribers willing to switch their patients may find it difficult to compare all the dimensions of the different biosimilars on offer. Similarly, it can be particularly difficult for different departments in the same hospital to reach a consensus on interchangeability of a given biosimilar, especially when the availability of switch data varies considerably among therapeutic areas.

At the national level, countries such as Portugal, France, and the United Kingdom require that biosimilars approved by the EC undergo an additional cost/benefit evaluation before being included in lists of reimbursed drugs. In Spain, this evaluation is not a prerequisite for price and reimbursement negotiations, and this shortens marketing delays. However, Spain has not yet established abbreviated negotiation procedures for biosimilars, as has been done in Germany and Italy³⁵. The implementation of measures to encourage the use of biosimilars (training, prescription incentives, use/penetration targets) also fall under the remit of each member state. In Spain, targets have been set in some regions (Madrid, Catalonia)³⁵, but this strategy can be counter-productive, as it involves restricting the freedom of prescription for economic reasons. Therefore, if implemented, it should preserve the decision-making capacity of prescribers by, for example, encouraging them to start biosimilar treatment in naïve patients instead of compelling them to switch to biosimilars in patients with established treatment regimens. Similarly, acceptance of prescription targets could be improved if the savings achieved with the use of biosimilars are reinvested in health care, and this measure is adequately communicated. Additionally, there is a need for specific regulations on interchangeability at the national level. The adoption of these measures would speed up the entry of new biosimilars into the Spanish health system, increasing treatment options for prescribers and patients. But also, it would reduce uncertainty among the companies marketing biosimilars, help protect the investment involved in the development of biosimilars, and stimulate innovation³⁵.

Finally, patient-related factors must also be borne in mind. Particularly, patients developing a negative attitude towards the drug received may experience a subjective worsening of their symptoms, known as the "nocebo effect"⁴². This effect has been documented in observational studies with biosimilar mAbs⁴³, and may be especially relevant in the case of patients who self-administer the drug, as they are more familiar with their usual medication. In this context, the role of prescribers and pharmacists is very important, as they can convey their confidence in biosimilars to patients. Also, they can provide patients with sufficient, easily understandable information and involve them in treatment decisions, so that any switch is agreed with the patient. As frequently the healthcare professionals' workload renders this difficult, patients should have access to information resources which are reliable, easy to access and understand. An example of this is the patient-oriented biosimilar document available on the EC website⁴⁴.

In conclusion, European regulations for the approval of biosimilars of mAbs ensure that these products are highly similar to their original biologics in terms of quality, efficacy and safety. Penetration of biosimilars in the health system is expected to increase as prescribers become aware of this option and more knowledgeable of the totality of evidence that justifies aspects such as extrapolation and switching. However, additional national/institutional measures are required to accelerate the access to biosimilars and support innovation. Educating and involving patients in the decision process will be key to increasing acceptance of biosimilars and overcoming the nocebo effect.

Funding

Medical writing assistance was funded by Amgen S.A.

Acknowledgements

The authors would like to acknowledge Beatriz del Val Romero of TFS S.L. for editorial assistance and writing support.

Conflict of interest

Miguel Angel Calleja-Hernandez has received financial support for the attendance to meetings and/or congresses from Amgen, Kern Pharma

(Celltrion partner for biosimilars in Spain), Janssen, Pfizer, Roche and Samsung. Has received speaker honoraria from Abbvie, Amgen, Kern Pharma, Janssen, Pfizer, Roche and Samsung; and advisory board honoraria from Pfizer, Roche, Samsung and Sandoz. His department has received financial support for educational programs from Amgen, Janssen, Pfizer, Roche and Samsung, and for investigation from Amgen, Kern Pharma, Janssen, Pfizer and Roche. Jose Manuel Martinez-Sesmero has received financial support for the attendance to meetings and/or congresses from Abbvie, Amgen, Janssen and Pfizer; and has received speaker/advisory board honoraria from Abbvie, Amgen, Janssen, Pfizer, Roche and Sandoz. Belen Santiago-Josefat is employee and stakeholder of Amgen S.A.

Bibliography

- European Medicines Agency. Guideline on biosimilar biological medicinal products [Internet]. 2014 [accessed 10/18/2018]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-rev1_en.pdf
- Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the totality of evidence for biosimilars: regulatory considerations and building confidence for the healthcare community. *BioDrugs*. 2017;31(1):175-87.
- European Medicines Agency, European Commission. Biosimilars in the EU. Information guide for healthcare professionals [Internet]. 2017 [accessed 10/18/2018]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf
- O'Callaghan J, Barry SP, Bermingham M, Morris JM, Griffin BT. Regulation of biosimilar medicines and current perspectives on interchangeability and policy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;75(1):1-11.
- European Medicines Agency. Guidelines on similar biological products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues [Internet]. 2012 [accessed 10/18/2018]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-similar-biological-medicinal-products-containing-mono-clonal-antibodies-non-clinical_en.pdf
- Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre los anticuerpos biosimilares [Internet]. 2018 [accessed 10/29/2018]. Available at: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf
- Schellekens H. Immunologic mechanisms of EPO-associated pure red cell aplasia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(3):473-80.
- European Medicines Agency. Guidelines on immunogenicity assessment of monoclonal antibodies intended for in vivo clinical use [Internet]. 2012 [accessed 10/18/2018]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-immunogenicity-assessment-mono-clonal-antibodies-intended-vivo-clinical-use_en.pdf
- Klein AV, Wang J, Feagan BG, Omoto M. Biosimilars: state of clinical and regulatory science. *J Pharm Pharm Sci*. 2017;20(1):332-48.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Medicamentos sujetos a seguimiento adicional [Internet]. 2016 [accessed 10/25/2018]. Available at: https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/seguimiento_adicional.htm
- European Commission. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. 2001 [accessed 10/23/2018]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2013 [accessed 10/29/2018]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2013/BOE-A-2013-8191-consolidado.pdf>
- Klein K, Stolk P. Challenges and opportunities for the traceability of (biological) medicinal products. *Drug Saf*. 2018;41(10):911-8.
- Emery P, Vencovský J, Sylwestrzak A, Leszczyński P, Porawska W, Stasiuk B, *et al*. Long-term efficacy and safety in patients with rheumatoid arthritis continuing on SB4 or switching from reference etanercept to SB4. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):1986-91.
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2015 [accessed 02/28/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2017 [accessed 02/28/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2018 [accessed 02/28/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching reference medicines to biosimilars: a systematic literature review of clinical outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-78.
- Declercq P, Bakalos G, Zintzaras E, Barton B, Schreitmüller T. Monoclonal antibody biosimilars in oncology: critical appraisal of available data on switching. *Clin Ther*. 2018;40(5):798-809.
- Trifirò G, Marcionò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(3):309-15.
- Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Kavanaugh A, Buch MH, Schulze-Koops H, Kucharz EJ, *et al*. Efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, an etanercept biosimilar, compared with the reference etanercept in patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis: 24-week results from the comparative phase III, randomised, double-blind EQUIRA study. *RMD Open*. 2018;4(2):e000757.
- Kavanaugh A, Matucci-Cerinic M, Schulze-Koops H, Buch M, Allanore Y, Kucharz EJ, *et al*. Phase 3 Equira 48 week study results demonstrated no impact on efficacy and safety when patients with moderate-to-severe rheumatoid arthritis were switched between reference etanercept (ETN) and GP2015, an etanercept biosimilar. Presentado en: ACR/ARHP Annual Meeting; 2018; Chicago (USA). Abstract 2550.
- European Medicines Agency. Medicines [Internet]. 2019 [accessed 02/28/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
- Cohen S, Pablos JL, Pavelka K, Müller GA, Matsumoto A, Kivitz A, *et al*. An open-label extension study to demonstrate long-term safety and efficacy of ABP 501 in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1):84.
- Wiland P, Jeka S, Dokoupilová E, Miranda Limón JM, Jauch-Lembach J, Thakur A, *et al*. A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study to compare the efficacy, safety and immunogenicity of a proposed adalimumab biosimilar (GP2017) with reference adalimumab in patients with moderate-to-severe active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10):Abstract 1936.
- Yoo DH, Prodanovic N, Jaworski J, Miranda P, Ramitter E, Lanzon A, *et al*. Efficacy and safety of CT-P13 (biosimilar infliximab) in patients with rheumatoid arthritis: comparison between switching from reference infliximab to CT-P13 and continuing CT-P13 in the PLANETRA extension study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(2):355-63.
- Smolen JS, Choe JY, Prodanovic N, Niebrzydowski J, Staykov I, Dokoupilova E, *et al*. Safety, immunogenicity and efficacy after switching from reference infliximab to biosimilar SB2 compared with continuing reference infliximab and SB2 in patients with rheumatoid arthritis: results of a randomised, double-blind, phase III transition study. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(2):234-40.
- Cohen S, Kivitz AJ, Tee M, Cronenberger C, Zhang M, Hackley S, *et al*. A randomized, double-blind phase III study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of PF-06438179/GP1111 (Ixfifi™), an infliximab biosimilar, and infliximab reference product (Remicade®) in patients with moderate to severe active RA: results from week 54 to week 78. *Arthritis Rheumatol*. 2018;70(Suppl 10):Abstract 2521.
- Tony HP, Schulze-Koops H, Krüger K, Cohen SB, Kivitz AJ, Jeka S, *et al*. Comparison of switching from the originator rituximab to the biosimilar rituximab GP2013 or re-treatment with the originator rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: safety and immunogenicity results from a multicenter, randomized, double-blind study. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(Suppl 10):Abstract 2795.
- European Medicines Agency. Idacio summary of opinion [Internet]. 2019 [accessed 01/03/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-idacio_en.pdf

31. European Medicines Agency. Kromea summary of opinion [Internet]. 2019 [accessed 01/03/2019]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-kromea_en.pdf
32. Carretero Hernández G, Puig L, en representación del Grupo de Psoriasis de la AEDV. The use of biosimilar drugs in psoriasis: a position paper. *Actas Dermosifiliogr.* 2015;106(4):249-51.
33. Sociedad Española de Reumatología. Documento de posicionamiento de la Sociedad Española de Reumatología sobre fármacos biosimilares. Actualización 2018 [Internet]. 2018 [accessed 10/29/2018]. Available at: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2018/01/POSICIONAMIENTO-SER-2018.pdf>
34. Maríñez-López de Castro N, Matilla-Fernández MB, Fraga-Fuentes MD, Mangues-Bafalluy I, Asensi-Díez R, Cajaraville-Ordoñana G. Spanish Society of Hospital Pharmacy position paper on biosimilar medicines. *Farm Hosp.* 2018;42(4):180-3.
35. Fundación Gaspar Casal. Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: Innovación y sostenibilidad [Internet]. 2017 [accessed 10/26/2018]. Available at: <http://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Libro-Blanco-de-los-Medicamentos-Biosimilares-en-Espana-Innovacion-y-Sostenibilidad.pdf>
36. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 177/2014, de 21 de marzo, por el que se regula el sistema de precios de referencia y de agrupaciones homogéneas de medicamentos en el Sistema Nacional de Salud, y determinados sistemas de información en materia de financiación y precios de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2014 [accessed 10/25/2018]. Available at: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2014-3189
37. IQVIA Institute for Human Data Science. Advancing biosimilar sustainability in Europe. A multi-stakeholder assessment [Internet]. 2018 [accessed 10/25/2018]. Available at: https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/advancing-biosimilar-sustainability-in-europe.pdf?_=1540474083504
38. Argüelles Arias F, Hinojosa Del Val J, Vera Mendoza I. Update of the SEPD position statement on the use of biosimilars for inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2018;110(6):407.
39. Sociedad Española de Reumatología. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología (SER) sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial [Internet]. 2017 [accessed 01/03/2019]. Available at: <https://www.ser.es/wp-content/uploads/2017/04/RECOMENDACIONES-Terapias-Biolo%C3%B3gicas-en-la-EspAax.pdf>
40. European Commission. Reglamento delegado (UE) 2016/161 de la Comisión de 2 de octubre de 2015 que completa la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo estableciendo disposiciones detalladas relativas a los dispositivos de seguridad que figuran en el envase de los medicamentos de uso humano [Internet]. 2016 [accessed 10/25/2018]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/reg_2016_161/reg_2016_161_es.pdf
41. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2007 [accessed 10/24/2018]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2007/BOE-A-2007-17420-consolidado.pdf>
42. Kristensen LE, Alten R, Puig L, Philipp S, Kvien TK, Mangues MA, et al. Non-pharmacological effects in switching medication: the nocebo effect in switching from originator to biosimilar agent. *BioDrugs.* 2018;32(5):397-404.
43. Bakalos G, Zintzaras E. Drug discontinuation in studies including a switch from an originator to a biosimilar monoclonal antibody: a systematic literature review. *Clin Ther.* 2018;41(1):155-73.
44. European Commission. Qué necesito saber sobre los medicamentos biosimilares. Información para pacientes [Internet]. 2016 [accessed 10/22/2018]. Available at: https://ec.europa.eu/growth/content/information-patients-what-i-need-know-about-biosimilar-medicines-0_en_2016



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

**Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico:
de la investigación a la atención sanitaria**

**Gender bias in therapeutic effort:
from research to health care**

María Teresa Ruiz-Cantero^{1,2}, Mar Blasco-Blasco^{1,3}, Elisa Chilet-Rosell^{2,3},
Ana M. Peiró⁴

¹Grupo de Investigación de Salud Pública. Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig (Alicante), España. ²Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España. ³Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología, Universidad Miguel Hernández, Elche, España. ⁴Unidad de Farmacología Clínica e Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de ISABIAL. Hospital General de Alicante, Alicante, España.

Autor para correspondencia

María Teresa Ruiz Cantero
 Universidad de Alicante
 Carretera de Alicante-San Vicente s/n.
 Apdo. 99
 03080 Alicante, España.
 Correo electrónico:
 cantero@ua.es

Recibido el 24 de diciembre de 2019;
 aceptado el 30 de diciembre de 2019.
 DOI: 10.7399/fh.11394

Cómo citar este trabajo

Ruiz-Cantero MT, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E, Peiró AM. Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria. Farm Hosp. 2020;44(3):109-13.

Resumen

Existen dimensiones relevantes desde una perspectiva de género relacionadas con el esfuerzo terapéutico. Se pretende ilustrar y traer a debate posibles sesgos de género relacionados con los medicamentos, mediante el análisis del consumo en las mujeres, la prescripción de fármacos biológicos según sexo, la potencial desigualdad de género en las reacciones adversas a los medicamentos y la investigación con ensayos clínicos, así como las decisiones de las instituciones internacionales en la comercialización de medicamentos. Se observa una mayor tendencia a prescribir analgésicos, con independencia del dolor, y fármacos para síntomas depresivos de baja intensidad en mujeres que en hombres. Lo contrario sucede en la prescripción de estatinas y dosis adecuadas, y con la mayor probabilidad de prescripción de antifactor de necrosis tumoral en hombres que en mujeres con espondilitis anquilosante, pese a la similar carga de la enfermedad. Las reacciones adversas a los medicamentos se observan con más frecuencia en mujeres que en hombres, donde determinantes como el peso corporal están influyendo poco en la dosificación. En la actualidad se considera escasamente en la prescripción que las mujeres presentan diferencias en la actividad de las enzimas del citocromo CYP450, que puede afectar a la velocidad del metabolismo hepático. Incluso hay efectos inmunológicos, genéticos y epi-

Abstract

There are relevant dimensions from a gender perspective related to therapeutic effort. To illustrate and discuss possible gender bias related to medicines, through the consumption analysis in women, the prescription of biological drugs according to sex, the potential gender inequality in adverse drug reactions, and research with clinical trials, as well as the decisions of international institutions in the marketing of medicinal products. There is greater tendency to prescribe pain relievers, regardless of pain, and drugs for low intensity depressive symptoms in women than in men. The opposite occurs in the prescription of statins and adequate doses, and with the greater probability of prescribing anti-tumor necrosis factor in men than in women with ankylosing spondylitis, despite a similar disease burden. Adverse drug reactions are observed more frequently in women than in men, where determinants such as body weight are having little influence on the dosage. It is currently scarcely considered in the prescription that women have differences in the activity of cytochrome CYP450 enzymes, which can affect the liver's metabolism rate. There are even immunological, genetic and epigenetic effects (due to heredity and uneven gene dosing located in the X and Y chromosomes) that can influence

PALABRAS CLAVE

Género; Sesgos de género; Ensayo clínico; Efectos adversos; Estatinas; Infliximab; Terapia hormonal; Anticonceptivos hormonales orales; Disfunción sexual.

KEYWORDS

Gender; Gender bias; Clinical trial; Adverse effects; Statins; Infliximab; Hormonal therapy; Oral hormonal contraceptives; Sexual dysfunction.



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.

genéticos (por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y) que pueden influir en estas diferencias por sexo. Por último, mediante los casos de ensayos clínicos de la terapia hormonal, un fármaco para el deseo sexual inhibido de las mujeres y un anticonceptivo para hombres, se muestran sesgos y estereotipos de género que influyen en una potencial generación de desigualdades, especialmente en las reacciones adversas a los medicamentos en perjuicio de las mujeres. Concluyendo, los profesionales sanitarios atribuyen con frecuencia a la emocionalidad de las mujeres lo que son síntomas físicos, influyendo en la mayor prescripción de fármacos sintomáticos en ellas. Debe analizarse si la misma razón influye en la menor prescripción de fármacos terapéuticos en mujeres que en hombres. Existen determinantes biológicos a considerar por su influencia en una mayor toxicidad farmacológica en las mujeres. Los ensayos clínicos deben mejorar atendiendo a las recomendaciones de género de la Food and Drug Administration.

Introducción

A comienzos de los años 90 surge el interés por la investigación aplicada a la salud desde la perspectiva de género sobre la base de potentes estudios publicados en revistas de alto factor de impacto¹. La medicina desde la perspectiva de género, coincidiendo con la medicina basada en la evidencia, viene a demostrar la existencia de imprecisiones empíricas en la atención sanitaria. Décadas después, y tras un abundante cuerpo de conocimiento científico acerca de los sesgos de género en la atención sanitaria, se crea el proyecto *Gendered Innovations*, desde la Universidad de Stanford, para mostrar a través de estudios de casos cómo las innovaciones de género contribuyen a mejorar las prácticas profesionales, su eficiencia y equidad (<https://genderedinnovations.stanford.edu/>). Los retos de género, las metodologías, las guías, las listas de comprobación, las recomendaciones y, en definitiva, las innovaciones de género se han ido sucediendo en este periodo. Por ello, no parece que la falta de conocimiento sobre la desigualdad en la atención sanitaria esté en el origen de los sesgos de género. Este año, *The Lancet* dedica un número completo a este tema con el título "Advancing women in science, medicine and global health" ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol393no10171/PIIS0140-6736\(19\)X0006-9](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol393no10171/PIIS0140-6736(19)X0006-9)).

Los sesgos de género se definen como "la diferencia en el tratamiento de hombres y mujeres con un mismo diagnóstico clínico, pudiendo tener consecuencias positivas, negativas o neutras para la salud"². Las evidencias muestran sesgos de género en el esfuerzo diagnóstico, como el retraso diagnóstico³, y los errores diagnósticos⁴. También en el esfuerzo terapéutico, aunque de estos últimos hay menos información, en la medida que dependen de los primeros.

Algunos sesgos de género en el esfuerzo terapéutico detectados a igual necesidad sanitaria se producen en la utilización y readmisión hospitalaria y en la aplicación de procedimientos terapéuticos, superior en hombres que en mujeres, en la demora y espera menor en hombres, y en la prescripción de fármacos psicotrópicos mayor en mujeres⁵. Pero existen múltiples dimensiones relevantes desde la perspectiva de género relacionadas con el esfuerzo terapéutico, entre ellos el de la terapia farmacológica, que es el objeto de este artículo.

En concreto, el objetivo es traer a debate los potenciales sesgos de género relacionados con los medicamentos, analizando el consumo en las mujeres, la prescripción de fármacos biológicos según sexo, la potencial desigualdad de género en las reacciones adversas a los medicamentos (RAM), y la investigación con ensayos clínicos, así como la toma de decisiones de las instituciones internacionales en la comercialización de medicamentos.

¿Mayor consumo o mayor prescripción de fármacos en las mujeres?

La literatura científica muestra que los estereotipos de género pueden guiar las interacciones entre profesionales y pacientes. Las percepciones profesionales, en ocasiones estereotipadas, influyen sobre las necesidades de los y las pacientes, especialmente en la manera que se establecen y explican las pautas de tratamiento⁶. Tal y como afirmó Malterud, los y las pro-

these differences by sex. Finally, through cases of hormonal therapy clinical trials, a drug for women's inhibited sexual desire and a contraceptive for men, gender bias and stereotypes are shown to influence a potential generation of inequalities, especially in adverse drug reactions to the detriment of women.

In conclusion, health professionals frequently attribute physical symptoms to women's emotionality, influencing their greater prescription of symptomatic drugs. Whether the same reason influences the lower prescription of therapeutic drugs in women than in men should be analyzed. There are biological determinants to consider due to their influence on a greater pharmacological toxicity in women. Clinical trials should improve according to the gender recommendations by the Food and Drugs Administration.

fesionales interpretan los síntomas de modo diferente según los presente un hombre o una mujer⁷. En este sentido, los profesionales sanitarios atribuyen a factores psicológicos, más fácilmente en mujeres que en hombres, lo que son síntomas físicos, muestran una mayor tendencia a prescribir fármacos para síntomas depresivos de baja intensidad a mujeres que a hombres⁸, o prescriben más frecuentemente fármacos ansiolíticos y somníferos en mujeres que en hombres⁹. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud de España (ENS) 2017, un 7,4% de los hombres encuestados y un 13,9% de las mujeres respondieron haber consumido fármacos tranquilizantes, relajantes y/o pastillas para dormir recetados.

En salud cardiovascular, la ENS de 2017 recoge información sobre la prescripción de "medicinas para el corazón" (5,6% en hombres y 4,1% en mujeres) y "medicinas para la tensión arterial" (16,7% en hombres y 16,9% en mujeres). La agrupación de diferentes fármacos en estas grandes categorías no nos permite, en algunos casos, análisis más profundos, pero existe evidencia de diferentes estrategias terapéuticas. Por ejemplo, a las mujeres se les trata más frecuentemente con diuréticos y menos habitualmente con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueantes de receptores de la angiotensina¹⁰. Un reciente metaanálisis que analizaba la prescripción de estatinas describió que no sólo a las mujeres se les prescribían menos estatinas que a los hombres (25,7 versus 35,3%; $P < 0,0001$), sino que también la tasa de prescripción de la dosis adecuada era menor en mujeres (32,6 versus 42,3%; $P < 0,0001$) que en hombres. El análisis ajustado por variables de confusión mostró que las mujeres tenían un 24% menos de probabilidad de prescripción de estatinas y un 48% más de una prescripción con dosis inadecuada¹¹.

Es importante llamar la atención sobre el hecho de que estos resultados se mantengan ajustando por diferentes variables de confusión, lo que indica que la prescripción no depende exclusivamente del problema de salud que presenta el o la paciente, sino que está condicionado por sesgos de género.

En nuestro país se realizó el proyecto "Desigualdades en el desarrollo de género y su efecto en las desigualdades en salud. Construcción de indicadores sociales compuestos y su aplicación al aporte de información sobre el exceso de prescripción y consumo de medicamentos en España, INDIGENES". Financiado por el Instituto de la Mujer, este proyecto analizó la prescripción y consumo de fármacos en las comunidades autónomas según indicadores de igualdad de género utilizando los datos de la ENS de los años 2006 y 2011⁶. En este estudio se mostró cómo a las mujeres se les prescribían más analgésicos que a los hombres. Existe literatura científica que relaciona la mayor prescripción de analgesia en mujeres con una mayor sensibilidad y menor tolerancia al dolor y mayor necesidad de reportarlo. Sin embargo, existe evidencia que relaciona la prescripción con una mayor tendencia del profesional a ofrecer prescripciones a mujeres que a hombres con los mismos síntomas. En el estudio INDIGENES, incluso ajustando por la variable dolor (que incluye las preguntas sobre dolor crónico en la espalda, el cuello y la cabeza, pero no el dolor en las articulaciones), la probabilidad de la prescripción de analgesia era mayor en mujeres. Esto indicaría que esta mayor prescripción no es meramente el resultado de una mayor prevalencia de dolor en éstas. Ser mujer y vivir en áreas con un menor desarrollo de género (de mayor desigualdad entre hombres y mujeres), representa dos condiciones que aumentan la probabilidad de prescripción

de analgesia, afectando esta última también a los hombres. Adicionalmente, las mujeres que viven en un contexto de menor desarrollo de género son derivadas en menor proporción a consultas especializadas y reciben un tratamiento sintomático al dolor con mayor frecuencia que los hombres, lo que podría estar indicando un círculo vicioso de visitas al mismo nivel asistencial, y una falta de acceso a servicios especializados, traduciéndose en un tratamiento no específico, sintomático, ciego a las causas, como la analgesia. La consecuencia es que las condiciones potenciales que causan dolor son desestimadas, y por tanto, disminuyen las posibilidades de beneficiarse de la prescripción de tratamientos correctos. Este estudio contribuyó a la evidencia científica que indica que los patrones de enfermedad, pero también de tratamiento, son el reflejo de las desigualdades sociales¹².

Las espondiloartritis, ¿están las mujeres siendo tratadas igual que los hombres?

Las espondiloartritis son un grupo heterogéneo de enfermedades de tipo reumático inflamatorio que incluyen la espondilitis anquilosante como prototipo de la enfermedad, la espondiloartritis indiferenciada, la artritis psoriásica, la enfermedad inflamatoria intestinal asociada a artritis y la artritis reactiva¹³. Atendiendo a las presentaciones de sus síntomas o signos, las espondiloartritis se clasifican en predominantemente axiales, cuando afectan a la columna vertebral, como es el caso de la espondilitis anquilosante, o predominantemente periféricas cuando los síntomas o signos principales son la entesitis, dactilitis o artritis periférica. Por décadas se ha considerado como prototipo de espondiloartritis la mencionada espondilitis anquilosante que es generalmente axial; además, se consideraba una enfermedad de hombres¹⁴, aunque en la actualidad ya se reconoce que la padecen tanto hombres como mujeres¹⁵. Por el contrario, se considera que las presentaciones periféricas y también las extraarticulares con mayor frecuencia las padecen las mujeres¹⁶. Que el prototipo de la espondiloartritis sea la espondilitis anquilosante, patrón axial y masculino, ha derivado en una investigación sesgada hacia un modelo con estas características, más aun cuando las mujeres han estado infrarrepresentadas en las investigaciones. Los hallazgos de las investigaciones realizadas en presentaciones axiales se han extrapolado a las personas con presentaciones periféricas y extraarticulares, principalmente mujeres.

Hace ya 20 años desde la aprobación del primer inhibidor del factor de necrosis tumoral α (anti-TNF), el infliximab, en Europa¹⁷. Desde entonces, han aparecido en la práctica clínica nuevos anti-TNF, sus biosimilares y más recientemente los fármacos inhibidores de la interleucina (IL) 17A¹⁸. La terapia biológica está cambiando la historia natural de las espondiloartritis al ralentizar el daño estructural que provoca¹⁹, y la de las personas que la padecen al reducir el impacto que la enfermedad tiene en su vida²⁰.

El conocimiento sobre las diferencias por sexo en el tratamiento de las espondiloartritis se limita a cohortes de pacientes con tratamiento biológico que generalmente tienen presentaciones axiales y cuyos estudios a partir de este tipo de pacientes con espondilitis anquilosante o espondiloartritis axial raramente consideran el sexo como variable principal. Estos estudios han mostrado un mayor abandono o cambio de terapia biológica en mujeres que en hombres, que puede deberse a menor eficacia del tratamiento o a mayor frecuencia de efectos adversos en las mujeres^{21,22}. Parece ser que la obesidad y el sobrepeso se correlacionan con una menor respuesta al infliximab²³, esto justificaría que las mujeres, teniendo más tejido graso que los hombres, tengan peor respuesta a este anti-TNF. En la misma línea, relacionado también con los estilos de vida, la menor eficacia de los anti-TNF se ha correlacionado con el tabaco²⁴, por lo que podría suponerse que esto afectaría a la respuesta en hombres más que en mujeres, puesto que el hábito tabáquico aun hoy en día es mayor en ellos; sin embargo, esta relación de género no se ha encontrado en los estudios. Por otro lado, la ausencia de entesitis y la corta duración de la enfermedad son buenos predictores de los anti-TNF, por lo que la peor respuesta en mujeres sí podría estar relacionada con la mayor presencia de entesitis⁴ y el mayor retraso diagnóstico en ellas y, consecuentemente, acceso más tardío a la terapia biológica^{16,25}.

Pensando en un futuro cercano, son recientes las investigaciones sobre tratamientos atendiendo a las diferentes expresiones clínicas de la espondiloartritis, en lo que podría ser una aproximación a cómo la enfermedad se expresa en las mujeres, aunque más apropiada sería la investigación

considerando el sexo como variable principal. Los nuevos fármacos tienen como diana bloquear mediadores inmunitarios específicos como el de IL-6, IL-17A, IL-23, y de la quinasa Janus (JAK) prometen ser más efectivos en las presentaciones periféricas o extraarticulares más frecuentes en las mujeres^{26,27}. Por todo lo anteriormente dicho, otra línea de investigación que ha tenido limitado seguimiento hasta ahora²⁸, y que es relevante considerando el mayor abandono o cambio de fármacos anti-TNF en mujeres que en hombres, sería explorar si las mujeres reciben con la misma frecuencia que los hombres terapia biológica en el tratamiento de las espondiloartritis.

Desigualdad de género en los efectos secundarios de los fármacos

Las diferentes respuestas a medicamentos, según el sexo del paciente, han sido sistemáticamente obviadas. En general, los hombres pesan más que las mujeres y esto puede afectar al volumen de distribución, al aclaramiento y, por tanto, a la concentración plasmática de los medicamentos. Sin embargo, pocos medicamentos se dosifican según el peso corporal²⁹. Además, las mujeres presentan diferencias en la actividad de las enzimas del citocromo CYP450 que pueden afectar a la velocidad de metabolismo hepático. Incluso hay efectos inmunológicos³⁰, genéticos y epigenéticos (causados por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y) que pueden influir en estas diferencias farmacológicas entre hombres y mujeres³¹. Como con el resto del cuerpo, las hormonas gonadales actuarían para especificar y regular muchas de estas diferencias; sin embargo, no hay estudios concluyentes y ninguno de estos aspectos se tiene en cuenta, actualmente, en la prescripción de medicamentos³². Esto es especialmente llamativo en medicamentos donde las mujeres son las principales consumidoras, como son los analgésicos y ciertos psicotrópicos (antidepresivos, hipnóticos, ansiolíticos, antipsicóticos y anticonvulsivantes)³³. Ni siquiera en estos medicamentos se ha analizado la influencia de las fluctuaciones hormonales femeninas (menstruación, embarazo, puerperio, menopausia), donde, aparte de su influencia en aspectos farmacocinéticos, puede haber cambios en los neurotransmisores centrales, incluso en el número y la sensibilidad de los receptores³⁴. Un estudio reciente llevado a cabo en Italia, Francia y España mostró que existían más notificaciones de sospecha de RAM en mujeres que en hombres; sin embargo, las tasas de informes podrían ser similares en base a la mayor prescripción, por ejemplo, de antidepresivos, en las mujeres³⁵. Esto también podría conllevar un sesgo, porque en otro estudio realizado en Suecia, las sospechas de RAM se notificaba con más frecuencia en personas de mayor edad y en las mujeres, siendo las más graves más frecuentemente notificadas en los hombres³⁶. Por ello todavía hay grandes lagunas en nuestro conocimiento de las diferencias de sexo en la farmacología clínica y se necesita mucha más investigación.

Recientemente se ha acuñado el término de "desigualdad científica" aludiendo al hecho de que hasta la década de los 90, las mujeres no participaban en los ensayos clínicos necesarios para autorizar un nuevo medicamento. En España, hasta la aparición del Real Decreto 561/1993, las mujeres en edad fértil no podían ser incluidas en los ensayos clínicos en las fases preliminares donde se analizaba la eficacia y la seguridad³⁷. La misma situación ocurría en investigaciones preclínicas, donde los animales incluidos eran preferentemente machos. Tal vez sea esta la causa del patrón de "secundarismos" mayor y diferente al de los hombres. Las mujeres tienen un riesgo 1,5 a 1,7 veces mayor de desarrollar una sospecha de RAM, incluidas las reacciones cutáneas adversas, en comparación con los hombres³⁸. Siendo el sexo biológico una variable fundamental, no debe ser excluida de los análisis realizados³⁹.

Esta situación está mejorando y en el análisis de los problemas de salud casi todos incluyen la desagregación por sexo, pero todavía no se realiza el análisis estratificado de género y, por tanto, tampoco acciones con perspectiva de género. Además, la mayor parte de las investigaciones no aborda el impacto de las desigualdades de género en el tratamiento de las enfermedades. Este hecho es relevante, porque además de las peculiaridades hormonales, anatómicas y metabólicas, el género asigna diferentes roles y oportunidades a mujeres y hombres que pueden asociar determinados estilos de vida. Esto puede traducirse en riesgos diferenciales para la salud, distintos grados de atención sanitaria y también puede afectar a la prescripción farmacológica, que incluye los efectos secundarios de los medicamentos⁴⁰.

Investigación sesgada y paradojas de género: a propósito de ensayos clínicos con medicamentos

Pese a que en 1994 la Food and Drug Administration (FDA) publicó unas recomendaciones para la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos y el análisis estratificado por sexo⁴¹, 25 años después aún no se han cumplido. Por su parte, la European Medicines Agency no es especialmente sensible a esta perspectiva⁴². Los estudios experimentales son los diseños más correctos desde la aproximación empírica de la ciencia. Sin embargo, la escasa consideración de las diferencias por sexo en el objetivo de los ensayos clínicos influyen en la calidad de su metodología, abocando a los ensayos clínicos a la categoría de mala ciencia⁴³. Así, se estima como sesgo de selección la no consideración de las prevalencias de mujeres (y hombres) consumidores de fármacos para el cálculo del tamaño de la muestra de los sujetos que deben ser incorporados en el ensayo. Tampoco supone una metodología correcta la escasa consideración de la variabilidad hormonal de las mujeres en su etapa fértil o la ingesta de fármacos anticonceptivos o para la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia y las reacciones cruzadas con los fármacos ensayados. Esta situación se produce tanto en fármacos sintomáticos⁴⁴ como en terapéuticos⁴⁵.

El caso del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y sus efectos es ampliamente conocido⁴⁶. Ya entre 1939 y 1940 se aportaron las primeras evidencias sobre su relación con el cáncer de mama. Pese a las dudas sobre su seguridad como terapia hormonal en la menopausia en los años 50, tuvo un gran éxito comercial, anunciándose como la "terapia de la juventud". En 1975 se evidenció la asociación entre los estrógenos y el cáncer endometrial. En los años 80 se creó la terapia combinada estrógenos-progesterona como fórmula de menor riesgo. Pero en 2002 con la publicación en la revista *Journal of the American Medical Association* de nuevas evidencias por parte de la Women Health Initiative sobre su asociación con el cáncer de mama, se produjo un gran debate⁴⁷. Pese a las evidencias, en España se tendió a mantener la indicación en un nutrido grupo de mujeres, entre las que se incluyen a mujeres con menopausia precoz, sintomatología climática (síndrome neurovegetativo, atrofia urogenital), menopausia reciente y con alto riesgo de osteoporosis, incluyendo a mujeres que por su propia decisión elijan el THS como opción terapéutica, con el añadido de que tengan un conocimiento adecuado de los riesgos y beneficios⁴⁸. Por fortuna, ha descendido el uso de THS en mujeres mayores de 40 años durante el período 2001-2014, de un 7,19% (intervalo de confianza [IC] 95% 6,97-7,40) en 2001 a 0,21% (IC 95% 0,20-0,22) en 2014, según la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria, como también ha sucedido en el ámbito internacional⁴⁹.

Respecto a la flibanserina, fármaco desarrollado inicialmente como un antidepresivo, no logró mostrar una eficacia adecuada. En la fase II de los ensayos con este tipo de pacientes, ante la pregunta ¿Cómo es de fuerte su deseo sexual?, este fármaco mostró ser más eficaz que el placebo en términos de respuestas de los participantes del estudio, por lo que se planteó su posible utilidad como potenciador del deseo sexual femenino.

Durante la revisión que en 2013 realizó la FDA, flibanserina planteaba diversos problemas de seguridad, incluyendo riesgo de hipotensión, síncope y somnolencia, así como efectos adversos cuando se toma con inhibidores del alcohol o del CYP3A4, tales como los anticonceptivos orales o fluconazol. Considerando estas preocupaciones, así como una eficacia modesta en general, la FDA rechazó la aplicación del producto y recomendó estudios de seguridad adicionales.

Bibliografía

1. Ayanian IZ, Epstein AM. Differences in the Use of Procedures Between Women and Men Hospitalized for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med.* 1991;325:221-5.
2. Lenhart SH. Gender discrimination: A health and career development problem for women physicians. *J Am Med Women Assoc.* 1993;48(5):155-9.
3. Westergaard D, Moseley P, Karuna F, Serup H, Baldi P, Brunak S. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. *Nat Commun.* 2019;10(1):666.
4. Jovani V, Blasco-Blasco M, Pascual E, Ruiz-Cantero MT. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS ONE.* 2018;13(10):e0205751.
5. Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit.* 2004;18(Supl 1):118-25.
6. Hartigan P. The importance of gender in defining and improving quality of care: some conceptual issues. *Health Policy Plan.* 2001;16(Suppl 1):7-12.
7. Malterud K. The (gendered) construction of diagnosis interpretation of medical signs in women patients. En: *Women, Medicine, Ethics and the Law.* London (UK): Routledge; 2018.
8. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. "Brave Men" and "Emotional Women": A Theory-Guided Literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res Manag.* 2018;3:1-14. DOI: 10.1155/2018/6358624

En 2015, el comité consultivo de la FDA, tras revisar la eficacia y seguridad del flibanserina, votó 18-6 a favor de aprobar, siempre que se consideraran los riesgos, una nueva entidad molecular para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres premenopáusicas. Hay que considerar que ésta fue la segunda reunión de la comisión en relación con un producto que en dos ocasiones había sido rechazado por la FDA debido a un perfil desfavorable de riesgo-beneficio. También que la industria patrocinadora no proporcionó nuevos datos de eficacia, aunque sí sobre la seguridad, incluyendo un estudio que sugiere la ausencia de impedimentos para la conducción, una comparación de perfil de efectos adversos del producto con la de otros productos comercializados, y un análisis de los efectos potenciadores del alcohol sobre los eventos adversos. Lo sorprendente es que el estudio de interacción del alcohol se llevó a cabo en una muestra de 25 voluntarios sanos, donde solo dos de ellos eran mujeres⁵⁰, por lo que, como se ha mencionado, se podría etiquetar de "mala ciencia".

Por otro lado, en 2016 se suspendió un estudio de un anticonceptivo para hombres altamente eficaz por sus efectos secundarios⁵¹. Se trata, por tanto, con distinta "vara de medir" respecto a los casos anteriores; pues mientras que con este fármaco se detectó depresión y otros trastornos del estado de ánimo en un escaso número de sujetos, los anticonceptivos orales en las mujeres producen depresión en un volumen elevado de las mismas y siguen comercializados.

Conclusiones

Los sesgos de género en la atención sanitaria, sin duda se relacionan con el proceso de enseñanza-aprendizaje durante la formación universitaria, y éstos se derivan de una generación de conocimiento sesgado. Sin embargo, cuesta aceptar que con todas las publicaciones existentes al respecto sigan produciéndose sesgos de género, por ejemplo, en el caso del infarto agudo de miocardio. Una potencial explicación en auge es que la existencia de diferencias por sexo en la forma en la que las enfermedades aparecen (con independencia de cómo mujeres y hombres informan sobre su malestar), puede estar condicionando el retraso y los errores diagnósticos, como se ha argumentado últimamente para el sesgo de género en el infarto⁵², y para el caso de la espondiloartritis⁴. Los retos ligados a los sesgos de género relacionados con la terapia farmacéutica son múltiples y desde su origen. Con la realización de ensayos clínicos sin duda la industria farmacéutica contribuye a la mejora de los procesos patológicos, pero es preciso que en esta generación de conocimiento sobre nuevos fármacos realicen investigaciones incluyendo a una muestra adecuada de mujeres tanto como de hombres, representativa de la población potencialmente consumidora⁵³. Más allá del consumo de fármacos y la responsabilidad de quienes los consumen, se ha de pensar en quienes los prescriben; así que es importante indagar en el potencial sesgo de género en perjuicio de las mujeres en el tratamiento de problemas de salud que pueden ser padecidos por ambos sexos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Las autoras declaran no tener conflicto de intereses.

9. Ussher JM. Are we medicalizing women's misery? A Critical review of women's higher rates of reported depression. *Fem Psychol.* 2010;20(1):9-35.
10. Muijsan ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016;23:105-13.
11. Ballo P, Balzi D, Barchielli A, Turco L, Franconi F, Zuppiroli A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: a retrospective analysis in a community setting. *Eur J Clin Pharmacol.* 2016;72(3):311-9. DOI: 10.1007/s00228-015-1980-2
12. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero M, Fernández Sáez J, Álvarez-Dardet C. Inequality in analgesic prescription in Spain. A gender development issue. *Gac Sanit.* 2013;27:135-42.
13. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol.* 2012;7:675-82.
14. Polley HF, Slocumb CH. Rheumatoid spondylitis; a study of 1,035 cases. *Ann Rheum Dis.* 1947;6(2):95-8.
15. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the Swiss Ankylosing Spondylitis Society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:929.
16. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicentre French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1482-9. DOI: 10.1002/acr.22001
17. European Medicines Agency. Ficha técnica de infliximab (Remicade®) [Internet] [consultado 15/12/2019]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade/remicade)
18. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin.* 2018;14:320-33.
19. Maas F, Arends S, Brouwer E, Essers I, van der Veer E, Efde M, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2017;69(7):1011-9. DOI: 10.1002/acr.23097
20. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014;14:857-72.
21. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201933
22. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:343-50.
23. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, et al. Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):875-81. DOI: 10.1093/rheumatology/ket433
24. Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:73-4.
25. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and meta-analysis. *J Rheumatol.* 2017;44(2):174-83. DOI: 10.3899/jrheum.160825
26. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front Immunol.* 2019;10:382. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00382
27. Wendling D. New targeted therapies in spondyloarthritis: what are the limits? *Immunotherapy.* 2019;11(7):557-60. DOI: 10.2217/imt-2019-0007
28. Blasco-Blasco M, Castrejón I, Ruiz-Cantero MT, Jovani V, Pascual E, Block J, et al. Higher likelihood of anti-TNF prescription in men vs women with ankylosing spondylitis despite similar disease burden: results from routine care at two academic rheumatology centres of USA and Spain. Abstract. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(Supl 2):1307.
29. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mamelì S, Pisanu GM, Campesi I, et al. Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;148:104447. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104447
30. Rainville JR, Hodes GE. Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(1):184-99. DOI: 10.1038/s41386-018-0124-7
31. Ratnu VS, Emami MR, Bredy TW. Genetic and epigenetic factors underlying sex differences in the regulation of gene expression in the brain. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):301-10. DOI: 10.1002/jnr.23886
32. Planelles B, Margarit C, Inda MD, Ballester P, Muriel J, Barrachina J, et al. Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):320-8. DOI: 10.1038/s41397-019-0118-9
33. Smyth KA. Do enough women and minorities take part in drug studies for neurologic diseases? *Neurology.* 2011;76(4):e16-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820a0d90
34. Bergiannaki JD, Kostaras P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes. *Psychiatriki.* 2016;27(2):118-26.
35. D'Incau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, Donati M, Salado I, Rodriguez L, et al. No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014;28(3):342-8. DOI: 10.1111/fcp.12032
36. Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(3):335-43. DOI: 10.1002/pds.4155
37. Arenere M, Cilveti-Sánchez U, Idiopio A, Izuel-Rami M, Navarro H, Palomo P. Influencia del género en investigación clínica. *Farm Hosp.* 2004;28(6):445-53.
38. De Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, et al. Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1507-15. DOI: 10.1111/bcp.13923
39. Santos-Casado M, García-Avello A. Systematic Review of Gender Bias in the Clinical Trials of New Long-Acting Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):264-72. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001041
40. Daponte A, Bolívar J, García MM (editores). Las desigualdades sociales en salud. Nueva Salud Pública 3. Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2008.
41. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation drugs. Dpt. of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fed Reg. 1993;58:39409-11.
42. Ruiz Cantero MT, Pardo MA. European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(11):911-3.
43. Ruiz-Cantero MT, Vives-Cases C, Artazcoz L, Delgado A, García Calvente MM, Miqueo C, et al. A framework to analyse gender bias in epidemiological research. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(Suppl 2):ii46-53. DOI: 10.1136/jech.2007.062034
44. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Horga JF. Women's health and gender-based clinical trials on etoricoxib: methodological gender bias. *J Public Health (Oxf).* 2009;31(3):434-45. DOI: 10.1093/pubmed/udp024
45. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Gender Analysis of Moxifloxacin Clinical Trials. *J Women's Health.* 2013;23:1-28.
46. Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, Bigby J, Dickersin K, Garner E, et al. Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(9):740-8.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
48. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ; Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. WHI Study on the attention of menopause in Spain: significance of its Results. *Med Clin (Barc).* 2003;120:46-7.
49. Baladé Martínez L, Montero Corominas D, Macías Saint-Gerons D. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el período 2000-2014. *Med Clin (Barc).* 2016;147:287-92.
50. Gellad WF, Flynn KE, Alexander GC. Evaluation of Flibanserin Science and Advocacy at the FDA. *JAMA.* 2015;314(9):869-70. DOI: 10.1001/jama.2015.8405
51. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RL, et al. Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4779-88. DOI: 10.1210/jc.2016-141
52. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, et al. Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
53. Chilet Rosell E, Ruiz Cantero MT. Mujeres y ensayos clínicos. Colección Liliith joven. Alicante: Centro de Estudios sobre la Mujer, Universidad de Alicante; 2009.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Gender bias in therapeutic effort: from research to health care

Sesgos de género en el esfuerzo terapéutico: de la investigación a la atención sanitaria

María Teresa Ruiz-Cantero^{1,2}, Mar Blasco-Blasco^{1,3}, Elisa Chilet-Rosell^{2,3},
Ana M. Peiró⁴

¹Public Health Research Group, Universidad de Alicante, San Vicente del Raspeig (Alicante), Spain. ²Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain. ³Department of Public Health, History of Science and Gynecology, Universidad Miguel Hernández, Elche, Spain. ⁴Clinical Pharmacology Unit and Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de ISABIAL, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain.

Author of correspondence

María Teresa Ruiz Cantero
Universidad de Alicante
Carretera de Alicante-San Vicente s/n.
Apdo. 99
03080 Alicante, Spain.

Email:
cantero@ua.es

Received 24 December 2019;
Accepted 30 December 2019.
DOI: 10.7399/fh.11394

How to cite this paper

Ruiz-Cantero MT, Blasco-Blasco M, Chilet-Rosell E, Peiró AM. Gender bias in therapeutic effort: from research to health care. Farm Hosp. 2020;44(3):109-13.

Abstract

There are relevant dimensions from a gender perspective related to therapeutic effort. To illustrate and discuss possible gender bias related to medicines, through the consumption analysis in women, the prescription of biological drugs according to sex, the potential gender inequality in adverse drug reactions, and research with clinical trials, as well as the decisions of international institutions in the marketing of medicinal products.

There is greater tendency to prescribe pain relievers, regardless of pain, and drugs for low intensity depressive symptoms in women than in men. The opposite occurs in the prescription of statins and adequate doses, and with the greater probability of prescribing anti-tumor necrosis factor in men than in women with ankylosing spondylitis, despite a similar disease burden. Adverse drug reactions are observed more frequently in women than in men, where determinants such as body weight are having little influence on the dosage. It is currently scarcely considered in the prescription that women have differences in the activity of cytochrome CYP450 enzymes, which can affect the liver's metabolism rate. There are even immunological, genetic and epigenetic effects (due to heredity and uneven gene dosing located in the X and Y chromosomes) that can influence

Resumen

Existen dimensiones relevantes desde una perspectiva de género relacionadas con el esfuerzo terapéutico. Se pretende ilustrar y traer a debate posibles sesgos de género relacionados con los medicamentos, mediante el análisis del consumo en las mujeres, la prescripción de fármacos biológicos según sexo, la potencial desigualdad de género en las reacciones adversas a los medicamentos y la investigación con ensayos clínicos, así como las decisiones de las instituciones internacionales en la comercialización de medicamentos. Se observa una mayor tendencia a prescribir analgésicos, con independencia del dolor, y fármacos para síntomas depresivos de baja intensidad en mujeres que en hombres. Lo contrario sucede en la prescripción de estatinas y dosis adecuadas, y con la mayor probabilidad de prescripción de antifactor de necrosis tumoral en hombres que en mujeres con espondilitis anquilosante, pese a la similar carga de la enfermedad. Las reacciones adversas a los medicamentos se observan con más frecuencia en mujeres que en hombres, donde determinantes como el peso corporal están influyendo poco en la dosificación. En la actualidad se considera escasamente en la prescripción que las mujeres presentan diferencias en la actividad de las enzimas del citocromo CYP450, que puede afectar a la velocidad del metabolismo hepático. Incluso hay efectos inmunológicos, genéticos y epi-

KEYWORDS

Gender; Gender bias; Clinical trial; Adverse effects; Statins; Infliximab; Hormonal therapy; Oral hormonal contraceptives; Sexual dysfunction.

PALABRAS CLAVE

Género; Sesgos de género; Ensayo clínico; Efectos adversos; Estatinas; Infliximab; Terapia hormonal; Anticonceptivos hormonales orales; Disfunción sexual.



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.

these differences by sex. Finally, through cases of hormonal therapy clinical trials, a drug for women's inhibited sexual desire and a contraceptive for men, gender bias and stereotypes are shown to influence a potential generation of inequalities, especially in adverse drug reactions to the detriment of women.

In conclusion, health professionals frequently attribute physical symptoms to women's emotionality, influencing their greater prescription of symptomatic drugs. Whether the same reason influences the lower prescription of therapeutic drugs in women than in men should be analyzed. There are biological determinants to consider due to their influence on a greater pharmacological toxicity in women. Clinical trials should improve according to the gender recommendations by the Food and Drugs Administration.

Introduction

In the early 1990s, interest in research applied to health from a gender perspective arises based on powerful studies published in journals of high impact factor¹. Medicine from a gender perspective, along with evidence-based medicine, demonstrates the existence of empirical inaccuracies in health care. Decades later and after an abundant body of scientific knowledge about gender bias in health care, the Gendered Innovations project is created, from Stanford University, to show through case studies how gender innovations contribute to improving professional practices, their efficiency and equity (<https://genderedinnovations.stanford.edu/>). Gender challenges, methodologies, guides, checklists, recommendations, and ultimately, gender innovations, have been occurring during this period. Therefore, it seems that the lack of knowledge about inequality in health care is not at the root of gender bias. This year, The Lancet dedicates a full issue to this topic with the title "Advancing women in science, medicine and global health" ([https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol-393no10171/PIIS0140-6736\(19\)X0006-9](https://www.thelancet.com/journals/lancet/issue/vol-393no10171/PIIS0140-6736(19)X0006-9)).

Gender bias is defined as "the difference in the manage of men and women with the same clinical diagnosis, which may have positive, negative or neutral health consequences"². Evidence shows gender bias in diagnostic effort, such as diagnostic delay³, and diagnostic errors⁴. There is also gender bias in the therapeutic effort, although the latter provides less information, to the extent that they depend on the former.

Some gender bias in the therapeutic effort detected at the same health need occur in hospital use and readmission and in the application of therapeutic procedures, which is higher in men than in women regarding the delay and wait –less in men–, and in the prescription of major psychotropic drugs –higher in women–⁵. But there are multiple relevant dimensions from a gender perspective related to therapeutic effort, including that of drug therapy, the subject of this article.

More specifically, the aim of this article is to discuss potential gender bias related to medicines, through the consumption analysis in women, the prescription of biological drugs according to sex, the potential gender inequality in adverse drug reactions (ADRs), and research with clinical trials, as well as the decisions of international institutions in the marketing of medicinal products.

Increased consumption or greater prescription of drugs in women?

The scientific literature shows that gender stereotypes can guide interactions between professionals and patients. Professional perceptions, sometimes stereotyped, influence the needs of patients, especially in the manner in which treatment patterns are established and explained⁶. As Malterud stated, professionals interpret symptoms differently as presented by a man or a woman⁷. Accordingly, health professionals attribute psychological factors, such as physical symptoms, more easily to women than to men, or either show a greater tendency to prescribe drugs for low intensity depressive symptoms to women than to men⁸, or prescribe anxiolytic drugs and sleeping pills more frequently to women than to men⁹. According to Spain's National Health Survey (ENS by its Spanish acronym)

genéticos (por la herencia y la dosificación desigual de los genes ubicados en los cromosomas X e Y) que pueden influir en estas diferencias por sexo. Por último, mediante los casos de ensayos clínicos de la terapia hormonal, un fármaco para el deseo sexual inhibido de las mujeres y un anticonceptivo para hombres, se muestran sesgos y estereotipos de género que influyen en una potencial generación de desigualdades, especialmente en las reacciones adversas a los medicamentos en perjuicio de las mujeres.

Concluyendo, los profesionales sanitarios atribuyen con frecuencia a la emocionalidad de las mujeres lo que son síntomas físicos, influyendo en la mayor prescripción de fármacos sintomáticos en ellas. Debe analizarse si la misma razón influye en la menor prescripción de fármacos terapéuticos en mujeres que en hombres. Existen determinantes biológicos a considerar por su influencia en una mayor toxicidad farmacológica en las mujeres. Los ensayos clínicos deben mejorar atendiendo a las recomendaciones de género de la Food and Drug Administration.

in 2017, out of all respondents, 7.4% of the surveyed men and 13.9% of the women reported the use of tranquilizing, relaxing drugs and/or prescribed sleeping pills.

In cardiovascular health, the ENS of 2017 collects information on the prescription of "heart medicines" (5.6% in men and 4.1% in women) and "medicines for blood pressure" (16.7% in men and 16.9% in women). The grouping of different drugs into these large categories does not allow us, in some cases, get into deeper analyses, but there is evidence of different therapeutic strategies. For instance, women are treated more frequently with diuretics and less frequently with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers¹⁰. A recent meta-analysis, which analyzed the statins prescription, described that not only women were prescribed less statins than men (25.7% vs. 35.3%, $P < 0.0001$), but also that the prescription rate of adequate dose was lower in women (32.6% vs. 42.3%, $P < 0.0001$) than in men. The adjusted analysis for confounding variables showed that women were 24% less likely to be prescribed statins and 48% more likely to be prescribed with an inadequate dose¹¹.

It is important to draw attention to the fact that these results are kept adjusting for different confounding variables, which indicates that the prescription does not depend exclusively on the health problem presented by the female or male patient, but it is conditioned by gender bias.

In Spain, the project "Inequalities in gender development and its effect on health inequalities: Construction of composite social indicators and their application to the contribution of information on over-prescription and consumption of medicines in Spain, INDIGENES" was carried out. Funded by the Women's Institute, this project analyzed the prescription and consumption of drugs in the Autonomous Communities according to gender equality indicators using the data from the ENS of the years 2006 and 2011. This study showed that women were prescribed more pain relievers than men. There is scientific literature that relates the greater prescription of analgesia in women with greater sensitivity and lower tolerance to pain and a greater need to report it. However, there is evidence that relates the prescription to a greater tendency of professionals to offer more prescriptions to women than to men with the same symptoms. In the INDIGENES study, even adjusting for the variable pain (which includes questions about chronic pain in the back, neck and head, but not joint pain), the probability of prescribing analgesia was higher in women. This would indicate that said higher prescription is not merely the result of a higher prevalence of pain among women. Being a woman and living in areas with lower gender development (of greater inequality between men and women), represents two conditions that increase the likelihood of analgesia prescription, the latter also affecting men. Additionally, women who live in a context of lower gender development are less often referred to specialized consultations, and receive symptomatic pain treatment more frequently than men. This fact could indicate a vicious cycle of visits at the same level of care, as well as a lack of access to specialized services, resulting in a non-specific, symptomatic treatment, blind to the cause, such as analgesia. The consequence is that the potential conditions that cause pain are dismissed, and therefore, the chances of benefiting from the prescription of correct treatments are reduced. This study contributed to the scientific evidence that indicates that disease patterns, but also therapy, are the reflection of social inequalities¹².

Spondyloarthritis, are women being treated the same as men?

Spondyloarthritis is a heterogeneous group of inflammatory rheumatic diseases that include ankylosing spondylitis –as a disease prototype–, undifferentiated spondyloarthritis, psoriatic arthritis, inflammatory bowel disease associated with arthritis and reactive arthritis¹³. In response to the occurrence of its symptoms or signs, spondyloarthritis is classified as predominantly axial, when it affects the spine –such as ankylosing spondylitis–, or predominantly peripheral when the main symptoms or signs are enthesitis, dactylitis or arthritis. The aforementioned ankylosing spondylitis, which is predominantly axial, has been considered for decades as a prototype of spondyloarthritis. In addition, it was considered a disease affecting only men¹⁴, although it is now recognized that both men and women suffer from it¹⁵. On the contrary, it is considered that peripheral and extra-articular manifestations are most frequently suffered by women¹⁶. The fact that the prototype of spondyloarthritis is ankylosing spondylitis, an axial and male pattern, has resulted in a biased investigation towards a model with these characteristics, especially when women have been underrepresented in research. Research findings in axial manifestations have been extrapolated to people with peripheral and extra-articular manifestations, that is, mainly women.

The first TNF α (anti-TNF) inhibitor, infliximab, in Europe was approved 20 years ago¹⁷. Since then, new anti-TNF, biosimilars, and more recently, IL-17A¹⁸ inhibitor drugs have appeared in clinical practice. Biological therapy is changing the natural history of spondyloarthritis by slowing the structural damage it causes¹⁹, and that of people who suffer from it by reducing the impact that the disease has on their lives²⁰.

Knowledge about sex differences in the spondyloarthritis treatment is limited to cohorts of patients receiving biological therapy who generally have axial manifestations and whose studies from this type of patients with ankylosing spondylitis or axial spondyloarthritis rarely consider sex as the main variable. These studies have shown more women stopping or replacing biological therapy than men, which may be due to lower treatment efficacy or to a greater frequency of adverse effects in women^{21,22}. It seems that obesity and overweight correlate with a lower response to infliximab²³. This would justify that women having more fatty tissue than men have a worse response to this anti-TNF. Consistent with this view, also related to lifestyles, the lower efficacy of anti-TNF has also been correlated with tobacco²⁴, so it could be assumed that this would affect the response in men rather than in women, since smoking habit is nowadays still greater among men, however this gender relationship has not been found in the studies. On the other hand, the absence of enthesitis and the short duration of the disease are good predictors of anti-TNF. Thus, the worst response in women could be related to the greater presence of enthesitis⁴ and the greater diagnostic delay in women and, consequently, late access to biological therapy^{16,25}.

From a near future perspective, research on treatments based on the different clinical expressions of spondyloarthritis is recent, which could be an approximation to how the disease is expressed in women, although research would be more appropriate considering sex as a variable principal. New drugs are aimed at blocking specific immune mediators such as interleukins IL-6, IL-17A, IL-23, and Janus kinase (JAK) promise to be more effective in the most frequent peripheral or extra-articular manifestations in women^{26,27}. Given the above, another line of research that has had limited follow-up until now²⁸ and that is relevant –taking into account that women are more prone to stopping or changing anti-TNF drugs than men–, would be to explore whether women receive as often as men biological therapy when treated for spondyloarthritis.

Gender inequality in the side effects of drugs

The different responses to medications, according to the patient's sex, have been systematically ignored. Generally, men weigh more than women, which can affect the volume of distribution, clearance, and therefore, the plasma concentration of medicines. However, few drugs are dosed according to body weight²⁹. In addition, women have differences in the activity of cytochrome CYP450 enzymes that can affect the rate of liver metabolism. There are even immunological³⁰, genetic and epigenetic effects (caused by inheritance and uneven dosing of genes located on the X and Y chromosomes) that can influence these pharmacological differences between men and women³¹. As with the rest of the body, gonadal hormones would

act to specify and regulate many of these differences. However, there are no conclusive studies and none of these aspects are currently taken into account in the prescription of medications³². This fact is especially striking in medications where women are the main consumers, such as analgesics and certain psychotropics (antidepressants, hypnotics, anxiolytics, antipsychotics and anticonvulsants)³³. Even with these medications, the influence of female hormonal fluctuations –menstruation, pregnancy, puerperium, menopause– has not been analyzed where, apart from their influence on pharmacokinetic aspects, there may be changes in the central neurotransmitters, even in the number and sensitivity of the receptors³⁴. A recent study conducted in Italy, France and Spain showed that there were more reports of suspected ADRs in women than in men. However, the reporting rates could be similar based on the higher prescription, e.g. of antidepressants in women³⁵. This could also lead to bias, because in another study conducted in Sweden, suspected ADR was reported to be more frequently in older people and in women, the most serious being reported more frequently in men³⁶. Consequently, there are still large gaps in our knowledge of sex differences in clinical pharmacology, and much more research is needed.

The term "scientific inequality" has recently been coined, referring to the fact that until the 1990s, women did not participate in the necessary clinical trials to authorize a new drug. In Spain, until the appearance of the Royal Decree 561/1993, women of childbearing age could not be included in clinical trials during the preliminary stages, where efficacy and safety were analyzed³⁷. The same situation occurred in pre-clinical investigations, where the animals included were preferably male. Perhaps this is the cause of a greater and different adverse events patterns in women than in men. Women have a 1.5 to 1.7 times greater risk of developing a suspicion of ADR, including adverse skin reactions, compared to men³⁸. Since biological sex is a fundamental variable, it should not be excluded from the analyses performed³⁹.

This situation is improving, and in the analysis of health problems, almost all include disintegration by sex. But the stratified gender analysis is not yet carried out, and therefore, neither does gender-based actions. In addition, most of the research does not address the impact of gender inequalities in the treatment of diseases. This fact is relevant, because in addition to hormonal, anatomical and metabolic peculiarities, gender assigns different roles and opportunities to women and men that can associate certain lifestyles. This can translate into differential health risks, varying degrees of health care, and it can also affect the pharmacological prescription, which includes the side effects of medications⁴⁰.

Biased research and gender paradoxes: clinical trials with medications

Although in 1994 the Food and Drug Administration (FDA) published recommendations for the inclusion of women in clinical trials and stratifying analyses by sex⁴¹, 25 years later, these have not yet been fulfilled. As for the European Medicines Agency, the agency is not particularly sensitive to this perspective⁴². Experimental studies are the most accurate designs from the scientific empirical approach. However, the limited consideration of differences by sex in the aim of clinical trials influence the quality of their methodology, leading clinical trials to the category of bad science⁴³. Thus, a selection bias is considered to be the failure to consider the prevalence of women (and men) who are drug users for the sample size calculation of the subjects that should be incorporated into the trial. The failure to consider women's hormonal variability in either their fertile stage, or the intake of contraceptive drugs, or for hormone replacement therapy in menopause, or cross-reactions with the tested drugs, is also erroneous methodology. This situation occurs in both symptomatic⁴⁴ and therapeutic drugs⁴⁵.

The case of hormone replacement therapy (HRT) and its effects is widely known⁴⁶. Between 1939 and 1940, the first evidence about their relationship with breast cancer was provided. Despite doubts about its safety as a menopausal hormone therapy in the 50s, it had a great commercial success, announcing itself as "youth therapy". In 1975, the association between estrogen and endometrial cancer was evidenced. In the 80s, the combined estrogen-progesterone therapy was created as a lower risk formula. But in 2002, a discussion arose with the publication in *Journal of the American Medical Association* of new evidence by the "Women Health Initiative" on its association with breast cancer⁴⁷. Despite evidence, there was a tendency

in Spain to maintain the indication in a large group of women, including those with early menopause; climacteric symptoms –neurovegetative syndrome, urogenital atrophy–; recent menopause with a high risk of osteoporosis, including women who, by their own choice, choose HRT as a therapeutic option –with the addition of having an adequate knowledge of the risks and benefits⁴⁸–. Fortunately, the use of HRT has decreased in women over 40 years during the period 2001-2014, from 7.19% (95% confidence interval [CI] 6.97-7.40) in 2001 to 0.21% (95 CI % 0.20-0.22) in 2014, according to the Database for Pharmacoepidemiological Research in Primary Care, as has also happened internationally⁴⁹.

Regarding flibanserin, initially developed as an antidepressant, failed to show adequate efficacy. In phase II of the trials with this type of patients, when asked “How strong is your sexual desire?”, this drug was shown to be more effective than placebo in terms of responses from the participants, so its possible usefulness as a potentiator of female sexual desire was contemplated.

During the review conducted in 2013 by the FDA, flibanserin posed a variety of safety problems including the risk of hypotension, syncope, and drowsiness, as well as adverse effects when taken with alcohol or CYP3A4 inhibitors –such as oral contraceptives or fluconazole–. Taking these concerns into account, as well as the general modest efficacy, the FDA rejected the application of the product and recommended additional safety studies.

In 2015, the FDA advisory committee, after reviewing the efficacy and safety of flibanserin, voted 18-6 in favor of approving, as long as risks were considered, a new molecular entity for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in premenopausal women. It should be considered that this was the second meeting of the commission in relation to a product that had twice been rejected by the FDA due to an unfavorable risk-benefit profile. Also, the sponsoring industry did not provide new efficacy data, although on safety, including a study that suggests the absence of impaired driving, a comparison of the product's adverse effects profile with that of other marketed products, and an analysis of the potentiating effects of alcohol on adverse events. Surprisingly, the alcohol interaction study was carried out in a sample of 25 healthy volunteers, where only two of them were women⁵⁰, so as mentioned, it could be labeled as “bad science”.

Bibliography

1. Ayanian IZ, Epstein AM. Differences in the Use of Procedures Between Women and Men Hospitalized for Coronary Heart Disease. *N Engl J Med*. 1991;325:221-5.
2. Lenhart SH. Gender discrimination: A health and career development problem for women physicians. *J Am Med Women Assoc*. 1993;48(5):155-9.
3. Westergaard D, Moseley P, Karuna F, Sarup H, Baldi P, Brunak S. Population-wide analysis of differences in disease progression patterns in men and women. *Nat Commun*. 2019;10(1):666.
4. Jovani V, Blasco-Blasco M, Pascual E, Ruiz-Cantero MT. Challenges to conquer from the gender perspective in medicine: The case of spondyloarthritis. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0205751.
5. Ruiz-Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. *Gac Sanit*. 2004;18(Supl 1):118-25.
6. Hartigan P. The importance of gender in defining and improving quality of care: some conceptual issues. *Health Policy Plan*. 2001;16(Suppl 1):7-12.
7. Malterud K. The (gendered) construction of diagnosis interpretation of medical signs in women patients. In: *Women, Medicine, Ethics and the Law*. London (UK): Routledge; 2018.
8. Samulowitz A, Gremyr I, Eriksson E, Hensing G. “Brave Men” and “Emotional Women”: A Theory-Guided Literature review on gender bias in health care and gendered norms towards patients with chronic pain. *Pain Res Manag*. 2018;3:1-14. DOI: 10.1155/2018/6358624
9. Ussher JM. Are we medicalizing women's misery? A Critical review of women's higher rates of reported depression. *Fem Psychol*. 2010;20(1):9-35.
10. Muiases ML, Salvetti M, Rosei CA, Paini A. Gender Differences in Antihypertensive Treatment: Myths or Legends? *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016;23:105-13.
11. Ballo P, Balzi D, Barchielli A, Turco I, Franconi F, Zuppiroli A. Gender differences in statin prescription rates, adequacy of dosing, and association of statin therapy with outcome after heart failure hospitalization: a retrospective analysis in a community setting. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016;72(3):311-9. DOI: 10.1007/s00228-015-1980-2
12. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero M, Fernández Sáez J, Álvarez-Dardet C. Inequality in analgesic prescription in Spain. A gender development issue. *Gac Sanit*. 2013;27:135-42.
13. Lipton S, Deodhar A. The new ASAS classification criteria for axial and peripheral spondyloarthritis. *Int J Clin Rheumatol*. 2012;7:675-82.
14. Polley HF, Slocumb CH. Rheumatoid spondylitis; a study of 1,035 cases. *Ann Rheum Dis*. 1947;6(2):95-8.
15. Baumberger H, Khan M. Gradual progressive change to equal prevalence of ankylosing spondylitis among males and females in Switzerland: data from the Swiss Ankylosing Spondylitis Society (SVMB) [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:929.
16. Tournadre A, Pereira B, Lhoste A, Dubost JJ, Ristori JM, Claudepierre P, et al. Differences between women and men with recent-onset axial spondyloarthritis: results from a prospective multicentre French cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(9):1482-9. DOI: 10.1002/acr.22001
17. European Medicines Agency. Ficha técnica de infliximab (Remicade®) [Internet] [accessed 12/15/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/remicade>
18. Gratacós J, Díaz del Campo Fontecha P, Fernández-Carballido C, Juanola Roura X, Linares Ferrando LF, de Miguel Mendieta E, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre el uso de terapias biológicas en espondiloartritis axial. *Reumatol Clin*. 2018;14:320-33.
19. Maas F, Arends S, Brouwer E, Essers I, van der Veer E, Efde M, et al. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(7):1011-9. DOI: 10.1002/acr.23097
20. Kotsis K, Voulgari PV, Drosos AA, Carvalho AF, Hyphantis T. Health-related quality of life in patients with ankylosing spondylitis: a comprehensive review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014;14:857-72.

21. Glinborg B, Ostergaard M, Krogh NS, Tarp U, Manilo N, Loft AG, *et al.* Clinical response, drug survival and predictors thereof in 432 ankylosing spondylitis patients after switching tumour necrosis factor alpha inhibitor therapy: results from the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(7):1149-55. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-201933
22. Deodhar A, Yu D. Switching tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of axial spondyloarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47:343-50.
23. Gremese E, Bernardi S, Bonazza S, Nowik M, Peluso G, Massara A, *et al.* Body weight, gender and response to TNF-alpha blockers in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(5):875-81. DOI: 10.1093/rheumatology/ket433
24. Di Lernia V, Ricci C, Lallas A, Ficarelli E. Clinical predictors of non-response to any tumor necrosis factor (TNF) blockers: a retrospective study. *J Dermatolog Treat.* 2014;25:73-4.
25. Jovani V, Blasco-Blasco M, Ruiz-Cantero MT, Pascual E. Understanding how the diagnostic delay of spondyloarthritis differs between women and men: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol.* 2017;44(2):174-83. DOI: 10.3899/jrheum.160825
26. Menegatti S, Bianchi E, Rogge L. Anti-TNF Therapy in Spondyloarthritis and Related Diseases, Impact on the Immune System and Prediction of Treatment Responses. *Front Immunol.* 2019;10:382. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00382
27. Wendling D. New targeted therapies in spondyloarthritis: what are the limits? *Immunotherapy.* 2019;11(7):557-60. DOI: 10.2217/imt-2019-0007
28. Blasco-Blasco M, Castrejón I, Ruiz-Cantero MT, Jovani V, Pascual E, Block J, *et al.* Higher likelihood of anti-TNF prescription in men vs women with ankylosing spondylitis despite similar disease burden: results from routine care at two academic rheumatology centres of USA and Spain. *Abstract. Ann Rheum Dis.* 2017;76 (Supl 2):1307.
29. Pisanu C, Franconi F, Gessa GL, Mameli S, Pisanu GM, Campesi I, *et al.* Sex differences in the response to opioids for pain relief: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019;148:104447. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.104447
30. Rainville JR, Hodes GE. Inflaming sex differences in mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2019;44(1):184-99. DOI: 10.1038/s41386-018-0124-7
31. Ratnu VS, Emami MR, Bredy TVV. Genetic and epigenetic factors underlying sex differences in the regulation of gene expression in the brain. *J Neurosci Res.* 2017;95(1-2):301-10. DOI: 10.1002/jnr.23886
32. Planelles B, Margarit C, Inda MD, Ballester P, Muriel J, Barrachina J, *et al.* Gender based differences, pharmacogenetics and adverse events in chronic pain management. *Pharmacogenomics J.* 2020;20(2):320-8. DOI: 10.1038/s41397-019-0118-9
33. Smyth KA. Do enough women and minorities take part in drug studies for neurologic diseases? *Neurology.* 2011;76(4):e16-7. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820a0d90
34. Bergiannaki JD, Kostaras P. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of psychotropic medications: Differences between sexes. *Psychiatriki.* 2016;27(2):118-26.
35. D'Incau P, Lapeyre-Mestre M, Carvajal A, Donati M, Salado I, Rodriguez I, *et al.* No differences between men and women in adverse drug reactions related to psychotropic drugs: a survey from France, Italy and Spain. *Fundam Clin Pharmacol.* 2014;28(3):342-8. DOI: 10.1111/fcp.12032
36. Holm L, Ekman E, Jorsäter Blomgren K. Influence of age, sex and seriousness on reporting of adverse drug reactions in Sweden. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26(3):335-43. DOI: 10.1002/pds.4155
37. Arenere M, Cilveti-Sánchez U, Idiopae A, Izuel-Rami M, Navarro H, Palomo P. Influencia del género en investigación clínica. *Farm Hosp.* 2004;28(6):445-53.
38. De Vries ST, Denig P, Ekhart C, Burgers JS, Kleefstra N, Mol PGM, *et al.* Sex differences in adverse drug reactions reported to the National Pharmacovigilance Centre in the Netherlands: An explorative observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(7):1507-15. DOI: 10.1111/bcp.13923
39. Santos-Casado M, García-Avello A. Systematic Review of Gender Bias in the Clinical Trials of New Long-Acting Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(3):264-72. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001041
40. Daponte A, Bolívar J, García MM (editores). *Las desigualdades sociales en salud. Nueva Salud Pública 3.* Granada: Escuela Andaluza de Salud Pública. Consejería de Salud. Junta de Andalucía; 2008.
41. Food and Drug Administration. Guideline for the study and evaluation of gender differences in the clinical evaluation drugs. Dpt. of Health and Human Services Food and Drug Administration. Fed Reg. 1993;58:39409-11.
42. Ruiz Cantero MT, Pardo MA. European Medicines Agency policies for clinical trials leave women unprotected. *J Epidemiol Community Health.* 2006;60(11):911-3.
43. Ruiz-Cantero MT, Vives-Cases C, Artazcoz L, Delgado A, García Calvente MM, Miquero C, *et al.* A framework to analyse gender bias in epidemiological research. *J Epidemiol Community Health.* 2007;61(Suppl 2):ii46-53. DOI: 10.1136/jech.2007.062034
44. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Horga JF. Women's health and gender-based clinical trials on etoricoxib: methodological gender bias. *J Public Health (Oxf).* 2009;31(3):434-45. DOI: 10.1093/pubmed/fdp024
45. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Pardo MA. Gender Analysis of Moxifloxacin Clinical Trials. *J Women's Health.* 2013;23:1-28.
46. Krieger N, Löwy I, Aronowitz R, Bigby J, Dickens K, Garner E, *et al.* Hormone replacement therapy, cancer, controversies, and women's health: historical, epidemiological, biological, clinical, and advocacy perspectives. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(9):740-8.
47. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA.* 2002;288(3):321-33.
48. Palacios S, Calaf J, Cano A, Parrilla JJ; Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. WHI Study on the attention of menopause in Spain: significance of its Results. *Med Clin (Barc).* 2003;120:46-7.
49. Baladé Martínez L, Montero Corominas D, Macías Saint-Gerons D. Uso del tratamiento hormonal sustitutivo en España: tendencias en el período 2000-2014. *Med Clin (Barc).* 2016;147:287-92.
50. Gellad WF, Flynn KE, Alexander GC. Evaluation of Flibanserin Science and Advocacy at the FDA. *JAMA.* 2015;314(9):869-70. DOI: 10.1001/jama.2015.8405
51. Behre HM, Zitzmann M, Anderson RA, Handelsman DJ, Lestari SW, McLachlan RJ, *et al.* Efficacy and Safety of an Injectable Combination Hormonal Contraceptive for Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(12):4779-88. DOI: 10.1210/clinem.2016-141
52. Bugiardini R, Ricci B, Cenko E, Vasiljevic Z, Kedev S, Davidovic G, *et al.* Delayed care and mortality among women and men with myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(8):e005968. DOI: 10.1161/JAHA.117.005968
53. Chilet Rosell E, Ruiz Cantero MT. *Mujeres y ensayos clínicos. Colección Lilitth joven.* Alicante: Centro de Estudios sobre la Mujer, Universidad de Alicante; 2009.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración

Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors

Christina Michalek¹, Stacy L. Carson²¹Institute for Safe Medication Practices, Horsham, Pensilvania. EE. UU. ²AdventHealth Orlando, Orlando, Florida. EE. UU.

Autor para correspondencia

Christina Michalek
200 Lakeside Drive
Horsham, Pennsylvania 19044
(Estados Unidos).

Correo electrónico:
cmichalek@ismp.org

Recibido el 19 de enero de 2020;
aceptado el 26 de enero de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11410

Cómo citar este trabajo

Michalek C, Carson SL. La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21.

Resumen

Introducción: La tecnología sanitaria se ha convertido en la solución más aceptada para reducir los eventos adversos provocados por los medicamentos, minimizando los posibles errores humanos. La introducción de la tecnología puede mejorar la seguridad y permitir una mayor eficiencia en la clínica. Sin embargo, no elimina todos los tipos de error y puede crear otros nuevos. La administración de medicamentos con código de barras y la utilización de bombas de infusión inteligentes son dos estrategias que pueden emplearse durante la administración de medicamentos para evitar errores antes de que estos lleguen al paciente.

Objetivo: En este artículo se han revisado diferentes tipos de errores relativos a la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes, y se ha examinado la forma en la que se producen dichos errores al emplear la tecnología. También se exponen las recomendaciones encaminadas a evitar este tipo de errores.

Conclusión: Los hospitales deben comprender la tecnología, su funcionamiento y los errores que pretende evitar, así como analizar de qué manera cambiará los procesos clínicos. Es esencial que la dirección del hospital establezca las métricas necesarias y las monitorice regularmente para garantizar el uso óptimo de estas tecnologías. También es importante

Abstract

Introduction: Healthcare-related technology has been widely accepted as a key patient safety solution to reduce adverse drug events by decreasing the risk of human error. The introduction of technology can enhance safety and support workflow; however, it does not eliminate all error types and may create new ones. Barcode medication administration and smart infusion pumps are two technologies utilized during medication administration to prevent medication errors before they reach the patient.

Objective: This article reviewed different error types with barcode medication administration and smart infusion pumps and examined how these errors were able to occur while using the technology. Recommendations for preventing these types of errors were also discussed.

Conclusion: Hospitals must understand the technology, how it is designed to work, which errors it is intended to prevent, as well as understand how it will change staff workflow. It is essential that metrics are set by hospital leadership and regularly monitored to ensure optimal use of these technologies. It is also important to identify and avoid workarounds which eliminate or diminish the safety benefits that the technology was designed to achieve. Front line staff feedback should be gathered on a periodic

PALABRAS CLAVE

Código de barras; Bombas de infusión; Errores de medicación; Tecnología; Seguridad del paciente; Eventos adversos por medicamentos; Sistemas de medicación.

KEYWORDS

Barcode; Infusion pumps; Medication errors; Technology; Patient safety; Adverse drug events; Medication systems.



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.

identificar y evitar desviaciones en los procesos que puedan eliminar o disminuir los beneficios de seguridad para los que fue diseñada. De igual forma, es necesario recopilar periódicamente las opiniones del profesional que la utiliza para detectar los posibles problemas que pudieran surgir. Sin embargo, la dirección debe ser consciente de que incluso con la implementación completa de la tecnología pueden surgir errores a la hora de administrar la medicación.

Introducción

Los medicamentos ofrecen muchos beneficios para los pacientes, desde ayudarles a manejar eficazmente afecciones crónicas como la hipertensión, el asma y la diabetes, a desempeñar un papel clave en el tratamiento de afecciones agudas como las infecciones, la neumonía, la isquemia miocárdica y la insuficiencia cardíaca congestiva. A pesar de estos beneficios y la experiencia de los profesionales sanitarios en usarlos de manera efectiva, los errores de medicación siguen siendo un grave problema para la práctica clínica que los profesionales no pueden obviar. Un error en la medicación puede resultar fatal y costoso tanto en términos humanos como económicos. Administrar el medicamento o la dosis incorrectos, confundir un medicamento con otro que tenga un nombre o envase similar, administrar medicamentos en el momento o a la velocidad de infusión equivocados, introducir en una bomba de infusión una dosis no ajustada al peso del paciente, seleccionar el medicamento o paciente incorrecto de un listado desplegable, son errores que ocurren de diario en todo tipo de profesionales y de centros¹.

Se han realizado muchas estimaciones sobre la incidencia y el coste de los errores relacionados con la medicación. Elliott *et al.* analizaron 36 estudios, encontrando errores entre el 0,2% y el 90,6% en diferentes puntos del proceso del uso del medicamento, en entornos de atención primaria, residencias y atención especializada. También revisaron cuatro estudios realizados en Reino Unido sobre el coste de los errores relativos a la medicación en entornos específicos, que oscilaba entre los 6793 € por error detectado en medicamentos administrados mediante inhalador y los 6.927.078,96 € correspondientes a indemnizaciones tras un procedimiento judicial por errores de anestesia². En EE. UU., los eventos adversos causados por errores en la medicación son responsables de casi 700.000 visitas a urgencias al año y 100.000 hospitalizaciones. Cerca del 5% de los pacientes hospitalizados en EE. UU. experimentan un evento adverso por medicamentos, lo que sitúa a estos incidentes entre los más comunes en pacientes hospitalizados, estimándose que aproximadamente la mitad de estos eventos adversos son prevenibles³. Es un hecho constatado que las prácticas no seguras en el uso de los medicamentos y los errores ocasionados son una de las principales causas de daños prevenibles en entornos sanitarios de todo el mundo, suponiendo un coste global estimado de 42.000 millones de dólares anuales, por ello en 2017 la Organización Mundial de la Salud (OMS) puso en marcha el tercer reto mundial por la seguridad del paciente "Medicación sin daños", cuyo objetivo es reducir los daños evitables relacionados con la medicación en un 50% a nivel mundial durante los próximos cinco años⁴.

Es un hecho ampliamente documentado la frecuencia de errores relativos a la utilización de medicamentos, la probabilidad de que éstos causen daños significativos al paciente y el aumento que provocan en los costes sanitarios, por ello es una acción prioritaria la prevención de los errores de medicación para todos los profesionales. Para abordar los numerosos factores que pueden conducir a un error en el uso de los medicamentos, la introducción de tecnología sanitaria ha sido ampliamente aceptada como una de las soluciones clave para reducir la incidencia de eventos adversos provocados por medicamentos al disminuir el riesgo de error humano. Como ejemplos de este tipo de tecnologías cabe mencionar el sistema de prescripción electrónica asistida, los sistemas automáticos para almacenamiento y dispensación de medicamentos, los sistemas de elaboración de medicamentos con verificación mediante código de barras, las bombas de infusión inteligentes y la lectura de código de barras en la administración del medicamento. La introducción de la tecnología puede mejorar y apoyar el flujo de trabajo, mejorar la eficiencia, proporcionar soporte a la decisión, mejorar la seguridad y la calidad del cuidado y ayudar a evitar errores; sin embargo, las tecnologías también pueden ocasionar nuevos errores. Frecuentemente se ha documentado el uso indebido o insuficiente de la tecnología⁵. Aunque los beneficios de las

basis to understand any struggles with utilizing the technology. Leaders must also understand that even with full implementation of technology, medication errors may still occur.

tecnologías sanitarias están bien demostrados¹, también debe tenerse en cuenta que las tecnologías de la información para soporte a la toma de decisiones clínicas no reemplazan la actividad del profesional, sino más bien la cambian, y a veces de una forma involuntaria o imprevista. Los errores también pueden producirse por una dependencia o confianza excesivas en la tecnología, o cuando el usuario no respeta las alertas de seguridad que éstas incorporan en las tecnologías aplicadas al uso de medicamentos para advertir de posibles riesgos o errores^{5,6}.

La administración de medicamentos con código de barras (BCMA) y las bombas de infusión inteligentes son dos tecnologías utilizadas durante la administración de medicamentos para evitar errores antes de que lleguen al paciente. Este artículo revisará diferentes tipos de errores con la BCMA y las bombas de infusión inteligentes y examinará cómo dichos errores pudieron surgir al emplear la tecnología. También se expondrán las recomendaciones para prevenir este tipo de errores.

Administración de medicamentos con código de barras

Leape *et al.* encontraron que los errores que se originan en la fase de administración del proceso de uso de medicamentos son los segundos más prevalentes y casi equivalentes al número de errores que se originan durante la prescripción⁷. A diferencia de la fase de prescripción, que ocurre tempranamente en el proceso de uso de medicamentos y es seguida con varias verificaciones, cuando el medicamento alcanza la fase de administración, el personal de enfermería es el último profesional de la salud que puede evitar que los posibles errores lleguen al paciente.

El objetivo de la BCMA es garantizar que la medicación correcta se administre al paciente correcto, a la dosis y vía correctas, y en el momento correcto⁸. La tecnología de código de barras está bien establecida en industrias fuera del sector sanitario, y la verificación de códigos de barras previa a la administración de medicamentos es una práctica estándar en los EE. UU.⁹, incrementándose también en hospitales de otros países. A pesar de que los datos indican que se mejora la precisión cuando se emplea BCMA^{10,11}, varios estudios han demostrado que las soluciones alternativas limitan los beneficios de seguridad^{12,13}. El uso de la tecnología BCMA se considera una estrategia muy adecuada, pero al igual que otras tecnologías sanitarias, los profesionales no deben bajar la guardia frente al exceso de confianza. Si bien la BCMA desempeña un papel importante en la seguridad de los medicamentos, no eliminará todos los tipos de errores de administración y no puede reemplazar el criterio del profesional.

A continuación se describe cómo las soluciones alternativas, el flujo de trabajo deficiente y las limitaciones tecnológicas al usar el código de barras para la administración de medicamentos pueden ocasionar errores.

Realizar el escaneo del código de barras de verificación tras la administración

En algunos casos se han producido errores de medicación cuando el personal de enfermería decide recoger y administrar medicamentos a los pacientes antes de llevar a cabo el paso de verificación del código de barras. En esta situación, las alertas relativas al paciente equivocado, medicamento incorrecto, dosis u horario incorrectos para la administración, no cumplirán su función y no alertarían a la enfermera para que tomase las medidas adecuadas en el momento oportuno¹⁴.

El objetivo principal de seguridad del código de barras no se alcanza cuando el escaneo se realiza después de la administración del medicamento al paciente. Esta práctica, denominada "escaneo posterior", es

utilizada a veces por la enfermera al considerar que escaneando todas las dosis del paciente tras la administración se logra una mayor eficiencia en el flujo de trabajo. En las organizaciones donde se supervisa el cumplimiento del escaneado de códigos de barras, los informes no siempre pueden diferenciar si se escaneó un medicamento después de la administración. Además, si el tiempo de escaneado y el tiempo de administración son los mismos, no hay forma de saber a partir del informe si el medicamento se escaneó inmediatamente antes de la administración o inmediatamente después. La mejor solución es adoptar medidas proactivas y observar el proceso de BCMA para ver si el escaneado posterior está ocurriendo antes de que genere un error. En caso de escaneado posterior, es necesario realizar los cambios pertinentes en el sistema para ayudar a la enfermera a evitar esta práctica e informarle sobre los riesgos asociados con el escaneado posterior del código de barras. Es importante para las organizaciones monitorizar las ratios de escaneado de medicamentos y de pacientes, los medicamentos con un código de barras legible, las tasas de escaneado de códigos de barras por planta, enfermera y horario para identificar posibles barreras a la BCMA.

Malinterpretación de mensajes

Cuando la enfermera prepara los medicamentos para su administración a los pacientes existe la probabilidad de que no tenga un acceso fácil para visualizar el dispositivo del código de barras para la administración. Puede que no esté revisando la pantalla de verificación de escaneados donde aparecen los mensajes de alertas. Como la mayoría de los escaneados de códigos de barras emiten un sonido, esto puede ocasionar que el personal de enfermería acepte este sonido como confirmación de que los medicamentos para su paciente son correctos¹⁵.

Hasta que se disponga de escáneres de BCMA más avanzados, por ahora se escuchará el mismo pitido audible durante el escaneado, independientemente de si se ha escaneado el medicamento o el paciente correctos, o si se ha alertado de una advertencia asociada. El fallo de verificación del medicamento o del paciente se comunica a través de mensajes de error que se muestran en el registro de administración de medicamentos, o en la pantalla del dispositivo portátil. Desafortunadamente, algunas enfermeras han confiado erróneamente en el sonido del pitido solo para indicar la verificación del paciente y la medicación, en particular cuando la pantalla del ordenador o dispositivo portátil no es fácilmente visible. Si el ordenador de la enfermera se encuentra en un carrito móvil o en una ubicación fija, puede resultar difícil, o incluso imposible, llegar a la cama del paciente. Es posible que las enfermeras no sean conscientes de que una estrategia de seguridad clave durante la administración de medicamentos es realizar el registro de administración al paciente junto a su cama y de forma visible durante la misma. El equipo médico y las visitas también pueden suponer un impedimento, haciendo que sea más difícil mover un dispositivo móvil al lado de la cama del paciente. Si se están planificando las etapas para realizar la verificación con código de barras a pie de cama o ya están utilizando esta tecnología en la administración, los hospitales necesitan identificar las condiciones durante todo el proceso de administración de medicamentos que pueden tener como resultado la ausencia o poca visibilidad del registro completo de administración de medicamentos. Las organizaciones deben analizar los dispositivos que utilizarán las enfermeras para comprobar los registros de administración de medicamentos y para escanear tanto los códigos de identificación del paciente como los medicamentos previamente a la administración. Una buena estrategia es también instruir a la enfermera sobre la diferencia entre el pitido audible con un escaneado registrado y la propia verificación del paciente y el medicamento correctos al emplear la tecnología de código de barras.

La verificación del código de barras no puede detectar todos los errores de administración

Existen limitaciones en el tipo de errores que la tecnología de verificación de códigos de barras puede detectar. Aunque puede advertir a los profesionales y ayudar a evitar muchos posibles errores, existen algunos que se originan durante la administración que no se detectarían. Si una enfermera escanea el medicamento correcto pero lo administra por la vía incorrecta, la verificación del código de barras no detectará ese error. Si un paciente tiene un medicamento prescrito para administración por vía

intranasal, la verificación del código de barras no alertará a la enfermera si administra dicho medicamento por vía oral. Si una ampolla o vial de un medicamento que se administra por vía intravenosa contiene más de la dosis pautada para el paciente, algunos sistemas de verificación de códigos de barras pueden emitir una advertencia para que le administre una cantidad parcial; sin embargo, no pueden alertar a la enfermera cuando extrae y administra la dosis o el volumen incorrectos.

Existen dos tipos de errores de administración difíciles o imposibles de evitar con la tecnología de verificación de códigos de barras, que son los relativos a la vía de administración y cuando hay que extraer una dosis parcial de una ampolla. En el caso de error en la vía de administración, la enfermera recibirá la confirmación de que tiene el medicamento correcto y se lo está administrando al paciente correcto; sin embargo, la verificación de la vía de administración debe realizarla manualmente revisando el registro de administración de medicamentos. Aunque algunos sistemas de BCMA avisarán a la enfermera cuando una dosis sea diferente de la cantidad indicada en el envase escaneado, en los casos en que sea necesario extraer una dosis parcial de una ampolla o vial, no hay nada que impida que la enfermera extraiga más o menos de la dosis adecuada y, en algunos casos, puede llegar a extraer y administrar todo el contenido de la ampolla o vial^{16,17}.

Cuando el proceso de administración de medicamentos se mejora mediante la implantación de tecnología de código de barras, los profesionales pueden comenzar a confiar demasiado en el sistema, pensando incorrectamente que puede detectar todos los errores. Algunos usuarios pueden olvidar que la confirmación manual de verificación (por ejemplo, vía correcta, volumen de dosis correcto) necesita también realizarse antes de administrar un medicamento a un paciente.

Escaneado de códigos de barras de identificación que no están colocadas en los pacientes

Como medida alternativa para escanear las pulseras con códigos de barras de identificación del paciente, la enfermera puede optar por imprimir más de estas y usarlas para verificar al paciente correcto durante la administración de medicamentos. Algunas enfermeras se han sentido incómodas al tener que despertar a un paciente para escanear su código de barras de identificación. Es posible que las enfermeras no quieran colocar la pulsera con el código de barras de identificación en un recién nacido por temor a causar ruptura en la piel, o que quieran evitar colocarla en la extremidad afectada de una víctima de quemaduras. En estos casos, las pulseras con los códigos de barras adicionales en ocasiones se guardan en el control de enfermería, aunque también pueden fijarse a la cama del paciente, el sillón para el tratamiento o la puerta de la habitación del hospital¹⁸.

Si se escanea una pulsera con código de barras de identificación del paciente y ésta no está colocada en él o ella, los beneficios de seguridad que proporciona la tecnología de BCMA quedan anulados. Puede ocurrir que el personal de enfermería no tenga asumido que no es seguro escanear códigos de barras de identificación adicionales y que esta práctica puede provocar un error que alcance al paciente. Esta desviación alternativa del proceso no se hará evidente al revisar los datos de medición de BCMA; por tanto, es necesario que los responsables observen el proceso de administración de medicamentos para identificar estas conductas de riesgo y que instruyan al personal para que comprendan que es crucial escanear las pulseras con los códigos de barras de identificación sólo cuando estén colocados en el paciente, por su seguridad y para que la tecnología reduzca el riesgo o errores de paciente incorrecto. Además, para identificar posibles desviaciones de los procesos con las pulseras con códigos de barra de identificación del paciente, algunas organizaciones han limitado el número de personas que puede imprimir pulseras de identificación adicionales y controlan regularmente cuáles se han solicitado para la reimpresión. Del mismo modo, la enfermera puede crear un acceso directo a los códigos de barras de los medicamentos que se retiraron de los envases de medicamentos usados previamente, colocados bien en su puesto de trabajo, o dispuestos en algún lugar de la sala, o en el monitor de su ordenador, para así escanearlos en lugar de leer el código de barras asociado a la dosis del medicamento que se le administre al paciente. Esto también crea un riesgo innecesario, ya que el medicamento administrado puede no coincidir con el código de barras sustituto del medicamento escaneado.

Tabla 1. Las 10 prácticas de seguridad prioritarias para la administración de medicamentos con código de barras (BCMA)^{1,15,20}

1. Implemente BCMA en todas las salas médicas quirúrgicas, de cuidados intensivos y salas de parto.
2. Asegúrese de que todos los medicamentos tengan un código de barras escaneable.
3. Recopile métricas y establezca el objetivo de lograr un cumplimiento del 95% con el escaneo de pacientes y de medicamentos.
4. Tenga un mecanismo (por ejemplo, un formulario en papel o electrónico, un servicio de asistencia o un correo electrónico) para que el personal informe de problemas o complicaciones de la BCMA.
5. Realice observaciones en tiempo real y efectúe un seguimiento de las desviaciones alternativas de los procesos que se hagan para salir del paso, como el escaneo posterior o el escaneo de pulseras de identificación que no estén colocadas en los pacientes.
6. Efectúe una verificación doble independiente o emplee la tecnología para comprobar que los códigos de barras que se aplican manualmente se colocan en el medicamento correcto.
7. Haga que la jefatura de enfermería y farmacia se reúnan regularmente para revisar los datos de BCMA y abordar problemas y desafíos.
8. Comparta historias de éxito de seguridad, como el número de medicamentos incorrectos y de escaneos equivocados que se detectan cada mes.
9. Informe al personal de enfermería de que el pitido audible del escáner sólo significa que se ha escaneado un código de barras.
10. Comunique a todos los profesionales el tipo de errores que no se detectarán con la BCMA.

La detectabilidad de este tipo de error sería baja y la identificación de estas desviaciones en los procesos es importante para que los responsables instruyan al personal hacia un flujo de trabajo seguro en el escaneo de los envases de medicamentos que se administren al paciente.

Etiquetas de código de barras colocadas a medicamentos incorrectos

Para implementar completamente la BCMA y maximizar los beneficios de seguridad de esta tecnología, cada medicamento debe tener un código de barras escaneable. No todos los medicamentos suministrados por el fabricante contienen un código de barras, por lo tanto, el proceso de dispensación de la farmacia puede implicar un proceso manual, reetiquetado o reempaquetado de medicamentos para incorporar una etiqueta de código de barras. En algunas farmacias la tecnología del código de barras verifica que se ha seleccionado el medicamento correcto durante el proceso de dispensación; sin embargo, el uso de estas tecnologías en el ámbito hospitalario es muy limitado. La mayoría de las farmacias seleccionan medicamentos para dispensar usando un proceso manual. En ocasiones, las farmacias han colocado etiquetas con códigos de barras equivocados a medicamentos, y éstos se han dispensado erróneamente a las unidades de hospitalización. La detectabilidad de estos errores puede ser baja, ya que la etiqueta añadida con el código de barras puede cubrir toda o parte de la información original del producto. Asimismo, cuando la enfermera escanea una etiqueta con un código de barras aplicada por la farmacia a un medicamento incorrecto, el sistema no alertaría sobre este error.

Cuando los códigos de barras se colocan manualmente a los medicamentos, se debe implementar un proceso que verifique la aplicación correcta de la etiqueta indicada al producto al que debe ir asociada. Esto requeriría una doble verificación independiente por parte de un segundo profesional, o bien se puede emplear el sistema de verificación de la tecnología de código de barras para garantizar que la etiqueta se ha colocado en el medicamento correcto¹⁹.

La tabla 1 resume las prácticas de seguridad prioritarias que se recomienda implementar en los hospitales para lograr el máximo beneficio de la BCMA^{1,15,20}.

Bombas de infusión inteligentes

Las bombas de infusión inteligentes deberían ser el estándar de cuidado al paciente cuando hay que administrar medicamentos y fluidos intravenosos. El programa informático que contienen estas bombas, que es lo que las hace "inteligentes", permite a la bomba ayudar a detectar y prevenir errores de programación irreversibles.

La forma en que infundimos medicamentos intravenosos ha tenido una gran evolución. Esto abarca desde el cálculo de la ratio y ritmo de goteo, el uso de bombas de infusión electrónicas para administrar en mililitros por hora, hasta las bombas inteligentes con cable que contienen una biblioteca de fármacos y sistemas informáticos para reducir los errores de dosis

(SRED), o las bombas inteligentes inalámbricas con bibliotecas de fármacos y SRED, o la interoperabilidad de bombas inteligentes con la historia clínica electrónica (HCE) (Figura 1)²¹. Este reciente avance de interoperabilidad establece una comunicación bidireccional entre la bomba de infusión y la HCE. Una vez asociada la bomba con el paciente en la HCE, la información de infusión desde la orden de prescripción de medicamentos llega a la bomba, y parte de esa información vuelve a la HCE para registrarla. El número de pasos necesarios para programar la bomba se reduce significativamente, mientras que la seguridad aumenta eliminando el número de pulsaciones de botones que habría que realizar y facilitando el registro de la información actualizada en la HCE²¹.

Los SRED advierten a los usuarios de una posible sobre o infradosificación de medicamentos y fluidos al verificar la información programada con los límites preestablecidos. Los responsables de la biblioteca de fármacos deben establecer en la misma los absolutos y relativos en la dosis, duración y concentración de cada medicamento y fluido intravenoso. Los límites relativos son advertencias que el personal clínico puede anular; estas alertas advierten a los usuarios de que la infusión programada se está ejecutando fuera del rango normal establecido. Los límites absolutos son advertencias que el personal no puede anular; estos límites proporcionan una función obligatoria de parada de la infusión desde su programación y que se ejecute fuera de los parámetros establecidos²².

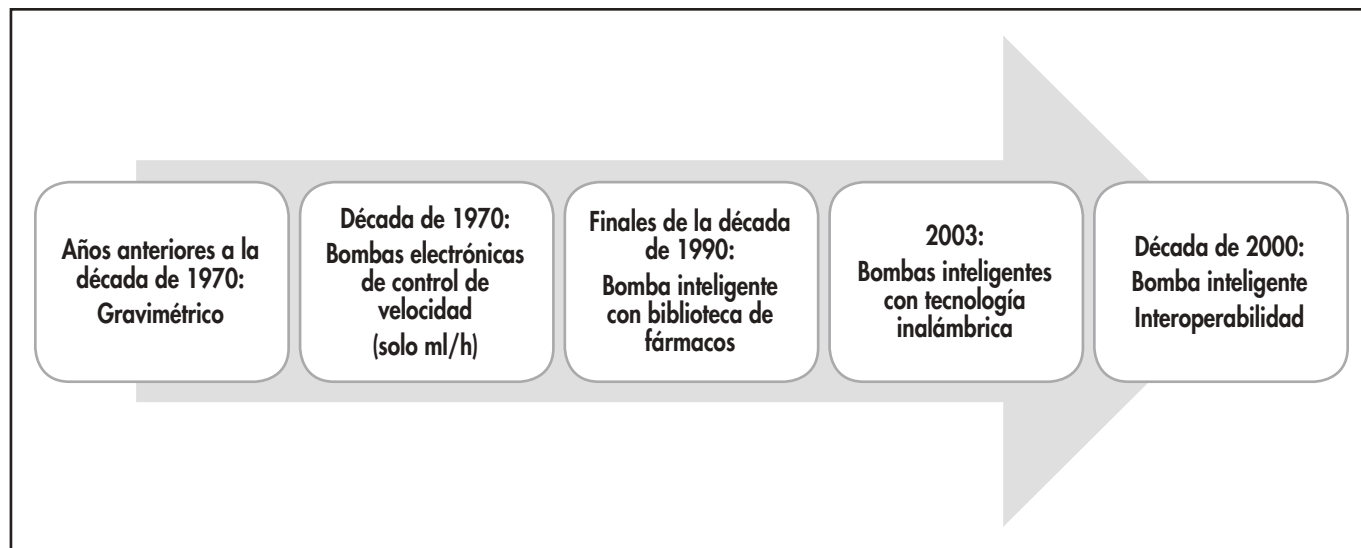
Como con toda la tecnología, se debe dedicar tiempo y atención a la implementación de bombas de infusión inteligentes, así como su mantenimiento continuo. Dado que la biblioteca de fármacos es un componente clave del SRED, se debería motivar a los profesionales y establecer el procedimiento para que informen cuando falten medicamentos en la biblioteca, o cuando surjan otros problemas con la programación de la bomba de infusión inteligente. El objetivo de seguridad de las bombas de infusión inteligentes es evitar la administración accidental de una infusión en una velocidad o dosis incorrecta. Al igual que con la BCMA, también se pueden dar desviaciones alternativas de la forma de utilizar las bombas de infusión inteligentes²³. Las organizaciones deberían controlar el cumplimiento de los indicadores para el uso de la biblioteca de fármacos, y los datos deberían ser puestos en conocimiento de la dirección del hospital. Sin embargo, hay que considerar que aunque las bombas de infusión inteligentes juegan un papel importante en la seguridad de los medicamentos, no eliminarán todos los tipos de errores de administración y no pueden reemplazar el criterio clínico.

A continuación, se describe cómo las desviaciones en los procesos, el flujo de trabajo deficiente y las limitaciones tecnológicas al usar bombas de infusión inteligentes pueden permitir que surjan errores de infusión.

La bomba de infusión inteligente no se usa cuando está disponible

Incluso cuando las bombas de infusión inteligentes están disponibles en una organización, hay momentos en los que el personal puede optar por administrar medicamentos sin ningún dispositivo de infusión electrónico, es

Figura 1. Historia de la tecnología de bombas de infusión: ¿por dónde empezamos? Adaptado de: Vanderveen²¹.



decir, por gravedad. Hay algunas condiciones clínicas en las que se necesita infundir medicamentos y fluidos por gravedad (por ejemplo, cuando el ritmo de infusión necesario para la infusión es mayor que el que la bomba puede administrar), en otras ocasiones se necesita un ritmo controlado para prevenir reacciones en la infusión y reacciones adversas a medicamentos (por ejemplo, cloruro de potasio, fenitoína, vancomicina).

Las ventajas de seguridad de las bombas de infusión inteligentes no pueden alcanzarse si no se utiliza la tecnología. Las organizaciones deberían evaluar las necesidades de infusión de medicamentos para asegurarse de que disponen de suficientes bombas, además de combinarlas con un proceso de distribución funcional de las mismas de forma que las enfermeras y otros profesionales tengan acceso a estos dispositivos. Debe existir una clara expectativa acerca de que todas las infusiones se administrarán con una bomba con SRED (infusiones continuas, infusiones intermitentes y secundarias, dosis intravenosa en bolo y dosis de carga, infusiones de analgesia controlada por el paciente e infusiones epidurales o de bloqueo nervioso). Para abordar y eliminar las barreras que excluyan el uso de las bombas de infusión inteligente, los directores de departamento y los líderes deben acudir a las unidades de hospitalización para observar cómo se administran las infusiones y entrevistar al personal para comprender las limitaciones²². También es necesario el seguimiento del uso de las bombas de infusión inteligentes con SRED, revisando periódicamente los datos de cumplimiento de los parámetros de la biblioteca que muestra el número de veces que se realizaron las infusiones usando esta, en comparación con el número total de infusiones ejecutadas en la bomba.

Confusión de las líneas de infusión intravenosa

Existen limitaciones en los tipos de errores que los SRED de una bomba de infusión inteligente pueden detectar y prevenir. Al configurar o cambiar más de una infusión a la vez, un tipo de error que suele ocurrir es que se intercambian las líneas de infusión intravenosa en la bomba. Durante la administración de medicamentos, las enfermeras pueden realizar un escaneado de verificación de código de barras para garantizar que el paciente y las infusiones sean correctas según el registro de administración de medicamentos del paciente; sin embargo, si se coloca la línea de infusión de un medicamento en la bomba de infusión que se programó para un medicamento diferente, se producirá un error. Incluso con el beneficio adicional de la interoperabilidad con la HCE, este tipo de error puede suceder. Lamentablemente, la detectabilidad de una confusión de las líneas de infusión es baja, y a menudo ocurre sólo después de que el error haya alcanzado al paciente ocasionándole daño.

La completa utilización de la tecnología de seguridad de medicamentos no previene todos los errores. Mientras haya un factor humano en un proceso, existe la posibilidad de error humano. Para ayudar a prevenir

errores de confusión de las líneas de infusión durante la administración de medicamentos, el personal debe seguir el trazado de la línea de infusión del tubo intravenoso desde la bolsa/frasco intravenosa, a través de la bomba de infusión hasta el punto de inserción en el paciente, para asegurarse de que las infusiones estén colocadas correctamente^{24,25}. Una estrategia de práctica segura adicional es realizar el trazado del tubo de infusión cada vez que se accede a una línea intravenosa. Compartir errores de este tipo ayuda al personal a comprender el potencial de error al usar bombas de infusión inteligentes. Las evaluaciones periódicas del proceso de administración de medicamentos por parte de los líderes de enfermería deben incluir la traza de la línea de conexión intravenosa.

Bomba de un hospital diferente

Cuando los pacientes se transfieren de un hospital o centro de atención a otro, sus bombas de infusión pueden moverse con ellos. Si la bomba de infusión es del mismo fabricante, marca y modelo que las utilizadas en la organización receptora, puede confundirse fácilmente como una que pertenece a su stock. Esto, sin embargo, puede representar un gran riesgo de seguridad. Las bibliotecas inteligentes de fármacos de las bombas de infusión se definen según los estándares de práctica específicos de cada organización. El uso de la bomba de una instalación distinta puede causar que se administre una sobredosis o que el paciente reciba dosis menores. Por ejemplo, una infusión que se dosifica en $\mu\text{g}/\text{min}$ en una organización puede dosificarse en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ en otra. La capacidad de detección de este tipo de error puede ser baja, ya que las bombas de infusión del mismo fabricante pero de diferentes hospitales pueden tener un aspecto casi idéntico.

Los hospitales deben tener una política y un procedimiento estándar sobre cómo manejar el material transferido al hospital con los pacientes²². Debe establecerse un proceso mediante el cual cualquier bomba que se detecte que provenga de otra organización se retire del uso, colocándose en cuarentena para ser enviada de vuelta al hospital u organización a la que pertenece.

Números invertidos durante la programación de la bomba

Algunos medicamentos se prescriben, elaboran, dispensan y administran siguiendo una concentración estándar; sin embargo, hay otros que se dosifican de una manera que no admite una concentración o dosis estándar. Por ejemplo, los hospitales pueden preparar una concentración de infusión estándar para un medicamento como dopamina, pero el hierro dextrano se dosificará de manera diferente según los parámetros específicos del paciente. Los límites del SRED incorporados en las bibliotecas de medicamentos de las bombas de infusión inteligente para aquellos cuyas

concentraciones y dosis varían entre los pacientes deben advertir sobre el potencial de infusión excesiva o insuficiente, pero al mismo tiempo deben ser lo suficientemente flexibles como para permitir dosis y concentraciones de medicamentos en función de diferentes parámetros del paciente. Para medicamentos sin concentraciones estándar, la biblioteca de la bomba de infusión requiere incluir la dosis total y el volumen de infusión del paciente para cada administración. Puede ocurrir fácilmente que durante esta programación manual una enfermera pueda invertir los números que representen la dosis y el volumen totales. Por ejemplo, si una enfermera introduce una dosis de 1.500 (mg) en el campo de volumen de fluido y el volumen de diluyente de 250 (ml) en el campo de dosis, el medicamento se infundiría mucho más rápido de lo previsto. Dependiendo de cómo estén configurados los límites de la biblioteca, la bomba de infusión inteligente puede no alertar al personal de enfermería sobre el error de programación.

Los centros deben evaluar los límites de SRED en medicamentos que no tienen una dosis estándar y/o concentración incorporada en la biblioteca, además de agregar unos límites de concentración mínima estrictos. Los límites relativos proporcionan alertas que informan al usuario de que la cantidad programada está a punto de infundirse fuera de los parámetros establecidos por la organización, mientras que los límites absolutos tienen una función obligada no reemplazable que evita que un medicamento se programe fuera de los límites establecidos^{22,26}. Otra forma de prevenir este tipo de error de transcripción es utilizar la interoperabilidad de la bomba. Si la información desde la prescripción se puede enviar directamente a la bomba, la oportunidad de programar la concentración erróneamente se reduce o se elimina significativamente.

El uso de la bomba como reloj de alarma

Algunas enfermeras han utilizado la práctica rutinaria de programar las bombas inteligentes con una duración limitada para actuar como un recordatorio (o como reloj alarma) para ir junto al paciente y evaluar sus puntos de acceso intravenoso. Esta práctica, junto con la no utilización de los SRED de la bomba, puede causar errores de programación accidentales. Las bombas de infusión no detectan automáticamente lo que se está infundiendo, por lo que no pueden proporcionar ninguna verificación de seguridad para una posible programación incorrecta si la infusión se ejecuta fuera de la biblioteca de fármacos. Por ejemplo, si un medicamento está programado para infundir a 5 ml/h con un volumen de infusión de 100 ml, la bomba pasará por defecto a una infusión de 20 horas; sin embargo, si una enfermera intenta cambiar la duración a 2 horas para que sirva de recordatorio para visitar al paciente y controlarle, la bomba de infusión cambiará la velocidad de 5 ml/h a 50 ml/h. Aunque algunas bibliotecas de fármacos pueden alertar sobre este error en función de los límites relativos y/o absolutos de SRED establecidos, otras bibliotecas pueden no ser capa-

ces de detectar el error. Este tipo de error a menudo no se reconoce hasta que el paciente sufre un daño o la infusión finaliza antes de lo esperado.

El personal no debería programar las bombas como un reloj alarma, ya que puede causar consecuencias no deseadas. Se debería establecer que la biblioteca de fármacos de la bomba inteligente se utilizará para todas las infusiones, incluidos los fluidos. Las organizaciones deben monitorizar regularmente la tasa de cumplimiento de los indicadores de la biblioteca de fármacos, tanto para medicamentos como para infusiones de fluidos, con un objetivo establecido del 95%²².

La tabla 2 muestra las prácticas de seguridad que se recomienda establecer en los hospitales para optimizar la implementación y el uso seguro de las bombas de infusión inteligentes^{22,24-26}.

Conclusión

La tecnología sanitaria ha incrementado sus tasas de implementación debido a su capacidad para mejorar la seguridad, la accesibilidad y prevenir errores médicos. El uso de la tecnología de administración de medicamentos, más concretamente la BCMA y las bombas de infusión inteligentes con sistemas informáticos de prevención de errores de dosis, ayuda a detectar y prevenir errores de medicamentos antes de que alcancen al paciente. Sin embargo, los estudios también han demostrado que la nueva tecnología puede generar nuevos tipos de errores. Los hospitales deben conocer bien la tecnología, cómo está diseñada para funcionar, qué errores intenta prevenir y cómo cambiará el flujo de trabajo del personal. Para lograr los máximos beneficios de su uso, la implementación de estas tecnologías debe lograrse de manera significativa. Por estas razones, es esencial que la dirección del hospital establezca los indicadores de seguimiento, y realizarlo regularmente para garantizar un uso óptimo. También es importante identificar y evitar desviaciones alternativas de los procesos que eliminen o disminuyan los beneficios de seguridad para los que se diseñó esta tecnología. Los comentarios del personal que trabaja con ellas se deben recopilar periódicamente para conocer cualquier problema con su utilización. Posteriormente deberán comunicarse al personal los sistemas evaluados o corregidos. Los hospitales deben recabar información sobre los riesgos de seguridad de la tecnología de administración y tomar medidas para evitar errores similares. Los líderes también deben entender que incluso con la implementación completa de la tecnología aún pueden surgir errores de medicación.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Tabla 2. Las 10 prácticas de seguridad prioritarias para las bombas de infusión inteligentes^{22,24-26}

1. Asegúrese de que haya suficientes bombas en la organización junto con un proceso funcional de distribución de bombas.
2. Establezca el objetivo de que todas las infusiones se administren mediante bombas con SRED (infusiones continuas, infusiones intermitentes y secundarias, dosis de bolo intravenoso y dosis de carga, infusiones de analgesia controlada por el paciente e infusiones epidurales/ de bloqueo nervioso).
3. Haga un seguimiento de las métricas de cumplimiento de las bombas con los objetivos establecidos en el 95%, tanto para el cumplimiento de la biblioteca como para la programación automática de la bomba.
4. Tenga una política y un procedimiento estándar sobre cómo manejar los equipos que pueden ser transferidos al hospital con pacientes (por ejemplo, bombas de infusión).
5. Cada vez que acceda a una vía intravenosa y durante las transferencias de cada turno, trace la línea de infusión intravenosa desde la bolsa intravenosa hasta el lugar de inserción en el paciente para asegurarse de que están colocadas correctamente.
6. Asegúrese de que haya límites de concentración mínima estrictos en la biblioteca de fármacos para medicamentos que no tienen concentraciones estándar.
7. Implemente la interoperabilidad de las bombas inteligentes-Historia clínica electrónica.
8. No utilice la programación de la bomba para establecer un recordatorio para otras actividades clínicas.
9. Establezca responsables que visiten las salas para observar cómo se administran las infusiones y ayuden a eliminar las barreras que impiden el uso de bombas y bibliotecas de fármacos.
10. Comparta historias de errores con el personal para ayudarlos a comprender el impacto de la tecnología de seguridad.

SRED: sistema de prevención de errores de dosis.

Bibliografía

- Cohen MR. Medication Errors. 2.^a ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2007.
- Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, Martyn M, Kaltenthaler E, et al. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England: Rapid evidence synthesis and economic analysis of the prevalence and burden of medication error in the UK. Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EEPRU). 2018 [consultado: 22/10/2019]. Disponible en: <http://www.eepru.org.uk/wp-content/uploads/2018/02/eepru-report-medication-error-feb-2018.pdf>
- Medication errors and adverse drug events. Agency for Healthcare Research and Quality Patient Safety Network [página web] [01/2019] [consultado: 22/10/2019]. Disponible en: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>
- World Health Organization. Global campaign: Medication Without Harm [Internet] [consultado: 22/10/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/campaign/en/>
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Understanding human over-reliance on technology. ISMP Medication Safety Alert! 2016;21(18):1-4.
- Grissinger M. Medication errors involving overrides in healthcare technology. Pa Patient Saf Advis. 2015;12(4):141-8.
- Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gillivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1):35-43.
- American Hospital Association, Health Research & Educational Trust, Institute for Safe Medication Practices. Pathways for Medication Safety: Assessing Bedside Bar-Coding Readiness; 2002.
- Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. Am J Health-Syst Pharm. 2018;75(16):1203-26.
- Paoletti R, Suess T, Lesko M, Feroli A, Kennel J, Mahler J, et al. Using bar-code technology and medication observation methodology for safer medication administration. Am J Health-Syst Pharm. 2007;64(5):536-43.
- Seibert H, Maddox R, Flynn E, Williams C. Effect of barcode technology with electronic medication administration record on medication accuracy rates. Am J Health-Syst Pharm. 2014;71(3):209-18.
- Koppel R, Wetterneck T, Telles JL, Karsh BT. Workarounds to barcode medication administration systems: Their occurrences, causes, and threats to patient safety. J Am Med Inform Assoc. 2008;15(4):408-23.
- Miller D, Fortier C, Garrison K. Bar code medication administration technology: Characterization of high-alert medication triggers and clinician workarounds. Ann Pharmacother. 2011;45(2):162-8.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Barcode scanning after drug administration has little value. ISMP Medication Safety Alert! 2011;16(13):1-3.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Scanner beep only means the barcode has been scanned. ISMP Medication Safety Alert! 2011;16(13):1-2.
- Let's Stop this "Epi" demic! – Preventing errors with epinephrine. Pa Patient Saf Advis. 2006;3(3):16-7.
- An update on the "Epi" demic: events involving epinephrine. Pa Patient Saf Advis. 2009;6(3):102-3.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). CMS 30-minute rule for drug administration needs revision. ISMP Medication Safety Alert! 2010;15(18):1-6.
- Medication errors occurring with the use of barcode administration technology. Pa Patient Saf Advis. 2008;5(4):122-6.
- Factsheet: Bar code medication administration [Internet]. The Leapfrog Group [01/04/2019] [consultado: 16/01/2020]. Disponible en: <https://www.leapfrog-group.org/ratings-reports/bar-code-medication-administration>
- Vanderveen T. From smart pumps to intelligent infusion systems - The promise of interoperability. Patient Safety & Quality Healthcare [página web] [27/05/2014] [consultado: 22/10/2019]. Disponible en: <https://www.psqh.com/analysis/from-smart-pumps-to-intelligent-infusion-systems-the-promise-of-interoperability/>
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Guidelines for Optimizing Safe Implementation and Use of Smart Infusion Pumps. 2020 [consultado: 16/01/2020]. Disponible en: https://www.ismp.org/resources?field_resource_type_target_id%5B33%5D=33#resources-resources_list
- Dunford BB, Perrigino M, Tucker SJ, Gaston CL, Young J, Vermace BJ, et al. Organizational, cultural, and psychological determinants of smart infusion pump workarounds: A study of 3 U.S. health systems. J Patient Saf. 2017;13(3):162-8.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Administering a saline flush "site unseen" can lead to a wrong route error. ISMP Medication Safety Alert! 2013;18(10):1-3.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Mix-ups between epidural analgesia and IV antibiotics in labor and delivery units continue to cause harm. ISMP Medication Safety Alert! 2018;23(20):1-4.
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Smart pump custom concentrations without hard "low concentration" alerts can lead to patient harm. ISMP Medication Safety Alert! 2018;23(11):1-4.
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention [página web]. About Medication Errors: What is a medication error? [consultado: 22/10/2019]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
- Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Glossary: Barcode scanning technology. Medication Safety Self-Assessment for High-Alert Medications; 2018.
- Debono DS, Greenfield D, Travaglia JF, Long JC, Black D, Johnson J, et al. Nurses' workarounds in acute healthcare settings: a scoping review. BMC Health Serv Res. 2013;13:175.

ANEXO. Definición de términos

Evento adverso por medicamentos (EAM): Daño experimentado por un paciente como resultado de la exposición a un medicamento. La aparición de un EAM no indica necesariamente un error o una atención médica de mala calidad. Los eventos adversos por medicamentos prevenibles son el resultado de un error de medicación que llega al paciente y causa cualquier grado de daño. En general, se estima que aproximadamente la mitad de los EAM son prevenibles. Un cierto porcentaje de pacientes experimentará EAM incluso cuando los medicamentos se prescriben y administran adecuadamente. Éstos se consideran reacciones adversas a medicamentos o EAM no prevenibles.

Error de medicación: Cualquier incidente evitable que puede causar o conducir al uso inapropiado de la medicación o daño al paciente mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor. Dichos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, los productos, los procedimientos y los sistemas de atención médica, incluida la prescripción, la comunicación de la orden de tratamiento, el etiquetado de productos, el envasado y la denominación, la preparación, la dispensación, la distribución, la administración, la educación, la monitorización y el uso²⁷.

Bomba inteligente: Bomba de infusión con programa informático integral que, como mínimo, es capaz de: 1) mantener una biblioteca de fármacos de concentraciones de medicación estándar, que cuando está habilitada se utiliza como soporte de los cálculos de dosis y alerta al usuario sobre prescripción incorrecta, errores de cálculo o errores de programación, que darían como resultado una administración excesiva o insuficiente de un medicamento o fluido; y 2) capturar los datos de infusión de manera sistemática y objetiva para apoyar la mejora en la administración segura de medicamentos. Si la dosis programada está fuera de los límites preestablecidos, la bomba alerta a los médicos y puede requerir confirmación antes de comenzar la administración (límite relativo) o no permitirla (límite absoluto)²².

Interoperabilidad de bomba inteligente: También conocida como integración inteligente de la bomba de infusión, se refiere a tecnologías que permiten la creación de una conexión electrónica entre un canal de la bomba de infusión y un sistema de historia clínica electrónica. Esta conexión permite que el canal de la bomba, el paciente y la orden de medicación se asocien entre sí²².

Tecnología de escaneo de código de barras: Consiste en el uso de un lector de los datos que figuran en los códigos de barras en los envases de medicamentos y en las pulseras de identificación del paciente para verificar que el paciente correcto esté recibiendo el medicamento correspondiente, se seleccione el fluido o medicamento correcto antes de elaborar un preparado, o el medicamento indicado se almacene en la ubicación exacta. El proceso implica el uso de un escáner de código de barras, un dispositivo eléctrico que puede leer y enviar códigos de barras impresos a un ordenador²⁸.

Proceso de uso de medicamentos: Proceso complejo que comprende los subprocesos de prescripción de medicación, validación de la orden de tratamiento, dispensación, administración y seguimiento de efectos¹.

Desviación alternativa: Desvío de los sistemas y procesos de una organización para realizar una actividad; se trata de una forma de eludir o "arreglar" temporalmente los obstáculos percibidos en el flujo de trabajo para alcanzar un objetivo o lograrlo más fácilmente²⁹.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors

La implementación de la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes es sólo el comienzo del camino seguro para prevenir los errores de administración

Christina Michalek¹, Stacy L. Carson²¹Institute for Safe Medication Practices, Horsham, Pennsylvania, US. ²AdventHealth Orlando, Orlando, Florida, US.

Author of correspondence

Christina Michalek
200 Lakeside Drive
Horsham, Pennsylvania 19044
USA.Email:
cmichalek@ismp.orgReceived 19 January 2020;
Accepted 26 January 2020.
DOI: 10.7399/fh.11410

How to cite this paper

Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21.

Abstract

Introduction: Healthcare-related technology has been widely accepted as a key patient safety solution to reduce adverse drug events by decreasing the risk of human error. The introduction of technology can enhance safety and support workflow; however, it does not eliminate all error types and may create new ones. Barcode medication administration and smart infusion pumps are two technologies utilized during medication administration to prevent medication errors before they reach the patient.

Objective: This article reviewed different error types with barcode medication administration and smart infusion pumps and examined how these errors were able to occur while using the technology. Recommendations for preventing these types of errors were also discussed.

Conclusion: Hospitals must understand the technology, how it is designed to work, which errors it is intended to prevent, as well as understand how it will change staff workflow. It is essential that metrics are set by hospital leadership and regularly monitored to ensure optimal use of these technologies. It is also important to identify and avoid workarounds which eliminate or diminish the safety benefits that the technology was designed to achieve. Front line staff feedback should be gathered on a periodic

Resumen

Introducción: La tecnología sanitaria se ha convertido en la solución más aceptada para reducir los eventos adversos provocados por los medicamentos, minimizando los posibles errores humanos. La introducción de la tecnología puede mejorar la seguridad y permitir una mayor eficiencia en la clínica. Sin embargo, no elimina todos los tipos de error y puede crear otros nuevos. La administración de medicamentos con código de barras y la utilización de bombas de infusión inteligentes son dos estrategias que pueden emplearse durante la administración de medicamentos para evitar errores antes de que estos lleguen al paciente.

Objetivo: En este artículo se han revisado diferentes tipos de errores relativos a la administración de medicamentos con código de barras y las bombas de infusión inteligentes, y se ha examinado la forma en la que se producen dichos errores al emplear la tecnología. También se exponen las recomendaciones encaminadas a evitar este tipo de errores.

Conclusión: Los hospitales deben comprender la tecnología, su funcionamiento y los errores que pretende evitar, así como analizar de qué manera cambiará los procesos clínicos. Es esencial que la dirección del hospital establezca las métricas necesarias y las monitoree regularmente para garantizar el uso óptimo de estas tecnologías. También es importante

KEYWORDS

Barcode; Infusion pumps; Medication errors; Technology; Patient safety; Adverse drug events; Medication systems.

PALABRAS CLAVE

Código de barras; Bombas de infusión; Errores de medicación; Tecnología; Seguridad del paciente; Eventos adversos por medicamentos; Sistemas de medicación.



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.

basis to understand any struggles with utilizing the technology. Leaders must also understand that even with full implementation of technology, medication errors may still occur.

Introduction

For patients, medications offer many benefits from effectively managing chronic conditions such as hypertension, asthma, and diabetes to providing a key role in the treatment of acute conditions such as infection, pneumonia, myocardial ischemia, and congestive heart failure. Despite the many benefits of medications and healthcare providers' expertise in using them effectively, medication errors remain a serious healthcare concern that practitioners must consider. A medication error can be tragic and costly in both human and economic terms. Administering the wrong drug or dose, mistaking a drug with another drug that has a look-alike name or package, giving medications at the wrong time or at the wrong infusion rate, entering the wrong dosing weight into an infusion pump, selecting the wrong drug or patient from a drop down list, are all slips that happen every day, to all types of practitioners, and in all practice settings¹.

There have been many estimates on the incidence and cost of medication errors. Elliott *et al.* analyzed 36 studies that reported medication error rates in primary care, care homes, and secondary care at various stages of the medication pathway and found error rates ranging from 0.2% to 90.6%. They also reviewed four UK studies on the cost of medication errors in specific settings, which ranged from €67.93 per intercepted error of inhaler medication to €6,927,078.96 for litigation claims associated with an anesthetic error². In the US, adverse drug events account for nearly 700,000 emergency department visits per year and 100,000 hospitalizations. Nearly 5% of US hospitalized patients experience an adverse drug event, making them one of the most common types of inpatient errors, and it is estimated that about half of adverse drug events are preventable³. Recognizing that unsafe medication practices and medication errors are a leading source of preventable harm in healthcare settings around the world, and at a global estimated cost of \$42 billion USD annually, in 2017, the World Health Organization (WHO) initiated the third WHO Global Patient Safety Challenge: *Medication Without Harm*. The aim of *Medication Without Harm* is to reduce avoidable medication-related harm by 50% globally in the next 5 years⁴.

Given the well-documented high frequency of medication errors, their potential to cause significant patient harm and increased healthcare costs, makes medication error prevention a priority for all practitioners. To address the many factors that can lead to a medication error, the introduction of healthcare-related technology has been widely accepted as a key patient safety solution to reduce adverse drug events by decreasing the risk of human error. Technology examples include computerized order entry systems with clinical decision support, automated dispensing cabinet storage units, robotic dispensing systems, compounding workflow systems that utilize barcode verification, smart infusion pumps, and barcode scanning of medications during administration. The introduction of technology can enhance and support workflow, improve efficiency, provide decision support, improve accuracy, improve quality of care, and help avoid errors; however, it can also create new types of errors. Instances of misuse and disuse, often to work around issues with the technology system, have been well documented⁵. Although the benefits of healthcare technologies are also well documented¹, it must also be noted that information technology to support clinical decision making does not replace human activity but rather changes it, and at times in unintended or unanticipated ways. Errors can also be caused by over-reliance and trust in the technology or when users bypass safety features programmed into medication use technologies to provide warnings of possible unsafe conditions or errors^{5,6}.

identificar y evitar desviaciones en los procesos que puedan eliminar o disminuir los beneficios de seguridad para los que fue diseñada. De igual forma, es necesario recopilar periódicamente las opiniones del profesional que la utiliza para detectar los posibles problemas que pudieran surgir. Sin embargo, la dirección debe ser consciente de que incluso con la implementación completa de la tecnología pueden surgir errores a la hora de administrar la medicación.

Barcode medication administration (BCMA) and smart infusion pumps are two technologies utilized during medication administration to prevent medication errors before they reach the patient. This article will review different error types with barcode medication administration and smart infusion pumps and examine how these errors were able to occur while using the technology. Recommendations for preventing these types of errors will also be discussed.

Barcode medication administration

Leape *et al.* found that errors originating in the administration phase of the medication use process were the second most prevalent and nearly equivalent to the number of errors that originate during prescribing⁷. Unlike the prescribing phase, which comes early in the medication use process and is followed by several verification checks, once a medication has reached the administration phase, the nurse is the last healthcare practitioner who can stop an error from reaching the patient.

The goal of BCMA is to ensure the right medication is administered to the right patient at the right dose, and by the right route, at the right time⁸. Barcode technology is well established in industries outside of the healthcare sector and barcode verification prior to medication administration is standard practice in the US⁹ with a growing presence in hospitals outside the US. Despite data that supports improved accuracy when BCMA is added^{10,11}, several studies have demonstrated workarounds that limit the safety benefits^{12,13}. The use of BCMA technology is considered a high-leverage strategy, but similar to other healthcare technologies, practitioners must be cautioned against over-reliance. While BCMA plays an important role in medication safety, it will not eliminate all types of administration errors and it cannot replace clinical judgment.

The following describes how workarounds, poor workflow, and technology limitations when using barcode medication administration may allow errors to occur.

Performing a verification barcode scan after administration

In some cases, medication errors have resulted when nurses decide to obtain and administer medications to patients before they carry out the barcode verification step. In this situation the decision support of a wrong patient, wrong drug, wrong dose, or timing warning alerts too late for the nurse to take corrective action¹⁴.

The main safety intent of barcode scanning is defeated when scanning occurs *after* drug administration to the patient. This practice, referred to as "back scanning," is sometimes used by nurses who feel it is a more efficient workflow to scan all the patient's doses *following* administration. In organizations where barcode scanning compliance is monitored, reports are not always able to differentiate if a medication was scanned *after* administration. Furthermore, if the scan time and administration time are the same, there is no way to know from a report whether the medication was scanned immediately before administration or immediately after. It is best to take a proactive step and observe the barcode medication administration process to see if the workaround of back scanning is happening before it leads to an error. If back scanning occurs, make necessary system changes to assist nurses in avoiding this practice and educate nurses about the risks associated with back scanning. It is important for organizations to monitor medication and patient scan rates, medications with a readable barcode, barcode scan rates

by ward, nurse, and time of day to identify potential barriers to barcode medication administration.

Misunderstood messages

When preparing to administer medications to patients, a nurse may not have easy access to view their barcode medication administration device. They may not be looking at the verification scanning screen where warning messages appear. Since most barcode scans issue a sound, this may cause nurses to accept the sound as confirmation that the medications are correct for their patient⁵.

Until more advanced barcode medication administration scanners are available, presently, regardless of whether the correct medication or patient has been scanned or an associated warning has alerted, the same audible beeping sound is heard during scanning. Failed verification of the right medication or right patient is communicated through error messages displayed on the medication administration record or hand-held device screen. Unfortunately, some nurses have mistakenly relied on the sound of the beep alone to signal verification of patient and medication, in particular when the computer or hand-held device screen is not easily visible. If a nurse's computer is on a mobile cart or in a stationary location, it may be difficult or impossible to get to the patient's bedside. Nurses may not recognize that a key safety strategy during drug administration is to have the patient's medication administration record at the bedside and visible during medication administration. Medical equipment as well as visitors may also provide obstacles which make it more difficult to move a mobile device next to the patient bed. Whether you are in the planning stages for bedside barcode scanning or already a user of this administration technology, hospitals need to identify conditions throughout the entire medication administration process that may result in absent or poor visibility of the full medication administration record. Organizations should give thought to devices that will be used by nurses to view medication administration records and to scan patient identification bands and medications prior to administration. It is also a good strategy to educate nurses about the difference between the audible beep with a registered scan and actual verification of the correct patient and medication when using barcode technology.

Barcode verification cannot catch all administration errors

There are limitations to the type of errors that barcode verification technology can detect. Although it can warn practitioners and help avoid many potential errors, there are some errors that originate during administration that it will miss. If a nurse scans the correct medication, but administers it by the wrong route, barcode verification will not catch that error. A patient may have a medication ordered to be given intranasally, barcode verification will not alert if the nurse gives this medication orally. If an ampule or vial of a medication to be given intravenously contains more than the patient's ordered dose, some barcode verification systems may issue a warning to give a partial amount; however, it cannot warn the nurse if they draw out and administers the incorrect dose or volume.

Wrong route errors and errors where a partial dose must be withdrawn from an ampule are two administration error types that may be difficult or impossible to prevent using barcode verification technology. In the case of a wrong route error, the nurse will receive affirmation that they have the correct medication and are giving it to the correct patient; however, verification of the route of administration must be done manually by reviewing the medication administration record. Although some barcode medication administration systems will prompt nurses when a dose is different from the package size scanned, in cases where a partial dose needs to be withdrawn from an ampule or vial there is nothing that prevents the nurse from drawing up more or less than the intended dose or in some cases perhaps withdrawing and administering the entire contents of the ampule or vial^{16,17}. When the medication administration process is enhanced by the addition of barcode technology, practitioners may begin to over rely on the system, incorrectly thinking it can catch all errors. Some users may forget that manual verification checks (e.g., cor-

rect route, correct dose volume) also need to occur prior to administering a medication to a patient.

Scanning identification barcodes that are not attached to patients

As a workaround to scanning patient identification bands worn by patients, a nurse might choose to print extra barcode patient identification bands and use these to verify the correct patient during medication administration. Some nurses have felt uncomfortable waking a sleeping patient to scan their identification band. Nurses may not want to place an identification band on a small neonate for fear of causing skin breakdown or they may want to avoid placing a barcode band on the affected limb of a burn victim. In these cases, the extra barcode identification bands are sometimes kept at a nurse's workstation but may also be affixed to a patient's hospital bed, treatment chair, or hospital room door¹⁸.

Scanning a patient identification band that is not attached to the patient defeats the safety benefit of barcode medication administration technology. Nursing staff may not recognize that it is unsafe to scan surrogate identification bands and this practice may lead to an error reaching the patient. This workaround will not be apparent when reviewing barcode administration metric data; therefore, it is necessary for managers to observe the medication administration process in order to identify this risky behavior and coach staff to understand that for their safety and for the technology to reduce the risk or wrong patient errors, it is imperative that during medication administration only the identification band attached to the patient be scanned. In addition, to identify potential identification band workarounds some organizations have limited the number of staff who can print additional identification bands and regularly monitor which bands have been requested for reprinting. Similarly, nurses may create a shortcut by keeping medication barcodes that were removed from previously used drug packages on a clipboard, at their workstation, posted somewhere in the ward, or on their computer monitor and scan those instead of the barcode on the medication dose they are administering to the patient. This, too, creates unnecessary risk as the medication administered may not match the surrogate drug barcode that was scanned. Detectability of this error type would be low and identification of this work around is important so that managers can coach staff towards the safer workflow of scanning the package of the medication that will be given to the patient.

Barcode labels affixed to wrong medications

In order to fully implement barcode medication administration and maximize the safety benefits of this technology, each medication must have a scannable barcode. Not all manufacturer-supplied medications contain a barcode, therefore, the pharmacy dispensing process may involve manual application, relabeling, or repackaging of drugs, in order to add a barcode label. Some pharmacy technologies barcode verify that the correct medication has been selected during the dispensing process; however, use of these technologies in the hospital setting is very limited. Most pharmacies will select medications for dispensing using a manual process. At times, pharmacies have applied barcoded labels to the wrong drugs and dispensed these incorrect medications to the wards. The detectability of these errors may be low since the added barcode label may cover all or some of the original product information. Additionally, when a nurse scans the pharmacy applied barcode label, the medication administration system would not signal a wrong drug warning even though the label was attached to the incorrect drug.

When barcodes are manually applied to medications, a process must be in place to verify that the correct label is applied to the correct product. This may involve an independent double check by a second practitioner, or it might involve use of barcode technology verification to ensure the correct barcoded label is applied to the correct product⁹.

Table 1 summarizes the priority safety practices that are recommended to be implemented by hospitals in order to achieve the maximum benefit of BCMA^{1,15,20}.

Table 1. Top 10 priority safety practices for barcode medication administration (BCMA)^{1,15,20}

1. Implement BCMA in all medical surgical, intensive care, and labor and delivery wards.
2. Ensure all medications have a scannable barcode.
3. Collect metrics and set a goal of achieving 95% compliance with scanning patients and medications.
4. Have a mechanism (e.g., paper/electronic form, help desk, email) for staff to report BCMA issues or challenges.
5. Conduct real-time observations and monitor for workarounds like back scanning or scanning identification bands not attached to patients.
6. Add an independent double check or use technology to barcode verify barcodes are manually applied to the correct medication.
7. Have nursing and pharmacy leaders meet regularly to review BCMA data and address issues and challenges.
8. Share safety success stories such as how many wrong drug and wrong patient scans were caught each month.
9. Educate nurses that the audible scanner beep only means a barcode has been scanned.
10. Communicate to all practitioners the type of errors that will not be caught using BCMA.

Smart infusion pumps

Smart infusion pumps should be the standard of care when administering intravenous medications and fluids in healthcare. The computer software on these pumps, which is what makes them “smart”, allows the pump to help catch and prevent catastrophic misprogramming errors.

How we infuse intravenous medications has come a long way; from calculating drip rates and counting drops, to using electronic infusion pumps to deliver milliliter per hour rates, to wired smart pumps with a drug library and dose error reduction software systems (DERS), to wireless smart pumps with drug libraries and DERS, to smart pump interoperability with electronic health records (Figure 1)²¹. The recent advancement of interoperability applies bidirectional communication between the infusion pump and the electronic health record (EHR). After associating a pump with a patient in the EHR, infusion information from the medication order flows over to the pump and certain pump information flows back to the EHR for documentation. The number of steps needed to program the pump are significantly decreased while safety is increased by removing the number of button presses and facilitating documentation of information back into the EHR²¹.

DERS warns users of potential over- and under-dosing of medications and fluids by checking the programmed information against the preset facility limits. Leaders of the drug library need to establish soft and hard limits on dose, duration, and concentration for each medication and IV fluid in the drug library. Soft limits are warnings that can be overridden by clinical staff; these alerts warn users that the programmed infusion is running outside the normal range. Hard limits are warnings that cannot be overridden by staff; these limits provide a forcing function stopping an infusion from being programmed and run outside of facility-established parameters²².

As with all technology, time and attention must be devoted to implementation of smart infusion pumps as well as ongoing maintenance. Since the drug library is a critical component of the DERS, users should be encouraged and have a way to report when medications are missing from the library or when other issues with smart infusion pump programming occur. The safety goal of smart infusion pumps is to prevent the inadvertent administration of an infusion at the wrong rate or dose. As with BCMA, workarounds can also occur while using smart infusion pumps²³. Organizations should monitor compliance metrics for use of the drug library and the data should be reported to hospital leaders. While smart infusion pumps play an important role in medication safety, they will not eliminate all types of administration errors and it cannot replace clinical judgment.

The following describes how workarounds, poor workflow, and technology limitations when using smart infusion pumps may allow infusion errors to occur.

Smart infusion pump not used when available

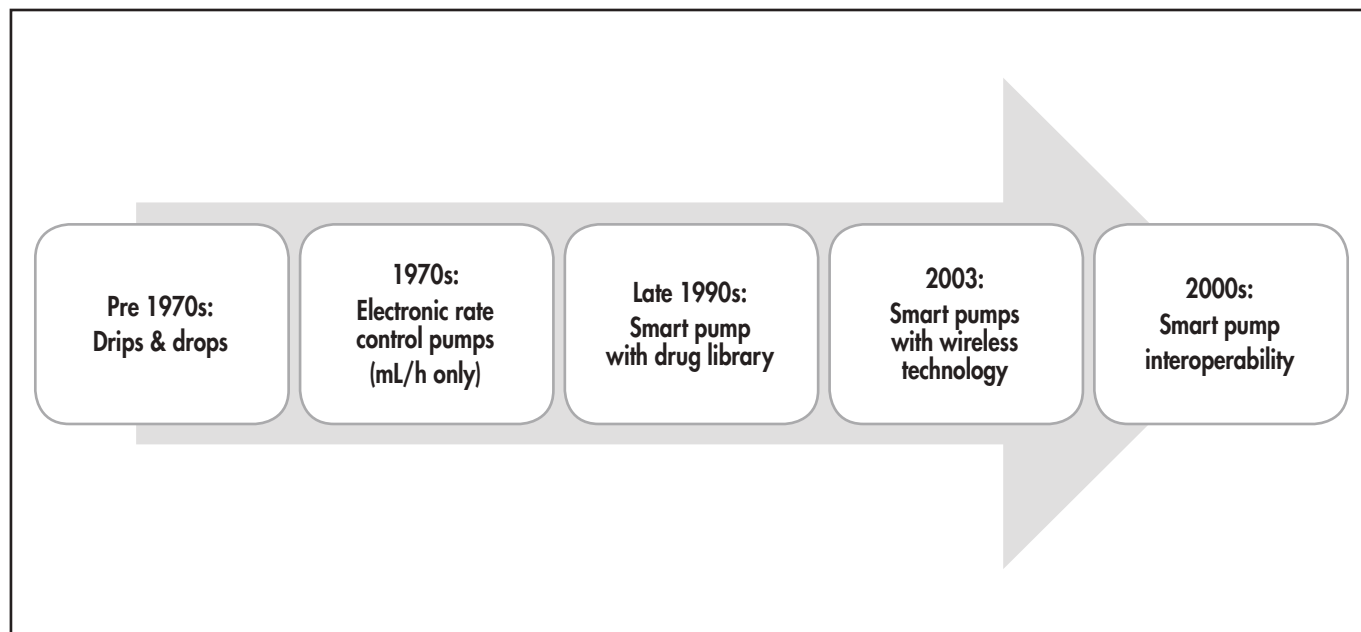
Even when smart infusion pumps are available in a facility, there are times when staff may choose to administer medications without any electronic infusion device, via gravity. There are some clinical conditions where you may need to infuse medications and fluids via gravity (e.g., when the rate needed to be infused is greater than what the pump can deliver), but there are more times where a controlled rate is needed to prevent infusion reactions and adverse drug reactions (e.g., potassium chloride, phenytoin, vancomycin).

The safety advantages of smart infusion pumps cannot be realized if the technology is not used. Organizations should assess medication infusion needs to ensure they have enough pumps for their facility and couple that with a functional pump distribution process so nurses and other practitioners have reliable access to these devices. The expectation should be clear that all infusions will be run on a pump with DERS (continuous infusions, intermittent and secondary infusions, IV bolus doses and loading doses, patient controlled analgesia infusions and epidural/nerve block infusions). To address and remove barriers that preclude smart infusion pump use, department managers and leaders should round on wards to observe how infusions are being administered and interview staff to understand limitations²². Monitor use of smart infusion pumps with DERS by routinely reviewing the library compliance metric which shows the number of times infusions were run using the library compared to the total number of infusions run on the pump.

IV tubing mix-ups

There are limitations to the types of errors that the DERS of a smart infusion pump can detect and prevent. When setting up or changing more than one infusion at a time, swapping IV tubing in the pump is one of those types of errors. During medication administration, nurses can perform a barcode verification scan to ensure the patient and infusions are correct based on the patient’s medication administration record; however, if the tubing of one medication is placed in the infusion pump that was programmed for a different medication, an error will occur. Even with the added benefit of interoperability with the EHR, this error type can still happen. Unfortunately, the detectability of an infusion tubing mix-up

Figure 1. History of infusion pump technology. Where did we start? Adapted from: Vanderveen²¹.



is low and often occurs only after the error has reached the patient and caused harm.

Full utilization of medication safety technology does not prevent all errors. As long as there is still a human element to a process, there is opportunity for human error. To help prevent infusion tubing mix-up errors during medication administration, staff should trace the IV tubing from the IV bag/bottle, through the infusion pump all the way to the insertion site on the patient to ensure that infusions are set up correctly^{24,25}. An additional safe practice strategy is to trace infusion tubing any time an IV line is accessed. Sharing stories of errors of this type help staff understand the error potential while using smart infusion pumps. Periodic evaluations of the medication administration process by nurse leaders should include IV line tracing.

Pump from a different hospital

As patients transfer from one hospital or care setting to another, their infusion pumps may travel with them. If the infusion pump is the same manufacturer, make, and model, as those used at a receiving facility, it may easily get mistaken as one belonging to the receiving facility's fleet. This, however, can pose a great safety risk. Smart infusion pump drug libraries are built based on each specific facility's standards of practice. Using a pump from a facility other than your own may cause a gross over- or underdose to a patient. For example, an infusion that is dosed as µg/min at one facility may be dosed as µg/kg/min at another facility. The detectability of this error type may be low since infusion pumps from the same manufacturer, but different hospitals can look nearly identical.

Hospitals should have a standard policy and procedure on how to handle equipment transferred into the hospital with patients²². A process should be in place whereby any pump found to be from another facility is removed from use, quarantined, and sent back to the hospital or organization to which it belongs.

Inverting numbers during pump programming

Some medications are ordered, prepared, dispensed, and administered based on a standard concentration; however, there are other drugs that are dosed in a manner that does not support a standard concentration or dose. For example, hospitals may prepare a standard infusion concentration for a drug like DOPamine, but a drug like iron dextran will

be dosed differently based on patient specific parameters. The DERS limits built into smart infusion pump drug libraries for medications whose concentrations and doses vary among patients need to warn of potential over and under-infusion but at the same time remain flexible enough to allow doses and drug concentrations for many different patient parameters. For drugs without standard concentrations, the infusion pump library requires entry of the patient's total dose and infusion volume for each administration. It may be easy, during this manual programming, for a nurse to invert numbers representing the total dose and total volume. For example, if a nurse enters a dose of 1,500 (mg) in the fluid volume field and the diluent volume of 250 (mL) in the dose field, this could cause the medication to infuse much faster than intended. Depending on how the library limits are set up, the smart infusion pump may not alert the nurse to the misprogramming error.

Facilities should evaluate the DERS limits on medications that do not have a standard dose and/or concentration built out in the library and add in hard minimum concentration limits. Soft limits provide alerts that advise a user that the programmed amount is about to be infused outside organization-established parameters; while hard limits are a non-overridable forcing function that prevents a medication from being programmed outside organization-established limits^{22,26}. Another way to prevent this type of transcription error is to utilize pump interoperability. If information from the order is able to be sent directly over to the pump, then the opportunity for misprogramming the concentration is significantly decreased or eliminated.

Using the pump as an alarm clock

Some nurses have utilized the routine practice of programming the smart pumps with a limited duration to act as a reminder (or like an alarm clock) to come back and assess the patient's IV access points. This practice coupled with not utilizing the pump's DERS can cause unintentional misprogramming errors. Infusion pumps do not automatically know what is being infused and cannot provide any safety checks for possible misprogramming if an infusion is run outside of the drug library. For example, if a medication is programmed to infuse at 5 mL/hr with a volume to be infused of 100 mL the pump will default to a 20 hour infusion; however if a nurse attempts to change the duration to two hours to alert as a reminder to come back and check on the patient, the infusion pump will change the rate from 5 mL/hour to 50 mL/hour. While some drug libraries may

Table 2. Top 10 priority safety practices for smart infusion pumps^{22,24-26}

1. Ensure there are enough pumps for the facility along with a functional pump distribution process.
2. Set the expectation that all infusions are run on a pump with DERS (continuous infusions, intermittent and secondary infusions, IV bolus doses and loading doses, patient controlled analgesia infusions and epidural/nerve block infusions).
3. Monitor pump compliance metrics with goals set at 95% for both library compliance and/or pump auto programming.
4. Have a standard policy and procedure on how to handle equipment transferred into the hospital with patients (e.g., infusion pumps).
5. Any time an IV is accessed and during shift-to-shift handoffs, trace the IV tubing from the IV bag all the way to the insertion site at the patient to ensure that infusions are set up correctly.
6. Ensure there are hard minimum concentration limits in the drug library for drugs that do not have standard concentrations.
7. Implement smart pump - electronic health record interoperability.
8. Do not use pump programming as an opportunity to set a reminder for other clinical activities.
9. Have leaders round on wards to observe how infusions are being administered and help remove any barriers precluding pump and drug library use.
10. Share error stories with staff to help them understand the impact of the safety technology.

DERS: dose error reduction software systems.

be able to alert to this error based on library DERS soft and/or hard limits, other pump drug libraries may not be able to detect the error. This error type often goes unrecognized until there is patient harm or the infusion completes sooner than expected.

Staff should not program pumps like an alarm clock as it may cause unintended consequences. An expectation should be set that the smart pump drug library will be used for all infusions, including fluids. Organizations should regularly monitor the drug library compliance rate for both medications and fluid infusions with a set goal of 95%²².

Table 2 shows the safety practices that are recommended to be established by hospitals to optimize the safe implementation and use of smart infusion pumps^{22,24,26}.

Conclusion

Healthcare technology has had increasing implementation rates due to its ability to improve safety, accessibility, and prevent medical errors. Using medication administration technology, specifically barcode medication administration and smart infusion pumps with dose error reduction software, helps detect and prevent medication errors before they reach a patient. However, studies have also shown that new technology may introduce new types of errors. Hospitals must understand the technology,

how it is designed to work, which errors it is intended to prevent, as well as understanding how it will change staff workflow. In order to achieve maximal benefits from its use, implementation of these technologies needs to be accomplished in a meaningful way. For these reasons, it is essential that metrics are set by hospital leadership and regularly monitored to ensure optimal use. It is also important to identify and avoid workarounds which eliminate or diminish the safety benefits that the technology was designed to achieve. Front line staff feedback should be gathered on a periodic basis to understand any struggles with utilizing the technology and communication of system issues evaluated or corrected should be conveyed back to staff. Hospitals should seek out information about administration technology safety risks and take action to prevent similar errors. Leaders must also understand that even with full implementation of technology, medication errors may still occur.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Bibliography

1. Cohen MR. Medication Errors. 2^o ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2007.
2. Elliott RA, Camacho E, Campbell F, Jankovic D, Martyn M, Kaltenthaler E, *et al*. Prevalence and economic burden of medication errors in the NHS in England: Rapid evidence synthesis and economic analysis of the prevalence and burden of medication error in the UK. Policy Research Unit in Economic Evaluation of Health and Care Interventions (EPRU). 2018 [accessed: 10/22/2019]. Available at: <http://www.epru.org.uk/wp-content/uploads/2018/02/eepru-report-medication-error-feb-2018.pdf>
3. Medication errors and adverse drug events. Agency for Healthcare Research and Quality Patient Safety Network [web page] [01/2019] [accessed: 10/22/2019]. Available at: <https://psnet.ahrq.gov/primer/medication-errors-and-adverse-drug-events>
4. World Health Organization. Global campaign: Medication Without Harm [Internet] [accessed 10/22/2019]. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/campaign/en/>
5. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Understanding human overreliance on technology. ISMP Medication Safety Alert! 2016;21(18):1-4.
6. Grissinger M. Medication errors involving overrides in healthcare technology. Pa Patient Saf Advis. 2015;12(4):141-8.
7. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, *et al*. Systems analysis of adverse drug events. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274(1):35-43.
8. American Hospital Association, Health Research & Educational Trust, Institute for Safe Medication Practices. Pathways for Medication Safety: Assessing Bedside Bar-Coding Readiness; 2002.

9. Schneider PJ, Pedersen CA, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: Dispensing and administration-2017. *Am J Health-Syst Pharm.* 2018;75(16):1203-26.
10. Paoletti R, Suess T, Lesko M, Feroli A, Kennel J, Mahler J, et al. Using barcode technology and medication observation methodology for safer medication administration. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64(5):536-43.
11. Seibert H, Maddox R, Flynn E, Williams C. Effect of barcode technology with electronic medication administration record on medication accuracy rates. *Am J Health-Syst Pharm.* 2014;71(3):209-18.
12. Koppel R, Wetterneck T, Telles JL, Karsh BT. Workarounds to barcode medication administration systems: Their occurrences, causes, and threats to patient safety. *J Am Med Inform Assoc.* 2008;15(4):408-23.
13. Miller D, Fortier C, Garrison K. Bar code medication administration technology: Characterization of high-alert medication triggers and clinician workarounds. *Ann Pharmacother.* 2011;45(2):162-8.
14. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Barcode scanning after drug administration has little value. *ISMP Medication Safety Alert!* 2011;16(13):1-3.
15. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Scanner beep only means the barcode has been scanned. *ISMP Medication Safety Alert!* 2011;16(13):1-2.
16. Let's Stop this "Epi"demid! – Preventing errors with epinephrine. *Pa Patient Saf Advis.* 2006;3(3):16-7.
17. An update on the "Epi"demid: events involving epinephrine. *Pa Patient Saf Advis.* 2009;6(3):102-3.
18. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). CMS 30-minute rule for drug administration needs revision. *ISMP Medication Safety Alert!* 2010;15(18):1-6.
19. Medication errors occurring with the use of barcode administration technology. *Pa Patient Saf Advis.* 2008;5(4):122-6.
20. Factsheet: Bar code medication administration [Internet]. The Leapfrog Group [01/04/2019] [consultado: 16/01/2020]. Available at: <https://www.leapfrog-group.org/ratings-reports/bar-code-medication-administration>
21. Vanderveen T. From smart pumps to intelligent infusion systems - The promise of interoperability. *Patient Safety & Quality Healthcare* [webpage] [27/05/2014] [accessed: 10/22/2019]. Available at: <https://www.psqh.com/analysis/from-smart-pumps-to-intelligent-infusion-systems-the-promise-of-interoperability/>
22. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Guidelines for Optimizing Safe Implementation and Use of Smart Infusion Pumps. 2020 [accessed: 01/16/2020]. Available at: https://www.ismp.org/resources?field_resource_type_target_id%5B33%5D=33#resources-resources_list
23. Dunford BB, Perrigino M, Tucker SJ, Gaston CL, Young J, Vermace BJ, et al. Organizational, cultural, and psychological determinants of smart infusion pump workarounds: A study of 3 U.S. health systems. *J Patient Saf.* 2017;13(3):162-8.
24. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Administering a saline flush "site unseen" can lead to a wrong route error. *ISMP Medication Safety Alert!* 2013;18(10):1-3.
25. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Mix-ups between epidural analgesia and IV antibiotics in labor and delivery units continue to cause harm. *ISMP Medication Safety Alert!* 2018;23(20):1-4.
26. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Smart pump custom concentrations without hard "low concentration" alerts can lead to patient harm. *ISMP Medication Safety Alert!* 2018;23(11):1-4.
27. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention [webpage]. About Medication Errors: What is a medication error? [accessed: 10/22/2019]. Available at: <https://www.nccmerp.org/about-medication-errors>
28. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Glossary: Barcode scanning technology. *Medication Safety Self-Assessment for High-Alert Medications*; 2018.
29. Debono DS, Greenfield D, Travaglia JF, Long JC, Black D, Johnson J, et al. Nurses' workarounds in acute healthcare settings: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:175.

ANNEX. Definition of terms

Adverse drug event: An adverse drug event (ADE) is defined as harm experienced by a patient as a result of exposure to a medication. The occurrence of an ADE does not necessarily indicate an error or poor quality care. Preventable adverse drug events result from a medication error that reaches the patient and causes any degree of harm. It is generally estimated that about half of ADEs are preventable. A certain percentage of patients will experience ADEs even when medications are prescribed and administered appropriately; these are considered adverse drug reactions or nonpreventable ADEs³.

Medication error: A medication error is any preventable event that may cause or lead to inappropriate medication use or patient harm while the medication is in the control of the health care professional, patient, or consumer. Such events may be related to professional practice, health care products, procedures, and systems, including prescribing, order communication, product labeling, packaging, and nomenclature, compounding, dispensing, distribution, administration, education, monitoring, and use²⁷.

Smart pump: An infusion pump with integral computer software that is, at a minimum, capable of: 1) maintaining a drug library of standard medication concentrations, which when enabled, is used to support dose calculations and alert the user to incorrect orders, calculation errors, or programming errors, that would result in significant over- and under-delivery of a medication or fluid; and 2) capturing administrative infusion data in a systematic, objective manner to support improvement in safe medication administration. If the programmed dose is outside the preset limits, the pump alerts clinicians and can either require confirmation before beginning delivery (soft limit) or not allow delivery at all (hard limit)²².

Smart pump interoperability: Also referred to as smart infusion pump integration, refers to technologies that enable the creation of an electronic connection between an infusion pump channel and an EHR system. This connection allows the pump channel, the patient, and the medication order to be associated with one another²².

Barcode scanning technology: The use of optical machine-readable representation of data found in barcodes on medication packages and patient identification bands to verify that the correct patient is receiving the correct medication, the correct solution or ingredient is selected prior to compounding a preparation, or the correct medication is retrieved from or stocked in the correct storage location. The process involves the use of a barcode scanner, an electrical device that can read and output printed barcodes to a computer²⁸.

Medication use process: A complex process that comprises the sub-processes of medication prescribing, order processing, dispensing, administration, and effects monitoring¹.

Workaround: A bypass of an organization's systems and processes to accomplish an activity; a way to circumvent or temporarily 'fix' perceived workflow hindrances to meet a goal or achieve it more readily²⁹.