

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 123** **Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica**
Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia
- 125** **Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?**
Santiago Moreno, Francesca Gioia

Originales

- 127** **Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT**
Mercedes Gimeno-Gracia, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo
- 135** **Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19**
Begoña Tortajada-Goitia, Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, José Antonio Marcos, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Revisiones

- 141** **Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario**
María Sacramento Díaz-Carrasco, Eva González-Haba, Juana Inés García-Soler, Alberto Espuny-Miró
- 149** **Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular**
Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro

Artículo especial

- 158** **Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate**
Ramón Morillo-Verdugo, Miguel Ángel Calleja-Hernández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, José Luis Poveda-Andrés, y Grupo de trabajo Documento de Barbate

Documentos de consenso

- 163** **Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral**
Ramón Morillo-Verdugo, Rosa Polo, Hernando Knobel; en representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes al Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Anexo I)
- 174** **Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo**
Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, Emilio Monte-Boquet, Alberto Morell-Baladrón, Dolores Barreda-Hernández, Xosé Manuel Rey-Piñeiro, Eva Negro-Vega, Olga Delgado-Sánchez

Caso clínico

- 182** **Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico**
Sebastián Ramírez-Cruz, María Amparo Lucena-Campillo, Concepción Vila-Albelda, María Garrido-Arévalo, Lorena de Agustín-Sierra, Benito García-Díaz

Rectificación

- 184** **Rectificación**



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/policias-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 4.
Julio-Agosto 2020

Editoriales

- 123 Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica
Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia
- 125 Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?
Santiago Moreno, Francesca Gioia

Originales

- 127 Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT
Mercedes Gimeno-Gracia, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo
- 135 Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19
Begoña Tortajada-Goitia, Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, José Antonio Marcos, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Revisiones

- 141 Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario
María Sacramento Díaz-Carrasco, Eva González-Haba, Juana Inés García-Soler, Alberto Espuny-Miró
- 149 Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular
Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro

Artículo especial

- 158 Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate
Ramón Morillo-Verdugo, Miguel Ángel Calleja-Hernández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, José Luis Poveda-Andrés, y Grupo de trabajo Documento de Barbate

Documentos de consenso

- 163 Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral
Ramón Morillo-Verdugo, Rosa Polo, Hernando Knobel; en representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes al Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Anexo I)



Sumario *(cont.)*

Volumen 44. Número 4.
Julio-Agosto 2020

174 Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo

Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, Emilio Monte-Boquet, Alberto Morell-Baladrón, Dolores Barreda-Hernández, Xosé Manuel Rey-Piñeiro, Eva Negro-Vega, Olga Delgado-Sánchez

Caso clínico

182 Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico

Sebastián Ramírez-Cruz, María Amparo Lucena-Campillo, Concepción Vila-Albelda, María Garrido-Arévalo, Lorena de Agustín-Sierra, Benito García-Díaz

184 **Rectificación**



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 4.
July-August 2020

Editorials

- 123 Regulating innovation in compounded ophthalmic preparations
Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia
- 125 Telepharmacy. Ready for its global implementation?
Santiago Moreno, Francesca Gioia

Originals

- 127 Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study
Mercedes Gimeno-Gracia, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, Ramón Morillo-Verdugo
- 135 Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic
Begoña Tortajada-Goitia, Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, José Antonio Marcos, Cecilia M. Fernández-Llamazares

Reviews

- 141 Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors
María Sacramento Díaz-Carrasco, Eva González-Haba, Juana Inés García-Soler, Alberto Espuny-Miró
- 149 New ophthalmic drug delivery systems
Ana Castro-Balado, Cristina Mondelo-García, Irene Zarra-Ferro, Anxo Fernández-Ferreiro

Special article

- 158 A new definition and refocus of pharmaceutical care: the Barbate Document
Ramón Morillo-Verdugo, Miguel Ángel Calleja-Hernández, María de las Aguas Robustillo-Cortés, José Luis Poveda-Andrés, and working group Barbate Document

Consensus documents

- 163 Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy
Ramón Morillo-Verdugo, Rosa Polo, Hernando Knobel; on behalf of the PNS-GESIDA-SEFH expert group (Appendix I)



Contents *(cont.)*

Volume 44. Number 4.
July-August 2020

174 Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement
on Telepharmacy: Recommendations for its implementation
and development

*Ramón Morillo-Verdugo, Luis Margusino-Framiñán, Emilio Monte-Boquet,
Alberto Morell-Baladrón, Dolores Barreda-Hernández, Xosé Manuel Rey-Piñeiro,
Eva Negro-Vega, Olga Delgado-Sánchez*

Clinical case

182 Desensitization protocol to nivolumab without corticosteroid
use in a kidney cancer patient

*Sebastián Ramírez-Cruz, María Amparo Lucena-Campillo,
Concepción Vila-Albelda, María Garrido-Arévalo, Lorena de Agustín-Sierra,
Benito García-Díaz*

184 **Rectification**



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica

Regulating innovation in compounded ophthalmic preparations

Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia

Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela, España. Grupo de Farmacología Clínica, Instituto Investigación Sanitaria Santiago Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España. Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Autor para correspondencia

Miguel González Barcia
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Clínico Universitario
Calle A Chupana s/n.
15701 Santiago de Compostela, España.

Correo electrónico:
miguel.gonzalez.barcia@sergas.es

Recibido el 11 de abril de 2020;
aceptado el 16 de abril de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11452

Cómo citar este trabajo

Castro-Balado A, González-Barcia M. Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica. Farm Hosp. 2020;44(4):123-4.

Desde los años 80 hasta la actualidad, el desarrollo de la formulación magistral oftálmica en los servicios de farmacia hospitalaria ha permanecido prácticamente inalterada, silente, con formulaciones tópicas elaboradas a partir de vehículos sencillos con baja biopermanencia ocular que conllevaban molestas posologías de arduo cumplimiento terapéutico¹.

La medicina personalizada, que considera y trata de forma individualizada al paciente para conseguir el mejor resultado, no tiene marcha atrás. En este campo, cuyos protagonistas principales son la farmacogenética y demás ciencias ómicas, no se debe quedar atrás la formulación magistral, pues, por definición, debe subirse a este tren sin excusa. Para ello, resulta imprescindible adaptar las secciones de farmacotecnia a las actuales demandas terapéuticas mediante la adquisición de nuevas competencias galénicas.

En los últimos años, gracias a proyectos financiados por la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEFH 2013 y AISEFH 2019), ha resurgido la investigación en la formulación magistral oftálmica. De este modo, tal y como se evidencia en el artículo de Castro-Balado *et al.*², se han empezado a introducir vehículos optimizados y de fácil traslación a la rutina asistencial en las secciones de farmacotecnia, como son los hidrogeles y las lentes de contacto como sistema de liberación de fármacos. Innovación, investigación y regulación son tres conceptos que deberían ir siempre unidos de la mano en el ámbito biosanitario; sin embargo, los dos primeros suelen adelantarse siempre a los elementos regulatorios, surgiendo de este modo vacíos legales que pueden retrasar de una u otra forma la implantación de los mismos.

Los productos sanitarios (PS) se encuentran bajo una estricta supervisión regulatoria que prioriza la seguridad y eficacia del paciente. Tanto la Comisión de la Unión Europea como la Food and Drug Administration clasifican estos dispositivos de acuerdo con su riesgo: bajo, medio o alto. Esta clasificación, a su vez, permite a los fabricantes determinar la necesidad de un estudio clínico regulado³. En la actualidad, existen una serie de PS cuyo objetivo principal consiste en facilitar la aplicación y/o administración de un principio activo en su lugar de acción. Este tipo de sistemas, que contienen sustancias medicinales, se clasifican según el marco europeo dentro del grupo III, que incluye materiales de endodoncia con antibióticos, apósitos con colágeno o agentes antimicrobianos, preservativos con espermicida y catéteres recubiertos de heparina, entre otros. Este campo

se encuentra en auge gracias a los recientes avances en el desarrollo de nuevos materiales liberadores de fármacos, favoreciendo la incorporación a la práctica clínica de PS revolucionarios, como es el caso de los *stents* farmacocoactivos.

Sin embargo, la introducción de productos sanitarios en el campo de la formulación magistral es novedoso y no se contempla en términos regulatorios. Desde 1994, y según la Comisión Europea, las lentes de contacto blandas de uso diario y las rígidas permeables al gas se clasificaron en el grupo II, permaneciendo en clase III aquellas de uso prolongado, debido a su mayor riesgo de efectos adversos. Hoy en día, forman parte de la práctica asistencial habitual como vendaje terapéutico tras cirugía en distintas patologías oculares con diversos objetivos⁴. Un campo emergente durante la última década son las lentes de contacto como sistema de administración de fármacos a nivel corneal. Recientes estudios han mostrado su capacidad para incorporar ciertos fármacos como antiinfecciosos o cisteamina, entre otros, favoreciendo la liberación sostenida del principio activo, y protegiendo su cesión frente al parpadeo y a la absorción improductiva⁵. Sin embargo, el uso de lentes de contacto como sistemas de administración de medicamentos plantea una preocupación regulatoria respecto a si debe ser regulado como un PS, un medicamento o una combinación de ambos. Si el PS se limita a la cesión de fármaco, entonces debería estar regulado como un medicamento. En cambio, si es un dispositivo con una indicación (por ejemplo, implantes no erosionables como Vitrasert, aprobado para la retinitis por citomegalovirus y otros), podría considerarse un producto combinado⁶.



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.

Por el momento, ninguna de estas lentes se encuentra comercializada, aunque existen patologías oculares graves que se podrían beneficiar de su empleo, como las queratitis infecciosas, el glaucoma o la cistinosis. Resulta inevitable la aparición a corto plazo de una solución conjunta cuando el paciente requiera lentes de contacto terapéuticas, pues se instilará en ellas las gotas para el tratamiento de su patología y asimismo utilizará las lentes para favorecer los procesos de epitelización y cicatrización.

La formulación magistral en este y otros campos debe ser una herramienta más de la medicina personalizada, y los nuevos desarrollos deben estar respaldados por nuevos marcos regulatorios que permitan el reconocimiento y apoyo necesario para la innovación sanitaria.

Bibliografía

1. Fernández-Ferreiro A. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019.
2. Castro-Balado A, Mandelo-García C, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A. Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular. *Farm Hosp.* 2020;44(4):149-57. DOI: 10.7399/fh.11388
3. Zaki M, Pardo J, Carracedo G. A review of international medical device regulations: Contact lenses and lens care solutions. *Contact Lens and Anterior Eye.* 2019;42(2):136-46.
4. Shi DN, Song H, Ding T, Qiu WQ, Wang W. Evaluation of the safety and efficacy of therapeutic bandage contact lenses on post-cataract surgery patients. *Int J Ophthalmol.* 2018;11(2):230.
5. Hui A. Contact lenses for ophthalmic drug delivery. *Clin Exp Optom.* 2017; 100(5):494-512.
6. Novack G. Ophthalmic drug delivery: Development and regulatory considerations. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85(5):539-43.

Agradecimientos

Nuestro más sincero agradecimiento a la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEFH 2019), a la Fundación Mutua Madrileña (XVI Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud) y a la asociación "La Lucha de Iker contra la Cistinosis" por su apuesta y financiación de proyectos de investigación-innovación centrados en nuevos desarrollos de formulación magistral oftálmica para el tratamiento de enfermedades raras. Al Instituto de Salud Carlos III por las *researchs grants* (AF-F-Juan Rodés JR18/0004; CM-G-Río Hortega CM18/00090) y red temática RETICS (Oftared, RD16/0008/0003 y RD12/0034/0017) cofinanciada por FEDER.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Regulating innovation in compounded ophthalmic preparations

Regulación de la innovación en formulación magistral oftálmica

Ana Castro-Balado, Miguel González-Barcia

Pharmacy Department, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela (SERGAS), Santiago de Compostela. Spain. Clinical Pharmacology Group, Instituto Investigación Sanitaria Santiago Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. Spain. Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology. School of Pharmacy, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Spain.

Author of correspondence

Miguel González Barcia
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Clínico Universitario
Calle A Chupana s/n.
15701 Santiago de Compostela, Spain.

Email:
miguel.gonzalez.barcia@sergas.es

Received 11 April 2020;
Accepted 16 April 2020.
DOI: 10.7399/fh.11452

How to cite this paper

Castro-Balado A, González-Barcia M. Regulating innovation in compounded ophthalmic preparations. *Farm Hosp.* 2020;44(4):123-4.

Since the 1980's, the development of compounded ophthalmic preparations by hospital pharmacy departments has carried on quietly, virtually unaffected, with topical formulations prepared from simple agents characterized by their limited ocular biopermanence and bothersome difficult-to-follow dosing schedules¹.

Personalized medicine, which tailors medical treatment to each patient's unique characteristics, is here to stay. Although, admittedly, the main protagonists of personalized medicine are pharmacogenetics and other omic sciences, compounding must definitely play an important role in its development. For that reason, it is essential to adapt the existing compounding units to current therapeutic demands, making sure they acquire the skills they need.

In the last few years, thanks to funding made available by the Spanish Foundation of Hospital Pharmacy (AISEFH 2013 and AISEFH 2019), there has been a resurgence of research projects dedicated to compounded ophthalmic preparations. In this respect, as mentioned in Castro-Balado *et al.*², compounding units have started to use a series of optimized easy-to-implement new vehicles such as hydrogels and contact lenses as drug-delivery systems. Although innovation, research and regulation are concepts that should go very much hand in hand in the hospital setting, the first two are often given precedence over regulatory considerations, giving rise to legal lacunae that may in one way or another delay the implementation of new developments.

Medical devices are currently subject to strict regulatory supervision, intended to ensure efficiency and patient safety. Both the European Commission and the Food and Drug Administration classify these products into three risk categories: low, medium and high. This classification also allows manufacturers to determine the need to carry out regulated clinical trials³. At present, there are a series of healthcare products whose chief goal is to facilitate application and/or administration of an active ingredient to its site of action. The Medical Devices Directive of the European Commission classifies these types of systems, which usually contain medicinal substances, under class III, which also includes endodontic materials with antibiotics, wound dressings with collagen or antimicrobial agents, condoms with spermicide and heparin-coated catheters, and other products. This area of medicine is currently booming as a result of the recent breakthroughs achieved in the development of new drug-releasing materials, which have

resulted in the incorporation to clinical practice of revolutionary products like the drug-eluting stent.

Despite the above, the introduction of medical products into the field of compounding is a recent occurrence and is not yet covered by international regulations. Daily-wear soft and rigid gas-permeable contact lenses have been considered class II medical devices under the Medical Devices Directive since 1994, with only extended-wear lenses remaining under class III due to their higher risk of causing adverse events. Nowadays, they are commonly used as a therapeutic bandage in standard clinical practice following different ophthalmologic surgical procedures⁴. An emerging area of interest during the last decade was the use of contact lenses as drug-delivery systems to the cornea. Recent studies have shown their ability to carry, among others, certain anti-infectious drugs or cysteamine and promote the sustained release of their active component, preserving the blinking function and avoiding unproductive absorption of the drug⁵. However, the use of contact lenses as drug-delivery system poses regulatory concerns, specifically as to whether they should be classified as a medical device, a drug or a combination of both. If the medical device is only intended to deliver a drug, then it should be considered a drug. On the other hand, if it is a device with a certain indication (for example a non-erodible implant such as Vitrasert, approved for cytomegalovirus-associated retinitis, among others), it should be considered a combined product⁶.



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.

For the time being, none of these contact lenses has reached the market, although some severe ocular conditions, such as infectious keratitis, glaucoma or cystinosis, could benefit from their use. Patients requiring therapeutic contact lenses are bound to be able, in the short term, to benefit from a combined solution whereby the therapeutic drops will be instilled for the treatment of the patients' condition and the lenses will be used to promote epithelialization and healing.

Compounded preparations in this and other fields should constitute one more tool in the arsenal of personalized medicine, with new developments being grounded in new regulatory frameworks that provide due recognition and support to innovation in the realm of healthcare.

Bibliography

1. Fernández-Ferreiro A. Formulación magistral oftálmica antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019.
2. Castro-Balado A, Mandelo-García C, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A. Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular. *Farm Hosp*. 2020;44(4):149-57. DOI: 10.7399/fh.11388
3. Zaki M, Pardo J, Carracedo G. A review of international medical device regulations: Contact lenses and lens care solutions. *Contact Lens and Anterior Eye*. 2019;42(2):136-46.
4. Shi DN, Song H, Ding T, Qiu WQ, Wang W. Evaluation of the safety and efficacy of therapeutic bandage contact lenses on post-cataract surgery patients. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(2):230.
5. Hui A. Contact lenses for ophthalmic drug delivery. *Clin Exp Optom*. 2017; 100(5):494-512.
6. Novack G. Ophthalmic drug delivery: Development and regulatory considerations. *Clin Pharmacol Ther*. 2009;85(5):539-43.

Acknowledgments

The authors would like to express their profound gratitude to the Spanish Foundation of Hospital Pharmaceutics (AISEFH 2019), the Mutua Madrileña Foundation (16th call for research grants in the area of health) and the *La lucha de Iker contra la cistinosis* Foundation for their support and funding of innovative research projects focused on new compounded ophthalmic preparations for treating rare diseases. A special thank you goes to Instituto de Salud Carlos III for the research grants bestowed on us (AF-F-Juan Rodés JR18/0004; CM-G-Río Hortega CM18/00090) and to the RETICS Network (RD16/0008/0003 and RD12/0034/0017), co-funded by the ERDF.



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?**Telepharmacy. Ready for its global implementation?**

Santiago Moreno, Francesca Gioia

Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid). Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid. España.

Autor para correspondenciaSantiago Moreno
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km 9,100
28034 Madrid, España.Correo electrónico:
smguillen@salud.madrid.orgRecibido el 30 de junio de 2020;
aceptado el 5 de julio de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11536

Cómo citar este trabajoMoreno S, Gioia F. Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global? *Farm Hosp.* 2020;44(4):125-6.

De modo progresivo, las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) se han introducido en múltiples aspectos de nuestra vida cotidiana. En el terreno profesional, actividades que de modo tradicional han requerido la presencia física de los responsables se han beneficiado con éxito de las nuevas tecnologías facilitando su desarrollo y obteniendo mejores resultados. En este sentido, se ha asistido en el entorno hospitalario al nacimiento y desarrollo de la Telefarmacia, entendida como la práctica a distancia de la farmacia mediante el uso de las nuevas tecnologías¹.

La Telefarmacia, como la Telemedicina, es una práctica demandada por un sector importante de profesionales y pacientes². Unos y otros no dudan de que esta nueva herramienta puede mantener, y aun mejorar, la calidad de los servicios, aumentando su eficiencia³. Es fácil asumir que los beneficios abarcan no solo áreas del rendimiento profesional, sino también aspectos del cuidado de los pacientes que impactan directamente en una mejor calidad de vida y que contribuyen globalmente a la humanización de la atención sanitaria. Desgraciadamente, hay pocos estudios en nuestro entorno que confirmen lo que intuitivamente se percibe⁴.

En este número de *Farmacia Hospitalaria*, dos artículos abordan desde diferentes perspectivas la Telefarmacia en nuestro país^{5,6}. Tortajada-Goitia *et al.* presentan y discuten los resultados de una encuesta llevada a cabo entre los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)⁵. La encuesta tenía por objeto analizar la situación de la implantación y desarrollo de la Telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia de la COVID-19. Entre los muchos resultados que se obtienen queremos destacar dos datos relativos a la implantación de la Telefarmacia que han llamado especialmente nuestra atención. Antes del inicio de la crisis sanitaria, sólo el 17% de los servicios de farmacia hospitalaria realizaban actividades de atención farmacéutica no presencial con Telefarmacia que incluyeran envío de medicación. Llama la atención el escaso número de servicios que disponían de esta modalidad de dispensación en nuestro país, a pesar de los beneficios percibidos y de la extensión y regulación de la misma en otros países^{7,10}. En sentido positivo, debe destacarse que durante la crisis sanitaria causada por la COVID-19, más del 80% de los pacientes externos de los hospitales participantes recibieron medicación con sistemas de Telefarmacia, lo que pone de relieve la enorme capacidad de improvisación y adaptación de nuestros servicios de farmacia hospitalaria en respuesta a la demanda.

La encuesta ha sido una excelente iniciativa, aunque está limitada por la proporción relativamente escasa de hospitales que respondieron. Muestra que los servicios de farmacia están preparados para poder implantar esta tecnología, y que no existe por tanto razón para que no se continúe su desarrollo más allá de la pandemia. Es cierto que hay áreas importantes sobre las que se debe recabar conocimiento y que serán útiles para tomar decisiones. A pesar de que la implantación bajo la presión de la crisis ha sido exitosa, desconocemos las dificultades con que los servicios se han enfrentado, el proceso de adaptación que se hace preciso para llevarlo a cabo y la viabilidad de mantener la prestación a medio y largo plazo. Sería muy útil conocer el impacto de la Telefarmacia en la adherencia al tratamiento, y el grado de satisfacción percibida por los pacientes, mediante la medición de resultados referidos por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés) u otra herramienta, que diera mayor justificación a la necesidad de su implantación. Otros aspectos técnicos como los criterios de inclusión de pacientes en un programa de dispensación a distancia o el marco legal que debe regirlo también tienen que abordarse para extender la Telefarmacia al mayor número de hospitales y pacientes posible.

En consonancia con los tiempos y con la demanda de profesionales, la SEFH ha elaborado un oportuno Documento de Posicionamiento sobre Telefarmacia⁶. En él, la Sociedad se manifiesta a favor de esta herramienta como necesaria para proporcionar una atención farmacéutica especializada en los tiempos de las TIC, con el objetivo de mejorar los resultados en salud, sin menoscabo en la seguridad de los pacientes. Se trata de un excelente trabajo en el que se abordan y analizan aspectos esenciales para la implantación y desarrollo de la Telefarmacia. Aunque algunos capítulos pueden ser desarrollados en mayor extensión, los especialistas encontrarán en él respuestas a nivel de detalle para muchas de las preguntas que pueden surgir en relación con este importante tema.



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.

Tenemos una gran parte del camino hecho. Hemos conocido que los servicios de farmacia hospitalaria tienen capacidad para aplicar la Telefarmacia a la asistencia de los pacientes externos, ya que la han desarrollado con éxito durante la pandemia de COVID-19. La SEFH se ha encargado de elaborar el marco y también el contenido para poner en marcha y desa-

rollar la Telefarmacia en los hospitales españoles, urgiendo a todos los actores que se pueden implicar en su implantación. No se justificaría volver a ese exiguo porcentaje de hospitales cuyos servicios tenían implantada la herramienta. Los profesionales y, sobre todo, los pacientes esperamos su implantación global.

Bibliografía

- Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, *et al.* ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):236-41.
- Angaran DM. Telemedicine and Telepharmacy: Current Status and Future Implications. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(14):1405-26.
- Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(8):707-17.
- Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés A. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50.
- Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp.* 2020. DOI: 10.7399/fh.11527
- Morillo Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte Boquet E, Morell Baladrón A, Barreda Hernández D, Manuel Rey Piñeiro X, *et al.* Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020. DOI: 10.7399/fh.11515
- World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [monografía en Internet]. Ginebra (Suiza): 2010 [consultado 29/06/2020]. Disponible en: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
- European Patients Forum. Carta sobre el Empoderamiento de los Pacientes [página web]. Luxemburgo: 2020 [consultado 29/06/2020]. Disponible en https://www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/charter_es-final.pdf
- US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The New Frontier of Patient Care and Professional Practice [monografía en internet]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [consultado 09/06/2020]. Disponible en: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
- Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy Guidelines [monografía en internet]. Ottawa (Canadá): 2017 [consultado 29/06/2020]. Disponible en: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Telepharmacy. Ready for its global implementation?**Telefarmacia. ¿Listos para su implantación global?**

Santiago Moreno, Francesca Gioia

Infectious Diseases Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Universidad de Alcalá de Henares (Madrid). Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid. Spain.

Author of correspondenceSantiago Moreno
Servicio de Enfermedades Infecciosas
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, Km 9,100
28034 Madrid, Spain.Email:
smguillen@salud.madrid.orgReceived 30 June 2020;
Accepted 5 July 2020.

DOI: 10.7399/fh.11536

How to cite this paperMoreno S, Gioia F. Telepharmacy. Ready for its global implementation? *Farm Hosp.* 2020;44(4):125-6.

Information and communication technologies (ICT's) have progressively been introduced into multiple areas of our daily lives. In the professional arena, activities that traditionally required the physical presence of practitioners have benefited from the advent of the new technologies, enjoying a more widespread dissemination and achieving better results. The hospital setting has naturally not been immune to this trend, which has manifested itself in the inception and development of telepharmacy, understood as the administration of pharmaceutical care at a distance through the use of new technologies¹.

Like telemedicine, telepharmacy is a highly-demanded tool by health-care providers and patients alike². Both are convinced that telepharmacy can maintain—and even improve—current standards of care, increasing the efficiency of the services provided³. The benefits of telepharmacy are not limited to enhancing the practitioners' professional performance but also extend to higher standards of patient care, which make a direct contribution to improving their quality of life and humanizing healthcare as a whole. Unfortunately, few studies have been carried out to confirm these intuitive assumptions⁴.

Two articles in this edition of *Farmacia Hospitalaria* discuss the situation of telepharmacy in Spain, and they do so from different points of view^{5,6}. Tortajada-Goitia *et al.* present and discuss the results of a survey conducted among the members of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH)⁵. The survey was aimed at analyzing the implementation and development of telepharmacy services addressed to outpatients by Spanish hospital pharmacies during the COVID-19 pandemic. Among the many findings of this study, we would like to emphasize the data on degree of adoption of telepharmacy, which particularly caught our attention. Before the onset of the health crisis, only 17% of hospital pharmacy departments offered telepharmacy programs that included the delivery of medication. This comes across as a strikingly low figure considering the many perceived benefits associated with telepharmacy and the widespread use and highly-developed regulation of the service in other countries^{1,7,10}. On a more positive note, it must be said that during the COVID-19 crisis, over 80% of outpatients in the hospitals participating in the study received their medication through telepharmacy, which attests to the extraordinary ingenuity and resilience of our hospital pharmacy departments.

Although the survey was a fantastic initiative, the results obtained from it must be taken with caution as only a small proportion of the hospitals invited sent back a response. All the same, the study shows that Spanish hospi-

tal pharmacies appear to be prepared to embrace telepharmacy, which means there is no reason why such programs should not continue their expansion beyond the COVID-19 pandemic. It is no less true, however, that there are still some important areas where light still needs to be shed in order to allow for more informed decisions. Although implementation of telepharmacy under the pressure imposed by the pandemic was successful, no data exist on the difficulties faced by hospital pharmacies, the nature of the adaptation process required for successful implementation, or the feasibility of maintaining the service in the medium and long term. It would be very useful to gauge the impact of telepharmacy on treatment adherence and patient satisfaction using patient reported outcomes (PRO) or some other measurement tool as a way of justifying implementation of the service. Other technical aspects such as the criteria used to include patients in a distance-dispensing program or the legal framework that should govern such a program must also be defined so as to extend telepharmacy to as many hospitals and patients as possible.

The second paper on the situation of telepharmacy in our country is SEFH's Position Statement on Telepharmacy⁶. In it, our Society declares itself in favor of telepharmacy as a way of providing specialized pharmaceutical care with full recourse to the currently available ICT's. The purpose is to improve health outcomes without compromising patient safety. This is an excellent piece of work that discusses and develops aspects that are essential to the implementation and development of telepharmacy. Although some of the chapters could have been developed more exhaustively, the document provides specialists with detailed answers to many of their questions on this important subject.

Much progress has been made in the area of telepharmacy. We have learnt that our hospital pharmacy departments are now in a position to apply telepharmacy to outpatient care as they successfully implemented



programs to that effect during the COVID-19 pandemic. In addition, SEFH has drawn up a framework for the implementation and development of telepharmacy programs in Spanish hospitals urging all relevant stakeholders to take an active part in the process. It would now make no sense

to go back to the above-stated meagre 17% of Spanish hospitals running telepharmacy programs before the health crisis. Practitioners and, above all, patients would like to see a gradual yet systematic implementation of telepharmacy services on a global scale.

Bibliography

1. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, *et al.* ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):236-41.
2. Angaran DM. Telemedicine and Telepharmacy: Current Status and Future Implications. *Am J Health Syst Pharm.* 1999;56(14):1405-26.
3. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(8):707-17.
4. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés A. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50.
5. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp.* 2020. DOI: 10.7399/fh.11527
6. Morillo Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte Boquet E, Morell Baladrón A, Barreda Hernández D, Manuel Rey Piñeiro X, *et al.* Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020. DOI: 10.7399/fh.11515
7. World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [internet monograph]. Ginebra (Suiza): 2010 [accessed 06/29/2020]. Available at: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
8. European Patients Forum. Charter on Patient Empowerment [website]. Luxemburgo: 2020 [accessed 06/29/2020]. Available at: https://www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/charter_es-final.pdf
9. US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The New Frontier of Patient Care and Professional Practice [internet monograph]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [accessed 06/29/2020]. Available at: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
10. Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy Guidelines [internet monograph]. Ottawa (Canada): 2017 [accessed 06/29/2020]. Available at: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT

Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study

Mercedes Gimeno-Gracia^{1,2}, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández³,
María de las Aguas Robustillo-Cortés⁴, Ramón Morillo-Verdugo⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. España. ²IIS Institute for Health Research Aragon, Zaragoza. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Getafe. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Mercedes Gimeno Gracia
Avda. San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza, España.

Correo electrónico:
mgimeno@salud.aragon.es

Recibido el 20 de noviembre de 2019;
aceptado el 3 de marzo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11367

Cómo citar este trabajo

Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT. Farm Hosp. 2020;44(4):127-34.

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de polifarmacia en personas que viven con VIH de al menos 65 años en tratamiento antirretroviral. Describir el tratamiento antirretroviral, determinar la prevalencia de comorbilidades, el tipo de medicación concomitante más frecuente, la adherencia, la complejidad farmacoterapéutica y las interacciones.

Método: Estudio observacional, transversal y multicéntrico en el que se incluyeron a personas que viven con VIH de al menos 65 años con tratamiento antirretroviral activo. Se recogieron variables demográficas, clínicas (carga viral, linfocitos CD4 y comorbilidades) y farmacoterapéuticas (tipo de tratamiento antirretroviral, regímenes con *single-tablet regimen*, polifarmacia —seis principios activos incluyendo tratamiento antirretroviral—, polifarmacia mayor —11 principios activos incluyendo tratamiento antirretroviral—). Se midió la adherencia al tratamiento antirretroviral con los registros de dispensación y con el *Simplified Medication Adherence Questionnaire*, y la adherencia al tratamiento concomitante mediante los registros de dispensación y el cuestionario Morisky-Green. Se calculó el índice de complejidad farmacoterapéutica a través del *Medication Regimen Complexity Index*. Se revisaron las interacciones con la base de datos de Liverpool y Lexicomp.

Resultados: Se incluyeron 74 pacientes (86,5% hombres) con una mediana de edad de 69 (66,7-72,0) años. La vía sexual fue la forma más frecuente de adquisición (67,6%). Presentaron indetectabilidad del virus el

Abstract

Objective: To determine the prevalence of polypharmacy in persons living with HIV of at least 65 years of age receiving antiretroviral treatment. A characterization of antiretroviral treatment, as well as a determination of the prevalence of comorbidities; of the most common types of concomitant medication; of adherence rates; of the pharmacotherapeutic complexity; and of drug-drug interactions were also among the goals of the study.

Method: This was a multi-center, cross-sectional observational study that included persons living with HIV aged 65 years or more who were on active antiretroviral treatment. Demographic, clinical (viral load, CD4 count and comorbidities) and pharmacotherapeutic (type of antiretroviral treatment: single tablet regimen, polypharmacy [six active ingredients or more] and major polypharmacy [11 active ingredients or more] variables were considered). Adherence to antiretroviral treatment was measured by dispensation records and the Simplified Medication Adherence Questionnaire, while adherence to concomitant medication was measured using dispensation records and the Morisky-Green questionnaire. The Medication Regimen Complexity Index was calculated. Drug-drug interactions were analyzed using the Liverpool and Lexicomp databases.

Results: Seventy-four patients (86.5% male) were included, with a median age of 69 years (66.7-72.0). The sexual route was the most common route of transmission of the disease (67.6%). The virus was undetectable in 89.2% of patients; the CD4 count was over 200/mL in 94.6% of the

PALABRAS CLAVE

Polifarmacia; VIH; Complejidad farmacoterapéutica; Edad.

KEYWORDS

Polypharmacy; HIV; Pharmacotherapeutic complexity; Age.



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.

89,2% de los pacientes y con una cifra de linfocitos CD4 de más de 200/ml el 94,6%. La mediana de comorbilidades fue de 3,5 (2,0-5,0): cardiovascular 52,7%, sistema nervioso central 50,0%, hepática 17,6% y enfermedad pulmonar crónica 8,1%. Recibieron triple terapia el 81,1% y *single-tablet regimen* el 48,6%. La mediana de fármacos concomitantes fue 5,0 (2,0-7,0), polifarmacia 71,6% y polifarmacia mayor 25,7%. Medicamentos antihipertensivos y del sistema cardiovascular fueron prescritos en un 56,8% de los pacientes, hipolipemiantes 50,0%, antiulcerosos 33,8% y psicofármacos 32,4%. La adherencia según registros de dispensación del tratamiento antirretroviral fue del 85,1% y de la medicación concomitante del 62,8%. La mediana del *Medication Regimen Complexity Index* del tratamiento completo fue 13,0 (8,0-17,6). Tenían al menos una interacción potencial el 55,4% y al menos una contraindicada el 12,2% de los pacientes.

Conclusiones: Las personas mayores que viven con VIH tienen una alta prevalencia de polifarmacia, complejidad farmacoterapéutica, baja adherencia al tratamiento e interacciones, por lo que la optimización farmacoterapéutica debe ser una prioridad en este tipo de pacientes.

Introducción

Actualmente, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se considera una enfermedad crónica gracias a la extraordinaria disminución de la mortalidad producida tras la introducción del tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad y la llegada posterior de nuevos fármacos más potentes y con mejores pautas posológicas. El aumento de la supervivencia ha llevado aparejado un envejecimiento de la población VIH¹. Para el año 2030 se estima que un 73% de los pacientes infectados por VIH tendrán más de 50 años².

Al igual que en la población general, el aumento en la edad lleva consigo la aparición de enfermedades concomitantes, incluso se ha visto que en las personas mayores que viven con VIH, estas comorbilidades aparecen a una edad más temprana que en la población general^{3,4}.

El análisis de poblaciones como la cohorte D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)⁵ indica una prevalencia de comorbilidades en el entorno del VIH de aproximadamente 33% de pacientes con hipertrigliceridemias, 22% hipercolesterolemia, 8% hipertensión arterial y 3% diabetes mellitus, entre otras comorbilidades⁶.

La aparición de patologías concomitantes lleva consigo el incremento en el uso de medicamentos. Diversos estudios muestran cómo a partir de los 50 años el número de medicamentos concomitantes se incrementa considerablemente^{7,8}. El aumento de la medicación concomitante podría incluso afectar a la adherencia al TAR, aspecto clave en el control de la patología⁹.

Diferentes estudios muestran cómo el envejecimiento puede alterar prácticamente todos los procesos farmacocinéticos del organismo, incluyendo la absorción, el metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad, la distribución, la unión a proteínas y la eliminación hepática y renal. Todas estas alteraciones contribuyen a aumentar el riesgo de problemas relacionados con la medicación¹⁰.

La polimedición en pacientes de edad avanzada es un problema de salud pública, dada la prevalencia de uso de múltiples fármacos, lo que habitualmente es conocido como polifarmacia, término que aunque no está uniformemente establecido en la bibliografía existente, se define como el uso de más de seis medicamentos de forma simultánea¹¹. Estudios como el de Maher *et al.*¹² muestran cómo la polifarmacia está asociada a resultados clínicos negativos, además de la aparición de reacciones adversas, interacciones, uso de fármacos inadecuados y empeoramiento o aparición de factores como malnutrición, empeoramiento funcional, caídas, fracturas y hospitalizaciones¹³⁻¹⁵.

Según el documento de consenso sobre edad avanzada e infección por VIH, se establece como edad de corte para definir edad avanzada en este grupo de población la edad de 50 años, ya que existe evidencia de envejecimiento precoz del sistema inmune por el VIH, y esta edad marca el comienzo del declinar en la respuesta inmunológica. Así, define a las personas con infección por el VIH (PVVIH) con edad igual o superior a 65 años como población muy envejecida¹¹.

A pesar de que se han realizado estudios sobre polifarmacia en PVVIH en España¹⁶, hasta la fecha no existen datos representativos del total de la población mayor española que vive con VIH.

sample. The median number of comorbidities was 3.5 (2.0-5.0), 52.7% of them being cardiovascular; 50.0% related to the central nervous system; 17.6% hepatic; and 8.1% consisting in chronic pulmonary disease. A total of 81.1% of patients received triple therapy and 48.6% single tablet regimen. The median number of concomitant drugs administered was 5.0 (2.0-7.0), polypharmacy was observed in 71.6% of cases and major polypharmacy in 25.7%. Antihypertensive and cardiovascular drugs were prescribed to 56.8% of patients, lipid-lowering drugs to 50.0%, antiulcer agents to 33.8% and psychoactive drugs to 32.4%. According to dispensation records, adherence to antiretroviral treatment was 85.1% and to concomitant medication 62.8%. The median Medication Regimen Complexity Index for the whole treatment was 13.0 (8.0-17.6). Potential drug-drug interactions were observed in 55.4% of patients and contraindicated interactions in 12.2%.

Conclusions: Elderly persons living with HIV exhibit a high prevalence of polypharmacy, pharmacotherapeutic complexity, poor adherence and drug-drug interactions. For that reason, pharmacotherapeutic optimization must be a priority in these patients.

El objetivo principal de este estudio es determinar la prevalencia de polifarmacia en PVVIH mayores en TAR y seguimiento farmacoterapéutico en las consultas externas de servicios de farmacia de los hospitales en España.

Otros objetivos son: determinar la prevalencia de comorbilidades; describir el tipo de TAR; describir la medicación concomitante más frecuentemente utilizada; la prevalencia de polifarmacia y polifarmacia mayor; analizar la adherencia asociada a la polifarmacia; analizar la complejidad farmacoterapéutica e identificar la prevalencia de interacciones en la población a estudio.

Métodos

Este trabajo es un subanálisis del proyecto POINT, que tiene como objetivo principal determinar la prevalencia de polifarmacia en PVVIH en TAR y seguimiento farmacoterapéutico en las consultas externas de farmacia de los hospitales de toda España. Se trata de un estudio observacional, transversal y multicéntrico. En el presente trabajo se incluyeron PVVIH con edad igual o superior a 65 años, con TAR activo y dispensación de TAR el día del corte transversal prefijado en febrero de 2017, en los servicios de farmacia de los hospitales participantes en el estudio. La Agencia Española del Medicamento clasificó al estudio POINT como "Estudio postautorización con otros diseños diferentes al de seguimiento prospectivo (EPA-OD)". Fue autorizado por el Comité Ético de Investigación de Sevilla Sur y lleva por título "Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH en España. Estudio POINT".

Los criterios de exclusión fueron pacientes ingresados el día del estudio, pacientes incluidos en ensayos clínicos y aquellos que no firmaran el consentimiento informado.

Se recogieron las siguientes variables: demográficas, sexo, edad. Variables clínicas, vía de adquisición de la infección por VIH, carga viral y linfocitos CD4 y comorbilidades (enfermedad hepática —virus de la hepatitis B y C—, enfermedad del sistema nervioso central, enfermedad cardiovascular o hipertensión y enfermedad pulmonar crónica —enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma—) en el momento del estudio. El patrón de comorbilidad se clasificó en: cardiometabólico, psicogeriatrico, mecánico-tiroideo o mixto, para ello se debía padecer al menos dos patologías del mismo. Variables farmacoterapéuticas, TAR, que se clasificó en régimen de triple terapia, biterapia, monoterapia u otras combinaciones. Además, se analizaron los regímenes de comprimido único (STR, del inglés *single-tablet regimen*); medicación concomitante prescrita, obtenida de la historia clínica y de la entrevista con el paciente. Se definió polifarmacia como "prescripción simultánea de seis principios activos incluyendo TAR" y polifarmacia mayor "como prescripción de 11 principios activos o más"¹¹. Se clasificó a los pacientes según el patrón de polifarmacia: cardiovascular, depresivo-ansioso, enfermedad pulmonar o mixto. Para ello era necesario tener prescritos tres fármacos del mismo patrón.

Se midió la adherencia al TAR y a la medicación concomitante mediante los registros de dispensación en los últimos seis meses y, adicionalmente, el cuestionario SMAQ para TAR y Morisky-Green para tratamiento concomitante. Se consideró paciente adherente si la tasa de posesión de la

medicación era mayor de 95% para el TAR (mayor de 90% concomitante) y el cuestionario específico positivo.

Se calculó la complejidad farmacoterapéutica a través del *Medication Regimen Complexity Index* (MRCI). Este índice, desarrollado por George *et al.*¹⁷, permite el cálculo de la complejidad de la medicación considerando los siguientes tres apartados: la forma farmacéutica, la posología y las instrucciones adicionales de administración.

Se contabilizó la complejidad total de la medicación prescrita en el momento de la recogida de datos y la realización de la entrevista para el estudio. También se analizó, desde un punto de vista cuantitativo y cualitativo, la complejidad de los distintos subapartados de los que se compone el MRCI.

Se analizaron las interacciones y contraindicaciones, para lo que se utilizó la base de datos de Liverpool (www.hiv-druginteractions.com) y Lexicomp.

Análisis estadístico

En primer lugar se realizó una depuración estadística de los datos, procediéndose después a su descripción. Las variables cuantitativas se resumen con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles P25 y P75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico IBM SPSS 20.0 para Windows.

Resultados

En el subanálisis se incluyeron 74 pacientes (86,5% hombres) del estudio POINT que se realizó en 81 hospitales, en los que estaban representadas todas las comunidades autónomas. De ellos, el 71,6% presentaban polifarmacia y un 25,6% polifarmacia mayor, siendo la mediana de fármacos concomitantes 5,0 (intervalo intercuartílico [IQR] 2-7).

Las características sociodemográficas y clínicas de la población a estudio se muestran en la tabla 1.

De los 50 PVVIH con patrón de comorbilidad, el 58,0% era cardiometabólico, el 12,0% psicogerátrico, el 6,0% mecánico-tiroideo y mixto un 24,0%.

Respecto a los regímenes de TAR, las combinaciones más prescritas fueron dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos/nucleótidos (ITIAN) en combinación con un inhibidor de la integrasa (INI) (39,2%), o un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (ITINN) (35,1%). El ITIAN, ITINN, inhibidor de la proteasa (IP) e INI más empleados fueron abacavir/lamivudina (75,4%), rilpivirina (46,9%), darunavir (92,9%) y dolutegravir (65,8%), respectivamente. Recibieron triple terapia el 81,1% de la población, biterapia un 10,8% y monoterapia un 4,1%, además de otras combinaciones diferentes un 4,1% de la población. Llevaron un régimen STR el 48,6%. En la tabla 2 se especifican los tipos de TAR.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las personas que viven con VIH

Variable	n = 74
Sexo (varón), n (%)	64 (86,5)
Edad: mediana (IQR)	69,0 (66,7-72,0)
Transmisión VIH, n (%)	
– Sexual	50 (67,6)
– Intravenosa	5 (6,8)
– Desconocida	19 (25,6)
CV indetectable, n (%)	66 (89,2)
Linfocitos CD4 > 200/ml, n (%)	70 (94,6)
Comorbilidades: mediana (IQR)	3,5 (2,0-5,0)
– Enfermedad hepática, n (%)	13 (17,6)
– Enfermedad SNC, n (%)	37 (50)
– Enfermedad CV o HT, n (%)	39 (52,7)
– Enfermedad pulmonar crónica, n (%)	6 (8,1)

CV: cardiovascular; HT: hipertensión; IQR: intervalo intercuartílico; SNC: sistema nervioso central; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Tratamiento antirretroviral

	Frecuencia (n = 74)	Porcentaje
ABC/3TC/DTG	20	27,0
FTC/TDF/RPV	7	9,5
ABC/3TC + RPV	6	8,1
ABC/3TC + NVP	5	6,8
FTC/TAF/ELV/COB	5	6,8
FTC/TDF/EFV	3	4,1
ABC/3TC + DRV/COB	2	2,7
ABC/3TC + EFV	2	2,7
ABC/3TC + RAL	2	2,7
DRV + RTV	2	2,7
FTC/TDF + NVP	2	2,7
RPV + DTG	2	2,7
Otros	16	21,6

3TC: lamivudina; ABC: abacavir; COB: cobicitat; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ELV: elvitegravir; FTC: emtricitabina; NVP: nevirapina; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirina; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamida; TDF: tenofovir disoproxil fumarato.

Un 56,8% de las PVVIH tenía medicamentos antihipertensivos y para el sistema cardiovascular (C1 a C9 de la Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química [ATC]), hipolipemiantes en un 50,0%, antiulcerosos en un 33,8%, psicofármacos (ansiolíticos y antidepresivos, N05, N06) en un 32,4%, antidiabéticos (A10) en un 29,7%, para enfermedades respiratorias crónicas (R03) un 10,8%, tratamiento antiepiléptico un 5,4% y antiparkinsoniano un 2,7%.

Se clasificó a las PVVIH según su patrón de polifarmacia, siendo cardiovascular en un 25,7% de los pacientes, un 5,4% depresivo-ansioso, un 5,4% respiratorio crónico, un 2,7% mixto y en un 60,8% no se encontró ningún patrón predominante.

El porcentaje de PVVIH adherentes al TAR calculado por los registros de dispensación fue del 85,1% y según el cuestionario SMAQ del 68,5%. El porcentaje de PVVIH adherentes a la medicación concomitante, calculado por registros de dispensación, fue del 62,8% y según el cuestionario Morisky-Green del 65,6%.

La mediana del índice de complejidad farmacoterapéutica del tratamiento completo (TAR y concomitante) fue de 13,0 (IQR 8,0-17,6), teniendo más peso el tratamiento concomitante, y sobre todo la posología del mismo (Figura 1).

Figura 1. Mediana del índice de complejidad farmacoterapéutica (calculado por MRCI).

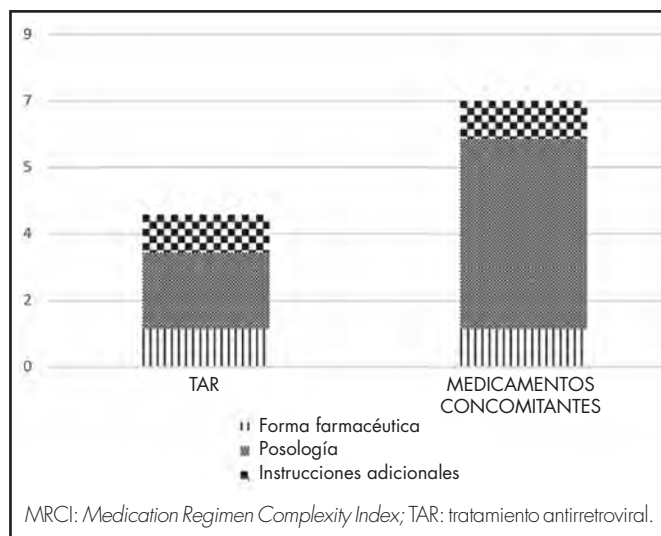


Tabla 3. Interacciones contraindicadas

Fármaco 1	Fármaco 2	Interacción
Buprenorfina	Tramadol	Buprenorfina es un agonista/antagonista de receptores opioides que disminuye el efecto del agonista opioide
Darunavir/ritonavir	Tamsulosina	Darunavir/ritonavir inhibidor metabolismo de tamsulosina (CYP3A4, CYP2D6)
Darunavir/ritonavir	Quetiapina	Darunavir/ritonavir inhibe metabolismo quetiapina (CYP3A4)
Diazepam	Olanzapina	Adición de efectos adversos y de efectos farmacológicos
Doxazosina	Tamsulosina/dutasterida	Duplicidad terapéutica
Ebastina	Tiotropio	Adición efectos anticolinérgicos
Elvitegravir/cobicistat	Tamsulosina	Elvitegravir/cobicistat inhibe el metabolismo de tamsulosina (CYP3A4, CYP2D6)
Ezetimiba	Gemfibrozilo	Aumento de eventos adversos (miopatía)
Formoterol	Olodaterol	Duplicidad terapéutica
Lormetazepam	Olanzapina	Adición de efectos adversos y de efectos farmacológicos
Rilpivirina	Omeprazol	Omeprazol inhibe la absorción de rilpivirina
Rosuvastatina	Gemfibrozilo	Aumento de eventos adversos (miopatía)
Solifenacina	Tiotropio	Adición efectos anticolinérgicos

En cuanto al estudio de las interacciones, el 55,4% de las PVVIH tenían al menos una interacción potencial y el 12,2% al menos una interacción contraindicada. El número total de interacciones detectadas fueron 110 (97 interacciones potenciales y 13 contraindicadas, Tabla 3), con una media por paciente de 2,6 (2,4). Las interacciones farmacodinámicas fueron las más frecuentes (71,8%) frente a las farmacodinámicas, siendo el metabolismo la principal vía de interacción (63,3%) seguida de la absorción (26,6%). Las interacciones entre medicamentos concomitantes y TAR fueron más frecuentes (76,6%) que entre medicamentos concomitantes.

El tipo de fármaco antirretroviral más involucrado en las interacciones fue el perteneciente a los ITINN seguido de los IP, 40,7% y 29,6%, respectivamente. Los medicamentos concomitantes más involucrados en presentar una interacción fueron las estatinas, antidiabéticos orales, fármacos urológicos y suplementos minerales, respectivamente, con un 22,7%, 9,1%, 7,3% y 6,4%.

Discusión

Los resultados de este estudio transversal mostraron una muy alta prevalencia de polifarmacia y de complejidad farmacoterapéutica en PVVIH mayores de 65 años en España con TAR.

El patrón de comorbilidad más frecuente en esta población a estudio fue el cardiometabólico, como ocurre en la cohorte GEPO, cohorte italiana de PVVIH de la misma edad, donde la dislipemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular son las comorbilidades más frecuentes¹⁸. Como consecuencia, el patrón de polifarmacia mayoritario fue el cardiovascular, como en otros trabajos⁷.

La mayor parte de la población del estudio estaba en TAR con triple terapia y el 48,6% con STR, algo que contrasta con el estudio de Guaraldi⁹, donde se asocia la estrategia de STR con una edad más joven y de mono y biterapia (LDR, *less drug regimen*) con una mayor edad. Efavirez/emtricitabina/tenofovir y rilpivirina/emtricitabina/tenofovir son los STR más utilizados en el estudio de Guaraldi, sin embargo, en esta subpoblación del estudio POINT la mayoría de STR fueron con abacavir/lamivudina/dolutegravir, quizá no disponible en el estudio de Guaraldi, motivo por el cual pueden diferir los resultados. Cabe destacar la baja prevalencia de LDR en nuestra población, cuando el uso de mono y biterapia es una de las estrategias preferentes en pacientes mayores, para disminuir la polifarmacia, posibles interacciones y sus consecuencias²⁰.

La polifarmacia de un 71,6% de las PVVIH y polifarmacia mayor de un 25,7%, son datos algo más elevados que estudios de las cohortes italiana²¹, canadiense²² o inglesa²³. Estas diferencias pueden ser debidas a la definición de polifarmacia empleada; sin embargo, en todos ellos la prevalencia es elevada.

La polifarmacia está asociada con una menor adherencia al TAR⁹. En la población a estudio, la adherencia al TAR según el registro de dispensaciones fue del 85,1%, pero según el cuestionario SMAQ del 68,5%; esta

disparidad se debe a que cada método tiene sus limitaciones y realizan una medición diferente de la adherencia. En cuanto a la adherencia de la medicación concomitante, fue menor que para el TAR. Con estos datos de adherencia al TAR, el 90,9% de los pacientes tenían carga viral indetectable, lo que nos hace reflexionar acerca del nivel de adherencia necesario para alcanzar la supresión viral, que podría ser menor del considerado hasta ahora y fármaco dependiente, como sugiere el estudio de Byrd²⁴.

Una mayor complejidad del tratamiento farmacoterapéutico se asocia con una mayor probabilidad de no adherencia, mayor riesgo de ingreso, menor adherencia al TAR, y aumenta tras un ingreso hospitalario²⁵⁻²⁷, por lo que su disminución produciría un claro beneficio en el paciente. En la población a estudio se podría disminuir el MRCI mejorando la posología de la medicación concomitante, ya que es lo que más aportó al índice de complejidad. Además, se ha publicado recientemente el valor de 11,25 como el umbral de índice de complejidad total de la farmacoterapia para predecir polifarmacia en PVVIH²⁸, valor que tendremos que tener presente para identificar a nuestros pacientes y mejorar su farmacoterapia.

En cuanto a las interacciones, se describe cómo la polifarmacia está asociada a una mayor probabilidad de tener una interacción²⁹, y esto sucedió en nuestra población, donde el 12,2% de las PVVIH tenían al menos una interacción contraindicada, casi el doble que en el trabajo de Bastida²⁹, estudio unicéntrico, pero similar al de Greene³⁰.

La principal limitación de este estudio fue su diseño transversal, adecuado para cuantificar la polifarmacia, pero no para identificar factores predictivos, ya que el diseño del estudio no permite esa aseveración estadística. El tamaño muestral no fue elevado debido a las características del estudio y existió una limitación en los métodos de medida de la adherencia, que a pesar de ser combinados (cuestionario más registro de dispensaciones) carecen de exactitud. Las fortalezas principales fueron su carácter multicéntrico y la representación de todas las comunidades autónomas españolas.

Las futuras líneas de investigación podrían ir dirigidas a conseguir disminuir la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica en este tipo de pacientes. Recientemente se ha publicado una guía de desprescripción farmacológica de la terapia no antirretroviral en pacientes con infección por VIH³¹, que nos puede ayudar para desarrollar programas específicos para estos pacientes.

En conclusión, este estudio muestra cómo las PVVIH mayores tienen una alta prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica, baja adherencia al tratamiento concomitante y alta probabilidad de tener interacciones. Estos resultados nos permitirán elaborar estrategias de intervención y optimización farmacoterapéutica en este tipo de población.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por una subvención de investigación del Programa de Estudios Iniciados por Investigador de Merck Sharp & Dohme Corp, con el código MISP#54901.

Conflicto de intereses

Dra Gimeno-Gracia ha recibido una beca internacional de investigación de MSD durante el estudio, y ha recibido honorarios de ViiV, Janssen, Gilead no relacionados con el estudio.

Dr. Sánchez-Rubio ha recibido una beca internacional de investigación de MSD durante el estudio, y ha recibido honorarios de ViiV, Gilead, MSD no relacionados con el estudio.

Dra. Robustillo-Cortés ha recibido una beca internacional de investigación de MSD durante el estudio, y ha recibido honorarios de ViiV no relacionados con el estudio.

Bibliografía

1. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, *et al.*; Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017;31:427-36. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001335
2. Smith M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, *et al.*; ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120-6. DOI: 10.1093/cid/cir627
4. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, *et al.*; AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
5. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7
6. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63. DOI: 10.2147/CIA.S37738
7. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, *et al.*; Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2107-11. DOI: 10.1093/jac/dkr248
8. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, *et al.*; HOPS Investigators. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1302-10. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6
9. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo Verdugo R. Concurrent use of comedication reduces adherence in antiretroviral therapy among HIV patients. *J Manag Care Pharm*. 2014;20:844-50. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.8.844
10. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
11. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Documento consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (noviembre 2015) [consultado 11/2019]. Disponible en: <https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
12. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660
13. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, *et al.* Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1349-54. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52367.x
14. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, *et al.*; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-58. DOI: 10.1001/jama.293.11.1348
15. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV positive patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1429-39. DOI: 10.1177/1060028013504075
16. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, *et al.* Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2019;20 Ago. DOI: 10.1093/cid/ciz811
17. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2014;38:1369-76. DOI:10.1345/aph.1D479
18. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, *et al.* Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPP0 cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2879-86. DOI: 10.1093/jac/dkx169
19. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, *et al.* Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:511-4. DOI: 10.1093/jac/dkw437
20. Guaraldi G, Marcotullio S, Maserati R, Gargiulo M, Milic J, Franconi I, *et al.* The management of geriatric and frail HIV patients. A 2017 update from the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *J Frailty Aging*. 2019;8:10-6. DOI: 10.14283/jfa.2018.42
21. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Celesia BM, Carli F, *et al.* The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional of people aged 65-74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18:99. DOI: 10.1186/s12877-018-0789-0
22. Krentz HB, Gill MJ. The impact of non-antiretroviral polypharmacy on the continuity of antiretroviral therapy (ART) among HIV patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2016;30:1-17. DOI: 10.1089/apc.2015.0199
23. Halloran MO, Boyle C, Kehoe E, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, *et al.* Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther*. 2019;24:193-201. DOI: 10.3851/IMP3293
24. Byrd KK, Hou JG, Hazen R, Kirkham H, Suzuki S, Clay PG, *et al.*; Patient-Centered HIV Care Model Team. Antiretroviral adherence level necessary for HIV viral suppression using real-world data. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2019;18:245-51. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002142
25. Wimmer BC, Cross AJ, Jakanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
26. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés M, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the medication regimen complexity index as an associated factor of nonadherence to antiretroviral treatment in HIV positive patients. *Ann Pharmacother*. 2018;52:862-7. DOI: 10.1177/1060028018766908
27. Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp*. 2017;41:518-26. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10751
28. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, AbdelKader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32:458-64.
29. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, *et al.* Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp*. 2017;41:618-24. DOI: 10.7399/fh.10890
30. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:447-53. DOI: 10.1111/jgs.12695
31. Grupo de estudio del sida (GeSIDA). Desprescripción farmacológica de la terapia no antiretroviral en pacientes con infección por VIH. Noviembre 2018 [consultado 11/2019]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/09/gesida_desprescripcion_farmacologica_de_la_terapia_no_antiretroviral_en_pacientes_con_infeccion_por_VIH.pdf

Centros participantes del estudio

Regiones	Hospital	Investigador principal	Investigadores colaboradores
Andalucía	Hospital de Valme	Ramón Morillo Verdugo	
	Hospital Puerta del Mar	María José Huertas Fernández	
	Hospital Puerto Real	Esmeralda Ríos Sánchez	
	Hospital Jerez	Pilar Gómez Germa	
	Hospital Algeciras	José Carlos Roldán Morales	Joaquín Alberto Villa Rubio/ Emilio Campos Dávila
	Hospital Virgen Macarena	Sara Santana Martínez	Santiago Sandoval Fernández del Castillo
	Hospital Virgen del Rocío	María Soriano Martínez	
	Hospital Virgen de la Victoria	Isabel Moya Carmona	
	Hospital Virgen de las Nieves	Carlos García Collado	
	Hospital Torrecárdenas	Emilio Molina Cuadrado	
	Hospital Costa del Sol	Miriam Nieto Guindo	Efrén Márquez Fernández
	Hospital Regional de Málaga	Aránzazu Linares Alarcón	Araceli Henares López
	Hospital de Antequera	Sergio Fernández Espínola	
	Hospital San Juan de Úbeda	Amparo Moreno Villar	
AGS Málaga Este-Axarquía	Alberto Domínguez Recio		
Andorra	Hospital Ntra. Sra. Meritxell	Esperanza Gil Mañez	
Aragón	Hospital Clínico Lozano Blesa	Mercedes Gimeno Gracia	
	Hospital Miguel Servet	Herminia Navarro Aznárez	Natalia de la Llama Celis
Asturias	Hospital de San Agustín	Leticia Gómez de Segura Iriarte	
	Hospital Central de Asturias	María Carmen Rosado	Eva Lázaro López/ Alba Martínez Torrón
Baleares	Hospital Son Llatzer	Joaquín Ignacio Serrano López de las Hazas	Francesc Company Bezares
Canarias	Hospital Universitario de Canarias	Gloria Julia Nazco Casariego	Nora Yurrebaso Eguilior/ Miriam Pérez Campos
Cantabria	Hospital Marqués de Valdecilla	Aitziber Illaro Uranga	
Castilla y León	Hospital General de Segovia	Laura Marín Ventura	
	Hospital Salamanca	María Paz Valverde Merino	
	Complejo Hospitalario de León	Luis Ortega Valín	
	Hospital Río Hortega	Jesús María Prada Lobato	
	Hospital Clínico de Valladolid	Encarnación Abad Lecha	
Castilla-La Mancha	C. Hospitalario de Toledo	José M. Martínez Sesmero	
	Hospital de Guadalajara	Alicia Lázaro López	Lorena Ruiz González
	H. General de Tomelloso	Piedad López Sánchez	

Regiones	Hospital	Investigador principal	Investigadores colaboradores
Cataluña	Hospital de Tortosa	Marta Juan Aguilar	
	Hospital Dos de Maig	Anna Murgadella i Sancho	
	Corporació de Salut del Maresme i la Selva (CSMS)	M ^a Àngels Parada	Dolors Ruiz/Eva Martínez/ Julia González
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Montserrat Masip Torne	
	Hospital de Sabadell	Anna Estefanell Tejero	Gemma Puig/Marta Navarro Montserrat Sala
	Hospital de Mataró	Azhara Sánchez Ulayar	
	Hospital de Igualada	Alexandra Retamero Delgado	
	H. Germans Trias i Pujol	Glòria Cardona Peitx	
	Hospital Moises Broggi	Laura Losa López	
	Hospital de Bellvitge	Dolores Comas Sugrañes	
	Hospital de Sant Celoni	Olga Curiel García	
	Hospital del Mar	Sonia Luque Pardo	
Hospital Clinic de Barcelona	Maite Martin Conde		
Comunidad Valenciana	Hospital General de Elche	Rosa Antón Torres	Francisco J. Rodríguez Lucena/ Leticia Soriano Irigaray
	Hospital Doctor Peset	Marta Hermegildo Caudevilla	
	Hospital General de Alicante	Pepa Polache Vengud	Sandra Bernabéu Castella/ Seira Climent Ballester
	Hospital General de Valencia	Pilar Ortega García	Álvaro Rodríguez Gómez/ Virginia Merino Martín
	Hospital La Fe	Emilio Monte Boquet	M. Jesús Cuellar Monreal/ Pablo Pérez Huertas/ M ^a Vicenta Tarazona Casany/ Hugo Ribes Artero
Extremadura	H. Vega Baja de Orihuela	Carlos Devesa Garcia	Elena Arroyo Domingo/ Rodrigo Bonilla Peñarubia/ Pedro García Salom
	C. Hospitalario de Cáceres	Luis Carlos Fernández Lison	Lara Martín Rizo
Galicia	C. Hospitalario Infanta Cristina	Raquel Medina Comas	
	C. Hospitalario de Vigo	María Ángeles Cendón Otero	
	C. Hospitalario A Coruña	Purificación Cid Silva	
La Rioja	Hospital Lucus Augusti	Inmaculada López Rodríguez	Natalia Pérez Rodríguez/ Yueth Michelle Tajés González
	Hospital Arquitecto Marcide	Antonia Casas Martínez	
Madrid	Hospital San Pedro	Carmen Obaldia Alaña	
	Hospital de Fuenlabrada	Ana Ontañón Nasarre	
	Hospital Gregorio Marañón	Carmen Rodríguez González	
	Hospital Infanta Sofía	Cristina García Yubero	
	Hospital Clínico San Carlos	Alejandro Santiago Pérez	
	Hospital de Getafe	Javier Sánchez-Rubio Ferrández	
	Hospital de Sureste	Cristina Capilla Montes	
	Hospital Ramón y Cajal	Miguel Ángel Rodríguez Sagrado	
	Hospital de La Paz	Inmaculada Jiménez Náchter	
	Hospital Príncipe de Asturias	María Fernández-Pacheco	Alberto Lebrero García
	Hospital Infanta Elena	Elena López Aspiroz	
	Fundación Jiménez Díaz	M ^a Ángeles Arias Moya	
Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"	Pilar Prats Oliván		

Regiones	Hospital	Investigador principal	Investigadores colaboradores
Murcia	Hospital Rafael Méndez	Miguel Ángel Domingo Ruiz	Celia M. González Ponce
	Hospital Morales Meseguer	Joaquín Plaza Anioarte	Moisés Pascual Barriga
	Hospital Reina Sofía	María García Coronel	Mayte Gil Candel
	Hospital Santa Lucía	María Sergia García Simón	Javier Velasco Costa
	Hospital Los Arcos del Mar Menor	María del Mar Soler Soler	
	Hospital Virgen de la Arrixaca	Laura Menéndez Naranjo	M ^o José Sánchez Garre
Navarra	Complejo Hospitalario de Navarra	Amaya Arrondo Velasco	
País Vasco	Hospital de Galdakao	Oihana Mora Atorrasagasti	Ana Iglesias Lambarri
	H. U. A. Txagorritxu	Ana C. Mínguez Cabeza	
	Hospital San Eloy	Carmen Floristan Imizcoz	
	Hospital de Cruces	Javier Casas Arrate	
	Hospital Araba-Santiago	Olatz Urbina Bengoa	



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study

Prevalencia de polifarmacia y complejidad farmacoterapéutica en personas mayores con VIH en España. Estudio POINT

Mercedes Gimeno-Gracia^{1,2}, Javier Sánchez-Rubio-Ferrández³,
María de las Aguas Robustillo-Cortés⁴, Ramón Morillo-Verdugo⁴

¹Department of Pharmacy, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza. Spain. ²IIS Institute for Health Research Aragon, Zaragoza. Spain. ³Department of Pharmacy, Hospital Universitario de Getafe, Getafe. Spain. ⁴Department of Pharmacy, Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, Sevilla. Spain.

Author of correspondence

Mercedes Gimeno Gracia
Avda. San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza, Spain.

Email:
mgimenogr@salud.aragon.es

Received 20 November 2019;
Accepted 3 March 2020.
DOI: 10.7399/fh.11367

How to cite this paper

Gimeno-Gracia M, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Robustillo-Cortés MA, Morillo-Verdugo R. Prevalence of polypharmacy and pharmacotherapy complexity in elderly people living with HIV in Spain. POINT study. Farm Hosp. 2020;44(4):127-34.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of polypharmacy in persons living with HIV of at least 65 years of age receiving antiretroviral treatment. A characterization of antiretroviral treatment, as well as a determination of the prevalence of comorbidities; of the most common types of concomitant medication; of adherence rates; of the pharmacotherapeutic complexity; and of drug-drug interactions were also among the goals of the study.

Method: This was a multi-center, cross-sectional observational study that included persons living with HIV aged 65 years or more who were on active antiretroviral treatment. Demographic, clinical (viral load, CD4 count and comorbidities) and pharmacotherapeutic (type of antiretroviral treatment: single tablet regimen, polypharmacy [six active ingredients or more] and major polypharmacy [11 active ingredients or more] variables were considered). Adherence to antiretroviral treatment was measured by dispensation records and the Simplified Medication Adherence Questionnaire, while adherence to concomitant medication was measured using dispensation records and the Morisky-Green questionnaire. The Medication Regimen Complexity Index was calculated. Drug-drug interactions were analyzed using the Liverpool and Lexicomp databases.

Results: Seventy-four patients (86.5% male) were included, with a median age of 69 years (66.7-72.0). The sexual route was the most common route of transmission of the disease (67.6%). The virus was undetectable in 89.2% of patients; the CD4 count was over 200/mL in 94.6% of the

Resumen

Objetivo: Determinar la prevalencia de polifarmacia en personas que viven con VIH de al menos 65 años en tratamiento antirretroviral. Describir el tratamiento antirretroviral, determinar la prevalencia de comorbilidades, el tipo de medicación concomitante más frecuente, la adherencia, la complejidad farmacoterapéutica y las interacciones.

Método: Estudio observacional, transversal y multicéntrico en el que se incluyeron a personas que viven con VIH de al menos 65 años con tratamiento antirretroviral activo. Se recogieron variables demográficas, clínicas (carga viral, linfocitos CD4 y comorbilidades) y farmacoterapéuticas (tipo de tratamiento antirretroviral, regímenes con *single-tablet regimen*, polifarmacia —seis principios activos incluyendo tratamiento antirretroviral—, polifarmacia mayor —11 principios activos incluyendo tratamiento antirretroviral—). Se midió la adherencia al tratamiento antirretroviral con los registros de dispensación y con el *Simplified Medication Adherence Questionnaire*, y la adherencia al tratamiento concomitante mediante los registros de dispensación y el cuestionario Morisky-Green. Se calculó el índice de complejidad farmacoterapéutica a través del *Medication Regimen Complexity Index*. Se revisaron las interacciones con la base de datos de Liverpool y Lexicomp.

Resultados: Se incluyeron 74 pacientes (86,5% hombres) con una mediana de edad de 69 (66,7-72,0) años. La vía sexual fue la forma más frecuente de adquisición (67,6%). Presentaron indetectabilidad del virus el

KEYWORDS

Polypharmacy; HIV; Pharmacotherapeutic complexity; Age.

PALABRAS CLAVE

Polifarmacia; VIH; Complejidad farmacoterapéutica; Edad.



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.

sample. The median number of comorbidities was 3.5 (2.0-5.0), 52.7% of them being cardiovascular; 50.0% related to the central nervous system; 17.6% hepatic; and 8.1% consisting in chronic pulmonary disease. A total of 81.1% of patients received triple therapy and 48.6% single tablet regimen. The median number of concomitant drugs administered was 5.0 (2.0-7.0), polypharmacy was observed in 71.6% of cases and major polypharmacy in 25.7%. Antihypertensive and cardiovascular drugs were prescribed to 56.8% of patients, lipid-lowering drugs to 50.0%, antiulcer agents to 33.8% and psychoactive drugs to 32.4%. According to dispensation records, adherence to antiretroviral treatment was 85.1% and to concomitant medication 62.8%. The median Medication Regimen Complexity Index for the whole treatment was 13.0 (8.0-17.6). Potential drug-drug interactions were observed in 55.4% of patients and contraindicated interactions in 12.2%.

Conclusions: Elderly persons living with HIV exhibit a high prevalence of polypharmacy, pharmacotherapeutic complexity, poor adherence and drug-drug interactions. For that reason, pharmacotherapeutic optimization must be a priority in these patients.

Introduction

HIV infection is currently regarded as a chronic disease thanks to the extraordinary reduction in mortality achieved following the introduction of highly active antiretroviral treatment (ART) and the subsequent advent of more powerful and easy-to-manage therapeutic regimens. Increased survival has resulted in increasing numbers of patients reaching old age¹. Estimations suggest that, by 2030, 73% of HIV patients will be over 50 years of age².

Similarly to the general population, ageing in HIV patients leads to the development of concomitant conditions. These comorbidities have been shown to appear earlier in patients living with HIV than in the general population^{3,4}.

An analysis of the DAD cohort (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs)⁵ demonstrated a prevalence of 33% of hyperglyceridemia, 22% of hypercholesterolemia, 8% of hypertension and 3% of diabetes mellitus, among other comorbidities⁶.

The development of concomitant conditions is associated to an increased use of drugs. Several studies have shown that the number of concomitant medications increases significantly after the age of 50^{7,8}. This increase could have a negative effect on the patients' adherence to ART, which is a key factor in controlling the disease⁹.

Different studies have shown that aging is capable of altering virtually all pharmacokinetic processes occurring in the human body, including absorption, first-pass metabolism, bioavailability, distribution, protein binding and hepatic and renal clearance. These alterations play a role in increasing the risk of developing medication-related problems¹⁰.

Polypharmacy, which has been defined as the concurrent use of six or more medications¹¹, has become a significant public health problem, particularly in elderly care. Maher *et al.*¹² showed that polypharmacy is associated to negative clinical results and the development of adverse reactions, occurrence of drug-to-drug interactions, use of inappropriate drugs, appearance of malnutrition, worsening of function, falls, fractures and hospital admissions^{13,15}.

The Consensus Paper on Old Age and HIV Infection sets at age 50 the cut off point for defining old age in this population. Indeed, there is evidence that HIV causes premature ageing of the immune system and the first signs of impairment of the immune response become apparent at that age. Moreover, the Consensus Paper defines HIV patients aged 65 or over as very elderly¹¹.

Although a few polypharmacy studies on PLWH (people living with HIV) have been performed in Spain¹⁶, no representative data are as yet available on elderly persons living with HIV.

The main goal of this study is to determine the prevalence of polypharmacy in elderly PLWH subjected to ART and pharmacotherapeutic monitoring in outpatient pharmacy clinics in Spanish hospitals. Specifically we set about determining the prevalence of comorbidities; describing the different types of ART administered; defining the most commonly used concomitant medication; calculating the prevalence of polypharmacy and major polypharmacy; analyzing the adherence associated to polypharmacy; studying pharmacotherapeutic complexities; and identifying the prevalence of drug-to-drug interactions in the population under study.

89,2% de los pacientes y con una cifra de linfocitos CD4 de más de 200/ml el 94,6%. La mediana de comorbilidades fue de 3,5 (2,0-5,0): cardiovascular 52,7%, sistema nervioso central 50,0%, hepática 17,6% y enfermedad pulmonar crónica 8,1%. Recibieron triple terapia el 81,1% y *single-tablet-regimen* el 48,6%. La mediana de fármacos concomitantes fue 5,0 (2,0-7,0), polifarmacia 71,6% y polifarmacia mayor 25,7%. Medicamentos antihipertensivos y del sistema cardiovascular fueron prescritos en un 56,8% de los pacientes, hipolipemiantes 50,0%, antiulcerosos 33,8% y psicofármacos 32,4%. La adherencia según registros de dispensación del tratamiento antirretroviral fue del 85,1% y de la medicación concomitante del 62,8%. La mediana del *Medication Regimen Complexity Index* del tratamiento completo fue 13,0 (8,0-17,6). Tenían al menos una interacción potencial el 55,4% y al menos una contraindicada el 12,2% de los pacientes.

Conclusiones: Las personas mayores que viven con VIH tienen una alta prevalencia de polifarmacia, complejidad farmacoterapéutica, baja adherencia al tratamiento e interacciones, por lo que la optimización farmacoterapéutica debe ser una prioridad en este tipo de pacientes.

Methods

This paper consists in a sub-analysis of the POINT project, whose main purpose was to determine the prevalence of polypharmacy in PLWH receiving ART and subjected to pharmacotherapeutic monitoring at outpatient pharmacy clinics in Spanish hospitals. It is a multi-center cross-sectional observational study that included PLWH aged 65 years and over who were on active ART and were dispensed their antiretroviral medication by the pharmacy department of the participating hospitals on the day on which the cross-sectional sample was drawn (February 2017). The Spanish Drug Agency classified the POINT study as a "post-authorization study using designs other than prospective follow-up". POINT was authorized by the Ethics Committee of the Sevilla Sur Health District. Its full title was *Prevalencia, factores asociados y complejidad farmacoterapéutica de la polifarmacia en pacientes VIH en España* (Prevalence, prevalence-related factors and pharmacotherapeutic prevalence of polypharmacy in HIV patients in Spain).

Exclusion criteria were as follows: patients admitted on the day the study was carried out, patients included in clinical trials and those failing to sign the informed consent form.

The demographic variables analyzed were sex and age. Clinical variables included route of acquisition of the HIV infection, viral load and CD4 count, and comorbidities (liver disease [HBV, HCV], central nervous system disease, cardiovascular disease or hypertension, and chronic pulmonary disease [COPD or asthma]) at the time of the study. Comorbidity patterns were classified into cardio-metabolic, psycho-geriatric, mechanico-thyroid or combined, which required for at least two conditions to be present. Other variables analyzed included pharmacotherapeutic variables, type of ART administered (triple-therapy, dual-therapy or other combinations), types of STR (single-tablet-regimen) treatment, and concomitant medication prescribed (obtained from the patients' clinical record and clinical interview). Polypharmacy was defined as the simultaneous prescription of six active ingredients, including those used for ART. Major polypharmacy was defined as the concomitant use of 11 active ingredients or more¹¹. Patients were classified according to their polypharmacy pattern: cardiovascular, depressive-anxious, pulmonary disease, or combined. To fall into one of those categories, patients had to have been prescribed at least three drugs belonging to the same category.

Adherence to ART and to concomitant medication was measured using the dispensation records of the last six months. The SMAQ and Morisky-Green questionnaires were also used, the former for ART and the latter for the concomitant medication. Patients were considered adherent if the possession rate for the relevant medication was over 95% for ART and over 90% for the concomitant medication. The respective questionnaire had to yield a positive result.

Pharmacotherapeutic complexity was calculated using the MRCI (*Medication Regimen Complexity index*) index, proposed by George *et al.*¹⁷.

This index allows calculation of medication complexity, considering the following three criteria: dosage form, frequency of dosing and additional administration instructions.

The overall complexity of the medication prescribed was recorded during the data collection process and during the interview leading to the study. In addition, a quantitative and qualitative analysis was made of the complexity of the different subsections making up the MRCI index.

Drug-to-drug interactions, including contraindicated interactions, were evaluated using the Liverpool HIV Pharmacology Group website (www.hiv-druginteractions.com) and the Lexicomp database.

Statistical analysis

At first, a statistical refinement of the data was performed. The resulting data were then individually processed. Quantitative variables were expressed either as means (standard deviation), or through medians and percentiles (P25 and P75) in the case of asymmetrical distributions. Qualitative variables were expressed by frequencies and percentages.

Data were analyzed using the IBM SPSS 20.0 software package for Windows.

Results

Eighty-one hospitals from all 17 Spanish regions participated in the study. In total, 74 PLVH were recruited (86.5% were male), of whom 71.6% were on polypharmacy and 25.6% on major polypharmacy. The median of concomitant drugs prescribed stood at 5.0 (interquartile range [IQR] 2-7).

Table 1 shows the socio-demographic and clinical characteristics of patients in the study.

Fifty PLVH had a comorbidity pattern; in 58.0% it was cardio-metabolic, in 12.0% psycho-geriatric, in 6.0% mechanico-thyroid, and in 24.0% combined.

As regards ART regimens, the most frequently prescribed combinations were: two nucleoside/nucleotide-analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI's) plus an integrase strand transfer inhibitor (INSTI) (39.2%), and one non-nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) (35.1%). The most frequently used NRTIs, NNRTIs, protease inhibitors (PIs) and INSTIs were abacavir/lamivudine (75.4%), rilpivirine (46.9%), darunavir (92.9%) and dolutegravir (65.8%) respectively. A total of 81.1% of the population received triple therapy, 10.8% received dual-therapy and 4.1% mono-therapy. Only 4.1% of the population received other combinations. STR was administered to 48.6% of patients.

Table 2 shows the ART regimens administered under the study.

A total of 56.8% of PLVH were on antihypertensive and cardiovascular medications (C1 to C9 on the ATC classification system); 50.0% were on

Table 1. Demographic and clinical characteristics of persons living with HIV in the study

Variable	n = 74
Sex (male), n (%)	64 (86.5)
Age: median (IQR)	69.0 (66.7-72.0)
VIH transmission, n (%)	
– Sexual	50 (67.6)
– Intravenous	5 (6.8)
– Unknown	19 (25.6)
Undetectable VL, n (%)	66 (89.2)
CD4 lymphocytes >200/mL, n (%)	70 (94.6)
Comorbidities: median (IQR)	3.5 (2.0-5.0)
– Liver disease, n (%)	13 (17.6)
– CNS disease, n (%)	37 (50)
– CV or HT disease, n (%)	39 (52.7)
– COPD, n (%)	6 (8.1)

CNS: central nervous system; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; CV: cardiovascular; HT: hypertension; IQR: interquartile range.

Table 2. Antiretroviral treatment

	Frequency (n = 74)	Percentage
ABC/3TC/DTG	20	27.0
FTC/TDF/RPV	7	9.5
ABC/3TC + RPV	6	8.1
ABC/3TC + NVP	5	6.8
FTC/TAF/ELV/COB	5	6.8
FTC/TDF/EFV	3	4.1
ABC/3TC + DRV/COB	2	2.7
ABC/3TC + EFV	2	2.7
ABC/3TC + RAL	2	2.7
DRV + RTV	2	2.7
FTC/TDF + NVP	2	2.7
RPV + DTG	2	2.7
Other	16	21.6

3TC: lamivudine; ABC: abacavir; COB: cobicistat; DRV: darunavir; DTG: dolutegravir; EFV: efavirenz; ELV: elvitegravir; FTC: emtricitabine; NVP: nevirapine; RAL: raltegravir; RPV: rilpivirine; RTV: ritonavir; TAF: tenofovir alafenamide; TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

lipid-lowering agents; 33.8% on antiulcer drugs; 32.4% on psychoactive agents (anxiolytics and antidepressants [N05, N06]); 29.7% on anti-diabetic medication (A10); 10.8% on COPD drugs (R03); 5.4% on antiepileptic agents; and 2.7% on Parkinson's disease medication.

PLVH were classified according to their polypharmacy pattern, which was cardiovascular in 25.7% of patients, depressive-anxious in 5.4%; chronic respiratory in 5.4% and combined in 2.7%. No prevailing pattern was found in 60.8% of subjects.

The percentage of PLVH that adhered to their ART was 85.1% when calculated on the basis of dispensation records, and 68.5% when the SMAQ questionnaire was used for the calculation. The percentage of PLVH who adhered to their concomitant medication was 62.8% when calculated based on dispensation records, and 65.6% when the Morisky-Green questionnaire was used for the calculation.

The median medication complexity score for the entire regimen (ART + concomitant medication) was 13.0 (IQR 8.0-17.6), with the highest levels of complexity being associated with the dose frequency of the concomitant treatment (Figure 1).

Figure 1. Median medication regimen complexity score (calculated using MRCI).

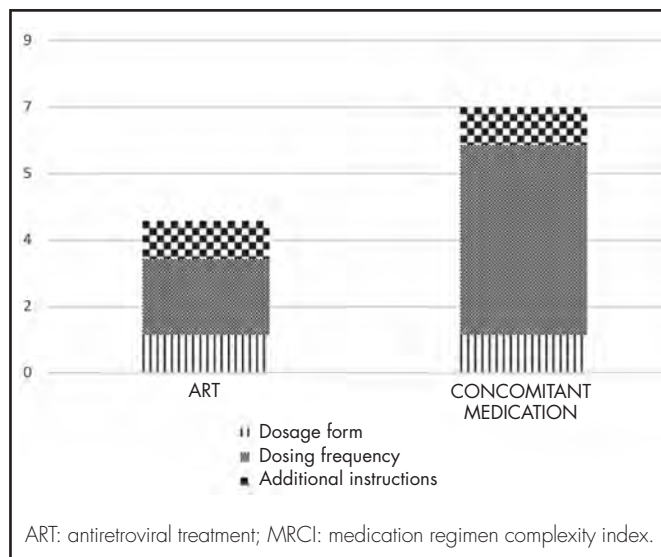


Table 3. Contraindicated interactions

Drug 1	Drug 2	Interaction
Buprenorphine	Tramadol	Buprenorphine is an opioid receptor agonist/antagonist that attenuates the effect of opioid agonists
Darunavir/ritonavir	Tamsulosin	Darunavir/ritonavir is an inhibitor of the metabolism of tamsulosin (CYP3A4, CYP2D6)
Darunavir/ritonavir	Quetiapine	Darunavir and ritonavir inhibit the metabolism of quetiapine (CYP3A4)
Diazepam	Olanzapine	Aggregation of adverse and pharmacological effects
Doxazosin	Tamsulosin/dutasteride	Therapeutic duplication
Ebastine	Tiotropium bromide	Aggregation of anticholinergic effects
Elvitegravir/cobicistat	Tamsulosin	Elvitegravir and cobicistat inhibit the metabolism of tamsulosin (CYP3A4, CYP2D6)
Ezetimibe	Gemfibrozil	Increase in adverse events (myopathy)
Formoterol	Olodaterol	Therapeutic duplication
Lormetazepam	Olanzapine	Aggregation of adverse and pharmacological effects
Rilpivirine	Omeprazole	Omeprazole inhibits absorption of rilpivirine
Rosuvastatin	Gemfibrozil	Increase in adverse events (myopathy)
Solifenacin	Tiotropium bromide	Aggregation of anticholinergic effects

As regards drug-to-drug interactions, 55.4% of PLWH developed at least one potential interaction, and 12.2% at least one contraindicated interaction. The total number of interactions identified was 110 (97 potential interactions and 13 contraindicated interactions, see Table 3), with a mean of 2.6 (2.4) interactions per patient. Pharmacokinetic interactions occurred more frequently (71.8%) than pharmacodynamic ones. Interactions resulted mainly from changes in the metabolism of the drugs (63.3%) and from impaired absorption of the drugs into the body (26.6%). Interactions between the drugs in the ART regimen and the drugs taken concomitantly by the patients (76.6%) were more common than those between concomitant medications.

The NNRTI agent was the antiretroviral agent most commonly involved in drug-to-drug interactions (40.7%), followed by the PI agent (29.6%). The concomitant drugs most usually involved in interactions were statins, oral antidiabetics, urological agents and mineral supplements, with rates of 22.7%, 9.1%, 7.3% and 6.4%, respectively.

Discussion

This cross-sectional study revealed a very high prevalence of polypharmacy and pharmacotherapeutic complexity in PLWH older than 65 years receiving ART in Spain.

The most common comorbidity pattern for the studied population was the cardio-metabolic one, which coincides with the findings of the GEPO cohort, a large Italian geriatric cohort where dyslipidemia, hypertension and cardiovascular disease are the most frequently occurring comorbidities¹⁸. As a result, the predominant polypharmacy pattern was the cardiovascular one, in line with the findings published in previous studies⁷.

Most patients in the studied cohort were on triple therapy ART and 48.6% were receiving STR. This diverges from the findings by Guaraldi¹⁹ where STR regimens were typically administered to younger patients, and LDR (less drug regimen) monotherapy and dual combination therapy were administered to older patients. In contrast to Guaraldi *et al.*, where the most common STR regimens were efavirenz/emtricitabine/tenofovir and rilpivirine/emtricitabine/tenofovir, in our cohort most patients received abacavir/lamivudine/dolutegravir. This difference could be due to the fact that Guaraldi *et al.* were unable to avail themselves of the latter combination. The low prevalence of LDR in our population is remarkable, considering that the use of monotherapy and dual combination therapy is one of the preferred strategies for elderly patients to decrease polypharmacy, potential drug-to-drug interactions and their consequences²⁰.

The polypharmacy and major polypharmacy rates (71.6% and 25.7%, respectively) observed in the PLWH in our study are somewhat higher than those in the Italian²¹, Canadian²² and English²³ cohorts. These differences may be due to the definition of polypharmacy used. That said, prevalence was high in all the studies mentioned.

Polypharmacy is associated with poorer adherence to ART⁹. In the population studied, adherence to ART was 85.1% when measured based on

the dispensation record, and 68.5% when measured against the SMAQ questionnaire. This disparity is due to the fact that each method has its limitations, each of them yielding a different adherence rate. Adherence to concomitant medication, for its part, was lower than for ART. With the above-mentioned ART adherence rates, viral load was undetectable for 90.9% of patients. This raises questions as to the level of adherence needed to reach viral suppression, which could be drug-dependent and lower than what is generally believed, as suggested by Byrd *et al.*²⁴.

Higher treatment complexity is associated to a higher likelihood of non-adherence and a higher admission risk; it also often increases after hospital admission^{25,27}. For that reason, reducing complexity would seem to entail significant benefits for the patient. It would appear that, in the subjects in our cohort, a reduction of the MRCI could be achieved by enhancing the dosage of the concomitant medication, as this was the element that contributed the most to the complexity index. Moreover, an MRCI score of 11.25 has recently been found to be the threshold for predicting polypharmacy in PLWH²⁸. We will henceforth have to bear in mind that threshold when identifying our patients and trying to improve their medication regimen.

As regards drug-to-drug interactions, polypharmacy has been shown to be associated to a higher probability of developing an interaction²⁹. This was precisely the case with our population, where 12.2% of PLWH exhibited at least one contraindicated interaction, almost twice as many as in the study by Bastida *et al.*²⁹ which despite being single-center shows similar results to Greene *et al.*³⁰.

The main limitation of this study was its cross-sectional design, well suited to quantify polypharmacy but not to identify predictive factors. The size of the sample was small given the characteristics of the study. There was also a limitation related to the methods used to measure adherence which, in spite of their compound nature (questionnaire + dispensations record), are rather inaccurate. The main strengths of the study include its multi-center nature and the fact that it included patients from all 17 Spanish regions.

Future studies should focus on finding ways of reducing polypharmacy and pharmacotherapeutic complexity in elderly PLWH. A set of deprescribing guidelines for non-ART therapy in HIV patients has been recently published³¹. This document could be used as a basis for developing specific programs targeted to elderly patients with HIV.

In summary, this study shows how elderly PLWH are characterized by high levels of polypharmacy and pharmacotherapeutic complexity, as well as poor adherence to concomitant medications, and a high risk of experiencing drug-to-drug interactions. These results should facilitate the development of pharmacotherapeutic intervention and optimization strategies for these kinds of patients.

Funding

This study was funded by a research grant from Merck Sharp & Dohme's Researcher-initiated study program (code MISP#54901).

Conflict of interest

Mercedes Gimeno García received financial support from *Beca de investigación internacional MSD* during the conduct of the study. She also received personal fees from ViiV (Advisory Board), Janssen and Gilead outside the scope of the submitted manuscript.

Javier Sánchez Rubio received financial support from *Beca de Investigación Internacional MSD* during the conduct of the study. He also received personal fees from ViiV, Gilead and MSD outside the scope of the submitted manuscript.

María de las Aguas Robustillo-Cortés received a grant from MSD during the conduct of the study. She also received personal fees from ViiV outside the scope of the submitted manuscript.

Bibliography

1. Gueler A, Moser A, Calmy A, Günthard HF, Bernasconi E, Furrer H, *et al.*; Swiss HIV Cohort Study, Swiss National Cohort. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population. *AIDS*. 2017;31:427-36. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001335
2. Smith M, Brinkman K, Geerlings S, Smit C, Thyagarajan K, Sighem Av, *et al.*; ATHENA observational cohort. Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:810-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00056-0
3. Guaraldi G, Orlando G, Zona S, Menozzi M, Carli F, Garlassi E, *et al.* Premature age-related comorbidities among HIV-infected persons compared with the general population. *Clin Infect Dis*. 2011;53:1120-6. DOI: 10.1093/cid/cir627
4. Schouten J, Wit FW, Stolte IG, Kootstra NA, van der Valk M, Geerlings SE, *et al.*; AGEHIV Cohort Study Group. Cross-sectional comparison of the prevalence of age-associated comorbidities and their risk factors between HIV-infected and uninfected individuals: the AGEHIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2014;59:1787-97. DOI: 10.1093/cid/ciu701
5. D:A:D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*. 2008;371:1417-26. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60423-7
6. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013;8:749-63. DOI: 10.2147/CIA.S37738
7. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, *et al.*; Swiss HIV Cohort Study Members. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug-drug interactions. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66:2107-11. DOI: 10.1093/jac/dkr248
8. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, *et al.*; HOPS Investigators. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV-infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28:1302-10. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6
9. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-González CV, Morillo Verdugo R. Concurrent use of comedication reduces adherence in antiretroviral therapy among HIV patients. *J Manag Care Pharm*. 2014;20:844-50. DOI: 10.18553/jmcp.2014.20.8.844
10. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;57:6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
11. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Documento consenso sobre edad avanzada e infección por el virus de la inmunodeficiencia adquirida (noviembre 2015) [accessed 11/2019]. Available at: <https://www.msccbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docEdadAvanzadaVIH.pdf>
12. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65. DOI: 10.1517/14740338.2013.827660
13. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC, *et al.* Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1349-54. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2004.52367.x
14. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, Finne-Soveri H, Jónsson PV, Carpenter I, *et al.*; AdHOC Project Research Group. Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*. 2005;293:1348-58. DOI: 10.1001/jama.293.11.1348
15. Tseng A, Szadkowski L, Walmsley S, Salit I, Raboud J. Association of age with polypharmacy and risk of drug interactions with antiretroviral medications in HIV positive patients. *Ann Pharmacother*. 2013;47:1429-39. DOI: 10.1177/1060028013504075
16. López-Centeno B, Badenes-Olmedo C, Mataix-Sanjuan A, McAllister K, Bellón JM, Gibbons S, *et al.* Polypharmacy and drug-drug interactions in HIV-infected subjects

Ramón Morillo Verdugo received financial support from *Beca de investigación internacional MSD* during the conduct of the study. He also received personal fees from ViiV (Advisory Board), Janssen and Gilead outside the scope of the submitted manuscript.

Contribution to the scientific literature

The chief practical contribution of this study is that it provides data on the prevalence of polypharmacy, its associated factors, and pharmacotherapeutic complexity in elderly persons living with HIV in Spain. The data provided herein can be used as a basis for the development of intervention and pharmacotherapeutic optimization strategies for patients on polypharmacy requiring intensive monitoring.

- in the region of Madrid, Spain: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2019;20 Ago. DOI: 10.1093/cid/ciz811
17. George J, Phun YT, Bailey MJ, Kong DC, Stewart K. Development and validation of the medication regimen complexity index. *Ann Pharmacother*. 2014;38:1369-76. DOI:10.1345/aph.1D479
18. Nozza S, Malagoli A, Maia L, Calcagno A, Focà E, De Socio G, *et al.* Antiretroviral therapy in geriatric HIV patients: the GEPPCO cohort study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2879-86. DOI: 10.1093/jac/dkx169
19. Guaraldi G, Menozzi M, Zona S, Calcagno A, Silva AR, Santoro A, *et al.* Impact of polypharmacy on antiretroviral prescription in people living with HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:511-4. DOI: 10.1093/jac/dkx437
20. Guaraldi G, Marcotullio S, Maserati R, Gargiulo M, Milic J, Franconi I, *et al.* The management of geriatric and frail HIV patients. A 2017 update from the Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons. *J Frailty Aging*. 2019;8:10-6. DOI: 10.14283/jfa.2018.42
21. Guaraldi G, Malagoli A, Calcagno A, Mussi C, Ceslia BM, Carli F, *et al.* The increasing burden and complexity of multi-morbidity and polypharmacy in geriatric HIV patients: a cross sectional of people aged 65-74 years and more than 75 years. *BMC Geriatr*. 2018;18:99. DOI: 10.1186/s12877-018-0789-0
22. Krentz HB, Gill MJ. The impact of non-antiretroviral polypharmacy on the continuity of antiretroviral therapy (ART) among HIV patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2016;30:1-17. DOI: 10.1089/apc.2015.0199
23. Halloran MO, Boyle C, Kehoe E, Bagkeris E, Mallon P, Post FA, *et al.* Polypharmacy and drug-drug interactions in older and younger people living with HIV: the POPPY study. *Antivir Ther*. 2019;24:193-201. DOI: 10.3851/IMP3293
24. Byrd KK, Hou JG, Hazen R, Kirkham H, Suzuki S, Clay PG, *et al.*; Patient-Centered HIV Care Model Team. Antiretroviral adherence level necessary for HIV viral suppression using real-world data. *J Acquire Immune Defic Syndr*. 2019;18:245-51. DOI: 10.1097/QAI.0000000000002142
25. Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, *et al.* Clinical outcomes associated with medication regimen complexity in older people: a systematic review. *J Am Geriatr Soc*. 2017;65:747-53. DOI: 10.1111/jgs.14682
26. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés MLA, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the medication regimen complexity index as an associated factor of nonadherence to antiretroviral treatment in HIV positive patients. *Ann Pharmacother*. 2018;52:862-7. DOI: 10.1177/1060028018766908
27. Robustillo Cortés MA, Morillo Verdugo R, Barreiro Fernández EM, Pavón Plata A, Monje Agudo P. Influence of hospital admission in the pharmacotherapy complexity of HIV+ patients. *Farm Hosp*. 2017;41:518-26. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10751
28. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Abdel-Kader Martín L, Álvarez de Sotomayor Paz M, Lozano de León Naranjo F, Almeida González CV. Determination of a cutoff value for medication regimen complexity index to predict polypharmacy in HIV+ older patient. *Rev Esp Quimioter*. 2019; 32:458-64.
29. Bastida C, Grau A, Márquez M, Tuset M, De Lazzari E, Martínez E, *et al.* Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Farm Hosp*. 2017;41:618-24. DOI: 10.7399/fh.10890
30. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:447-53. DOI: 10.1111/jgs.12695
31. Grupo de estudio del sida (GeSIDA). Desprescripción farmacológica de la terapia no antiretroviral en pacientes con infección por VIH. Noviembre 2018 [accessed 11/2019]. Available at: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/09/gesida_desprescripcion_farmacologica_de_la_terapia_no_antiretroviral_en_pacientes_con_infeccion_por_VIH.pdf

Participating study centers

Region	Hospital	Principal Investigator	Collaborating Researchers
Andalucía	Hospital de Valme	Ramón Morillo Verdugo	
	Hospital Puerta del Mar	María José Huertas Fernández	
	Hospital Puerto Real	Esmeralda Ríos Sánchez	
	Hospital Jerez	Pilar Gómez Germa	
	Hospital Algeciras	José Carlos Roldán Morales	Joaquín Alberto Villa Rubio/ Emilio Campos Dávila
	Hospital Virgen Macarena	Sara Santana Martínez	Santiago Sandoval Fernández del Castillo
	Hospital Virgen del Rocío	María Soriano Martínez	
	Hospital Virgen de la Victoria	Isabel Moya Carmona	
	Hospital Virgen de las Nieves	Carlos García Collado	
	Hospital Torrecárdenas	Emilio Molina Cuadrado	
	Hospital Costa del Sol	Miriam Nieto Guindo	Efrén Márquez Fernández
	Hospital Regional de Málaga	Aránzazu Linares Alarcón	Araceli Henares López
	Hospital de Antequera	Sergio Fernández Espínola	
	Hospital San Juan de Úbeda	Amparo Moreno Villar	
AGS Málaga Este-Axarquía	Alberto Domínguez Recio		
Andorra	Hospital Ntra. Sra. Meritxell	Esperanza Gil Mañez	
Aragón	Hospital Clínico Lozano Blesa	Mercedes Gimeno Gracia	
	Hospital Miguel Servet	Herminia Navarro Aznárez	Natalia de la Llama Celis
Asturias	Hospital de San Agustín	Leticia Gómez de Segura Iriarte	
	Hospital Central de Asturias	María Carmen Rosado	Eva Lázaro López/ Alba Martínez Torrón
Baleares	Hospital Son Llatzer	Joaquín Ignacio Serrano López de las Hazas	Francesc Company Bezares
Canarias	Hospital Universitario de Canarias	Gloria Julia Nazco Casariego	Nora Yurrebaso Eguilior/ Miriam Pérez Campos
Cantabria	Hospital Marqués de Valdecilla	Aitziber Illaro Uranga	
Castilla y León	Hospital General de Segovia	Laura Marín Ventura	
	Hospital Salamanca	María Paz Valverde Merino	
	Complejo Hospitalario de León	Luis Ortega Valín	
	Hospital Río Hortega	Jesús María Prada Lobato	
Castilla-La Mancha	Hospital Clínico de Valladolid	Encarnación Abad Lecha	
	C. Hospitalario de Toledo	José M. Martínez Sesmero	
	Hospital de Guadalajara	Alicia Lázaro López	Lorena Ruiz González
	H. General de Tomelloso	Piedad López Sánchez	

Region	Hospital	Principal Investigator	Collaborating Researchers
Cataluña	Hospital de Tortosa	Marta Juan Aguilar	
	Hospital Dos de Maig	Anna Murgadella i Sancho	
	Corporació de Salut del Maresme i la Selva (CSMS)	M ^a Àngels Parada	Dolors Ruiz/Eva Martínez/ Julia González
	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Montserrat Masip Torne	
	Hospital de Sabadell	Anna Estefanell Tejero	Gemma Puig/Marta Navarro Montserrat Sala
	Hospital de Mataró	Azhara Sánchez Ulayar	
	Hospital de Igualada	Alexandra Retamero Delgado	
	H. Germans Trias i Pujol	Glòria Cardona Peitx	
	Hospital Moises Broggi	Laura Losa López	
	Hospital de Bellvitge	Dolores Comas Sugrañes	
	Hospital de Sant Celoni	Olga Curiel García	
	Hospital del Mar	Sonia Luque Pardo	
	Hospital Clinic de Barcelona	Maite Martin Conde	
Comunidad Valenciana	Hospital General de Elche	Rosa Antón Torres	Francisco J. Rodríguez Lucena/ Leticia Soriano Irigaray
	Hospital Doctor Peset	Marta Hermegildo Caudevilla	
	Hospital General de Alicante	Pepa Polache Vengud	Sandra Bernabéu Castella/ Seira Climent Ballester
	Hospital General de Valencia	Pilar Ortega García	Álvaro Rodríguez Gómez/ Virginia Merino Martín
	Hospital La Fe	Emilio Monte Boquet	M. Jesús Cuellar Monreal/ Pablo Pérez Huertas/ M ^a Vicenta Tarazona Casany/ Hugo Ribes Artero
	H. Vega Baja de Orihuela	Carlos Devesa Garcia	Elena Arroyo Domingo/ Rodrigo Bonilla Peñarubia/ Pedro García Salom
Extremadura	C. Hospitalario de Cáceres	Luis Carlos Fernández Lison	Lara Martín Rizo
	C. Hospitalario Infanta Cristina	Raquel Medina Comas	
Galicia	C. Hospitalario de Vigo	María Ángeles Cendón Otero	
	C. Hospitalario A Coruña	Purificación Cid Silva	
	Hospital Lucus Augusti	Inmaculada López Rodríguez	Natalia Pérez Rodríguez/ Yueth Michelle Tajés González
La Rioja	Hospital Arquitecto Marcide	Antonia Casas Martínez	
	Hospital San Pedro	Carmen Obaldia Alaña	
Madrid	Hospital de Fuenlabrada	Ana Ontañón Nasarre	
	Hospital Gregorio Marañón	Carmen Rodríguez González	
	Hospital Infanta Sofía	Cristina García Yubero	
	Hospital Clínico San Carlos	Alejandro Santiago Pérez	
	Hospital de Getafe	Javier Sánchez-Rubio Ferrández	
	Hospital de Sureste	Cristina Capilla Montes	
	Hospital Ramón y Cajal	Miguel Ángel Rodríguez Sagrado	
	Hospital de La Paz	Inmaculada Jiménez Náchter	
	Hospital Príncipe de Asturias	María Fernández-Pacheco	Alberto Lebrero García
	Hospital Infanta Elena	Elena López Aspiroz	
	Fundación Jiménez Díaz	M ^a Ángeles Arias Moya	
	Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla"	Pilar Prats Oliván	

Region	Hospital	Principal Investigator	Collaborating Researchers
Murcia	Hospital Rafael Méndez	Miguel Ángel Domingo Ruiz	Celia M. González Ponce
	Hospital Morales Meseguer	Joaquín Plaza Anioarte	Moisés Pascual Barriga
	Hospital Reina Sofía	María García Coronel	Mayte Gil Candel
	Hospital Santa Lucía	María Sergia García Simón	Javier Velasco Costa
	Hospital Los Arcos del Mar Menor	María del Mar Soler Soler	
	Hospital Virgen de la Arrixaca	Laura Menéndez Naranjo	M ^o José Sánchez Garre
Navarra	Complejo Hospitalario de Navarra	Amaya Arrondo Velasco	
País Vasco	Hospital de Galdakao	Oihana Mora Atorrasagasti	Ana Iglesias Lambarri
	H. U. A. Txagorritxu	Ana C. Mínguez Cabeza	
	Hospital San Eloy	Carmen Floristan Imizcoz	
	Hospital de Cruces	Javier Casas Arrate	
	Hospital Araba-Santiago	Olatz Urbina Bengoa	



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19

Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic

Begoña Tortajada-Goitia¹, Ramón Morillo-Verdugo², Luis Margusino-Framiñán³, José Antonio Marcos⁴, Cecilia M. Fernández-Llamazares⁵

¹Área de Farmacia y Nutrición, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella (Málaga). España. ²Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. España. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Begoña Tortajada Goitia
Agencia Sanitaria Costa del Sol
(Servicio de Farmacia)
A7 Km 187
29603 Marbella (Málaga), España.

Correo electrónico:
btortaj@gmail.com

Recibido el 10 de junio de 2020;
aceptado el 20 de junio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11527

Cómo citar este trabajo

Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-40.

Resumen

Objetivo: Analizar la situación de la implantación y desarrollo de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19.

Método: Se envió una encuesta *online* de 10 preguntas a todos los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a las seis semanas del inicio del periodo de confinamiento por la pandemia. Se solicitó una única respuesta por hospital. Se incluyeron preguntas sobre la realización de atención farmacéutica no presencial con dispensación a distancia previa al inicio de la crisis sanitaria, los criterios de selección de pacientes, los procedimientos de envío de medicación y los medios utilizados, el número de pacientes que se han beneficiado de la telefarmacia y el número de envíos realizados. Por último, se identificó la realización o no de teleconsulta previa al envío de medicación y si la actividad quedó registrada.

Abstract

Objective: To analyze the status of the implementation and development of telepharmacy as applied to the pharmaceutical care of outpatients treated at hospital pharmacy services in Spain during the COVID-19 pandemic.

Method: Six weeks after the beginning of the confinement period, an online 10-question survey was sent to all members of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. A single response per hospital was requested. The survey included questions on the provision of remote pharmaceutical care prior to the onset of the health crisis, patient selection criteria, procedures for home delivery of medications and the means used to deliver them, the number of patients who benefited from telepharmacy, and the number of referrals made. Finally, respondents were asked whether a teleconsultation was carried out before sending patients their medication and whether these deliveries were recorded.

PALABRAS CLAVE

Telemedicina; Telefarmacia; Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria; Consulta externa; SARS-CoV-2; Coronavirus; Pandemia.

KEYWORDS

Telemedicine; Telepharmacy; Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Hospital outpatient clinic; SARS-CoV-2; Coronavirus; Pandemic.



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.

Resultados: Un 39,3% ($n = 185$) del total de hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud pertenecientes a todas las comunidades autónomas respondieron a la encuesta. El 83,2% ($n = 154$) de los servicios de farmacia hospitalarios no realizaban actividades de atención farmacéutica no presencial con telefarmacia que incluyeran envío de medicación antes del inicio de la crisis sanitaria. En el periodo de estudio se atendieron 119.972 pacientes y se realizaron 134.142 envíos de medicación. La mayoría de los hospitales no utilizaron criterios de selección de pacientes. El 30,2% de los centros seleccionaron en función de las circunstancias personales del paciente. La dispensación domiciliaria y entrega informada (87%; 116.129 envíos) fue la opción utilizada de forma mayoritaria para el envío. Los medios para hacer llegar la medicación fueron, principalmente, la mensajería externa (47%; 87 centros) o medios propios del hospital (38,4%; 71 centros). Un 87,6% de los hospitales realizaron teleconsulta previa al envío de medicación y el 59,6% registró la actividad de telefarmacia en la agenda de citación.

Conclusiones: La implantación de la telefarmacia aplicada a la atención a pacientes externos en España durante la pandemia ha sido elevada. Así se ha podido garantizar la continuidad de los tratamientos de un elevado número de pacientes.

Introducción

Con la incorporación, cada vez más intensa, de las tecnologías de la información y comunicación en la sociedad, en general, y en el ámbito sanitario en particular, así como la necesidad de transformación de la asistencia para hacerla cada vez más eficiente y cercana a los pacientes, se ha generado, en los últimos años, una demanda creciente de realización de actividades asistenciales no presenciales. Entre ellas se pueden destacar la asistencia y monitorización a distancia, la formación e información a pacientes y la coordinación entre diferentes equipos asistenciales. Todas estas acciones se agrupan dentro del concepto de telemedicina¹.

Esta demanda sanitaria no es, ni mucho menos, ajena ni novedosa en el ámbito de la farmacia hospitalaria (FH). Para ello, hace años se acuñó el término telefarmacia como la actividad propia llevada a cabo a distancia por los farmacéuticos de hospital^{2,3}. No obstante, la bibliografía incluye varias definiciones que incorporan este término, con diferentes variantes y enfoques^{4,5}. En este sentido, recientemente se ha publicado el posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) sobre la telefarmacia, cuya definición incluye la orientación de una práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y la comunicación⁶.

En la actualidad, su implantación supone un reto asistencial dentro de las actividades que tradicionalmente realiza el farmacéutico de hospital, especialmente en lo relacionado con la atención farmacéutica (AF) al paciente externo^{7,8}. Aunque en España este enfoque de transformación se ha venido desarrollando dentro del denominado Mapa Estratégico para la Atención al Paciente Externo (MAPEX)^{9,10}, la reciente pandemia por SARS-CoV-2 ha supuesto un momento idóneo, al generarse la necesidad urgente de garantizar la adecuada asistencia farmacéutica y la provisión de tratamientos para los pacientes externos atendidos por los servicios de farmacia hospitalaria (SFH).

A los pocos días de la entrada en vigor del decreto del estado de alarma en España¹¹, las autoridades sanitarias dictaron las normas excepcionales para la dispensación de medicamentos de uso hospitalario, los procedimientos necesarios para garantizar la prestación de todos los servicios, ordinarios o extraordinarios, y para la protección de personas, bienes y lugares¹² en esta situación. Según esa norma, de manera excepcional, el órgano competente en materia de prestación farmacéutica de la comunidad autónoma podría establecer las medidas oportunas para garantizar la dispensación de los medicamentos de uso hospitalario.

El objetivo de este estudio es analizar la situación de la implantación y desarrollo de la telefarmacia aplicada a la atención a pacientes externos de los SFH en España durante la pandemia por la COVID-19.

Métodos

Se elaboró una encuesta que fue incluida en la web de la SEFH y se envió un correo electrónico a la lista de socios para difundir la encuesta

Results: A total of 39.3% ($n = 185$) of all the hospitals in the National Health System (covering all of Spain's autonomous regions) responded to the survey. Before the beginning of the crisis, 83.2% ($n = 154$) of hospital pharmacy services did not carry out remote pharmaceutical care activities that included telepharmacy with remote delivery of medication. During the study period, 119,972 patients were treated, with 134,142 deliveries of medication being completed. Most hospitals did not use patient selection criteria. A total of 30.2% of hospitals selected patients based on their personal circumstances. Home delivery and informed delivery (87%; 116,129 deliveries) was the option used in most cases. The means used to deliver the medication mainly included the use of external courier services (47.0%; 87 hospitals) or the hospital's own transport services (38.4%; 71 hospitals). As many as 87.6% of hospitals carried out teleconsultations prior to sending out medications and 59.6% recorded their telepharmacy activities in the hospital pharmacy appointments record.

Conclusions: The rate of implementation of telepharmacy in outpatient care in Spain during the study period in the pandemic was high. This made it possible to guarantee the continuity of care for a large number of patients.

y solicitar la participación. Se limitó el acceso a la encuesta a través de la clave de socio, indicándose asimismo la necesidad de envío de una única respuesta por hospital. El periodo de estudio fue de seis semanas. Para minimizar la pérdida de datos y conseguir la mayor muestra posible, se envió un mensaje recordatorio 24 horas antes de la finalización del plazo fijado de recogida de información. La encuesta permaneció activa 96 horas.

La encuesta estaba estructurada en 10 preguntas (Anexo 1). En la primera parte se identificaban los datos de filiación (nombre del hospital y comunidad autónoma) y actividad del hospital (número de camas y número de pacientes externos atendidos en 2019). En la segunda parte se incluían preguntas relacionadas con la actividad de telefarmacia. En primer lugar, se identificó aquellos centros que realizaban actividades de AF no presencial con dispensación a distancia de manera previa al inicio de la crisis sanitaria. A continuación se incluyeron preguntas relacionadas con el propio proceso de envío de medicación.

Las preguntas relacionadas con el proceso de envío que dimensionaban la labor realizada en los SFH durante la pandemia, de las cuales podían extraerse indicadores de actividad, preguntaban por el número de envíos a pacientes a los cuales se les había realizado actividades de AF no presencial mediante telefarmacia, así como el porcentaje sobre el total de pacientes candidatos.

Por último, en relación con la utilización de telefarmacia y la información facilitada al paciente en las actividades de seguimiento farmacoterapéutico, se formularon dos preguntas. Una en la que se identificó la realización o no de teleconsulta previa al envío de medicación y otra en la que se preguntaba si se realizaba registro de la actividad de telefarmacia en la agenda de citación.

Antes de realizar un análisis de los datos se eliminaron 10 registros duplicados.

Se realizó análisis descriptivo mediante la distribución de frecuencias de los diferentes indicadores de resultado del estudio, incluyendo el correspondiente intervalo de confianza (IC) al 95%. Dado que la población de estudio candidata a participar fueron todos los SFH del Sistema Nacional de Salud, se calculó el nivel de precisión, para un nivel de confianza del 95% y una proporción esperada en respuestas del 50%. Tanto para el cálculo de intervalos de confianza como para la determinación del nivel de precisión se utilizó el paquete estadístico Epidat 3.1 (2006).

Resultados

Un 39,3% ($n = 185$) del total de hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud, pertenecientes a todas las comunidades autónomas, respondieron a la encuesta (Tabla 1). De ellos, 184 (99,4%) fueron centros públicos o concertados, correspondientes a la red sanitaria pública, siendo sólo 1 (0,6%) privado. El nivel de precisión de la muestra, teniendo en cuenta que la encuesta ha sido respondida por 185 SFH, es del 5,6%.

Tabla 1. Hospitales participantes en la encuesta según su pertenencia a cada comunidad autónoma

Comunidad Autónoma	N.º de hospitales	N.º de camas de hospital	N.º de pacientes externos 2019	N.º de pacientes con telefarmacia
Andalucía	28	13.123	127.362	27.994
Aragón	7	3.065	18.792	4.801
Canarias	2	1.120	8.533	615
Cantabria	2	1.207	10.157	2.162
Castilla y León	11	6.293	31.633	13.902
Castilla-La Mancha	14	3.594	23.695	3.861
Cataluña	37	10.984	107.238	13.671
Ciudad Autónoma de Ceuta	-	-	-	-
Ciudad Autónoma de Melilla	-	-	-	-
Comunidad Foral de Navarra	1	1.142	7.457	1.185
Comunidad Valenciana	17	6.908	68.510	10.165
Extremadura	4	2.020	9.936	1.462
Galicia	9	8.096	41.671	11.075
Islas Baleares	5	1.769	25.593	1.135
La Rioja	2	1.350	4.603	170
Madrid	26	11.324	83.261	19.919
País Vasco	12	3.942	24.727	5.713
Principado de Asturias	3	926	2.672	1.219
Región de Murcia	5	2.099	19.928	923
TOTALES	185	78.962	615.768	119.972

En 2019, los SFH que respondieron a la encuesta realizaron AF (presencial o no) con dispensación de medicamentos a 616.000 pacientes externos aproximadamente. Antes de la crisis sanitaria el 83,2% (77,1-88,3%, IC 95%) ($n = 154$) de los SFH no realizaban actividades de AF no presencial con telefarmacia que incluyeran el envío de medicación.

Durante el periodo de estudio en el que se ha realizado esta actividad de AF y dispensación a distancia con sistemas de telefarmacia se envió la medicación a 119.972 pacientes, realizándose 134.142 envíos de medicación, lo que supuso, en 41 centros, que más del 80% del total de sus pacientes externos (Figura 1) recibieran medicación por alguno de los procedimientos utilizados.

Un 87,6% (81,9-92,0%, IC 95%) de los SFH realizaron una teleconsulta previa al envío de medicación a los pacientes (Figura 2) y el 59,6% (52,0-66,6%, IC 95%) han registrado la actividad de telefarmacia en la agenda de citación.

El 55,7% (48,2-63,1% IC 95%) de los SFH no utilizaron un criterio de selección de pacientes para el envío de la medicación, incluyendo a todos los pacientes que tenían que acudir al SFH a recoger medicación para evitarles desplazamientos. El 44,3% de los centros disponían de un proce-

dimiento que incluía criterios de selección de pacientes. El 30,2% de los centros seleccionaron a los pacientes en función de sus circunstancias personales, el 9,7% de los centros en función de la patología y el 4,3% incluso en función de las características inherentes a la medicación u otros criterios.

El procedimiento mayoritario de los SF fue la dispensación domiciliar y entrega informada 87,0% (81,3-91,5%, IC 95%) (116.129 envíos), seguida por la coordinación con centros de salud de atención primaria (8.389 envíos) y la coordinación con oficinas de farmacia (7.512 envíos). Algunos de los SFH utilizaron más de un procedimiento de forma simultánea (Figura 3).

Los medios utilizados para hacer llegar la medicación por los diferentes circuitos incluyen la utilización de mensajería externa (47,0%; 87 centros), de medios propios del hospital (38,4%; 71 centros), la participación de otras entidades privadas y/o de voluntariado (41,6%; 77 centros), la utilización de una empresa distribuidora de medicamentos (14,0%; 26 centros) y otros medios (7,0%; 13 hospitales).

Figura 1. Porcentaje de pacientes externos a los que se ha enviado la medicación en cada uno de los centros.

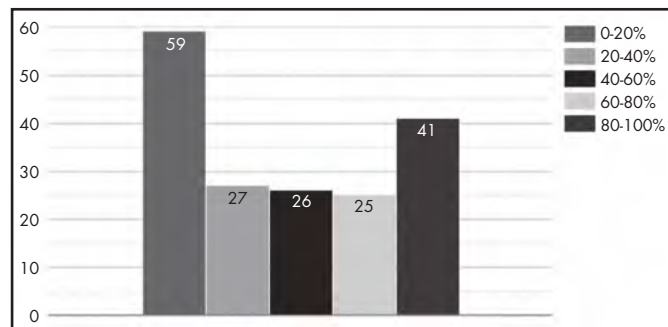


Figura 2. Situación de la actividad de teleconsulta en atención farmacéutica previa al envío de medicación.

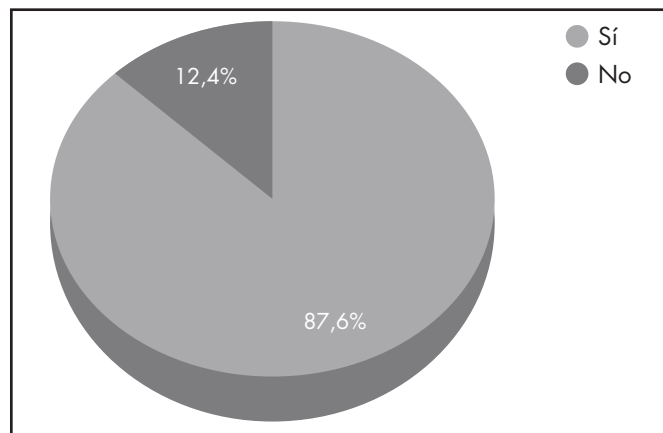
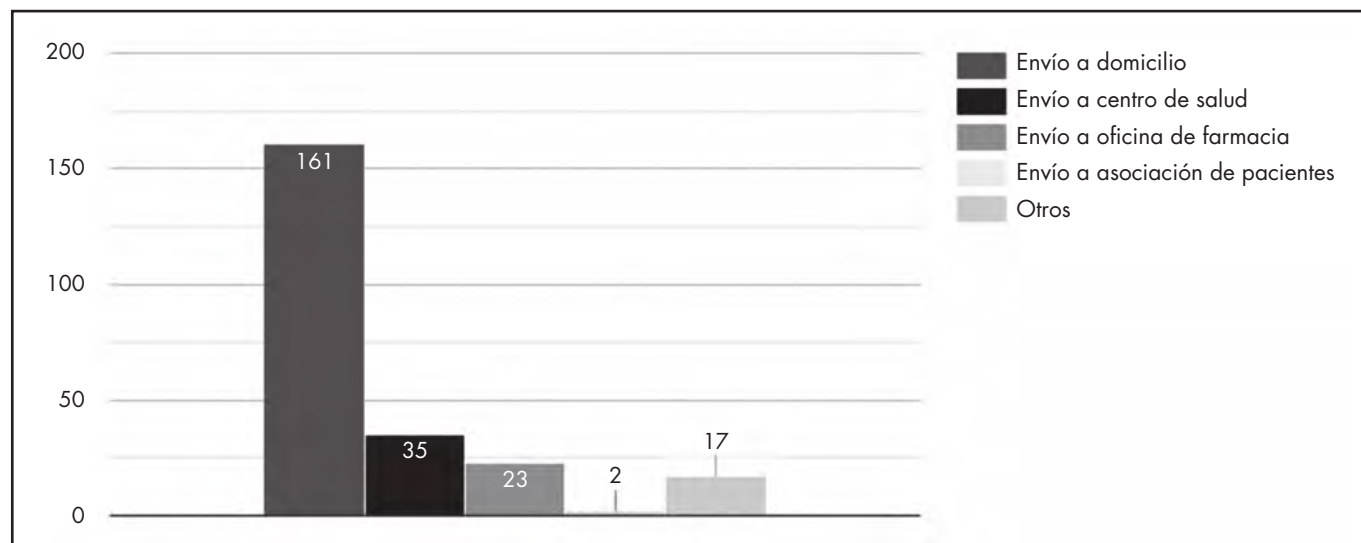


Figura 3. Tipo de procedimiento utilizado para el envío de medicación.



Discusión

La limitación de la movilidad y el confinamiento domiciliario derivados del estado de alarma durante la pandemia por COVID-19 han potenciado la telefarmacia como herramienta de AF desde los SFH con el objetivo, entre otros, de facilitar la accesibilidad al tratamiento de dispensación hospitalaria. La SEFH, a través de esta encuesta, ha podido conocer el grado de implantación de la telefarmacia con dispensación a distancia, los medios utilizados y los procedimientos llevados a cabo.

Un primer aspecto a destacar es el enorme alcance de la telefarmacia asociada a dispensación y entrega informada de medicamentos durante el estado de alarma. Se estima que en base al porcentaje de respuesta a la encuesta (39,3%, sobre un total de 471 hospitales públicos registrados en el Catálogo General de Hospitales del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social de 2018¹³), se habrán atendido alrededor de 300.000 pacientes externos en todo el país. Además, se debe destacar la rápida adaptación de los SFH a las necesidades asistenciales del paciente externo derivadas de la crisis sanitaria, ya que en solo seis semanas se ha alcanzado un elevado porcentaje de AF mediante telefarmacia. Se debe considerar en este análisis que, desde el inicio de la pandemia por la COVID-19 hasta la publicación de la Orden Ministerial SND/293/2020, de 25 de marzo, muchos SFH ampliaron los periodos de dispensación y de la correspondiente consulta de AF conforme a la ley¹⁴.

Es importante señalar que la mayoría de los SFH han realizado teleconsulta de AF previa a la dispensación del tratamiento. Diferentes estudios han revelado que esta actividad desarrollada en el ámbito de la telefarmacia tiene un impacto positivo en los resultados relacionados con el manejo clínico y la adherencia a los tratamientos de las enfermedades crónicas¹⁵. No ha sido objetivo de esta encuesta conocer la metodología de la teleconsulta, evaluar los resultados sobre la salud de los pacientes o los costes asociados, que consideramos planteamientos interesantes para futuros estudios sobre telefarmacia.

Uno de los resultados más destacados de la encuesta ha sido el importante porcentaje de registros en los sistemas de información hospitalaria de los pacientes incluidos en esta actividad. El posicionamiento de telefarmacia⁶, publicado posteriormente al periodo de estudio, identifica la historia clínica informatizada como el sistema de información básico para la provisión de actividades de la telefarmacia y considera preciso que, en lo posible, dichas herramientas estén integradas en las plataformas de asistencia no presencial que los centros hospitalarios incorporen para el resto de sus actividades no presenciales. Este hecho pone énfasis en varios de los aspectos más destacados de la utilidad de la telefarmacia. Por un lado, porque se ha formulado como una actividad de acompañamiento profesional, cambiando la presencia física por la virtual o a distancia, de acuerdo

con los procedimientos ya existentes de AF presencial disponibles en los hospitales. Por otro lado, por la labor importante de información previa del farmacéutico de hospital realizada a los pacientes para responder a una necesidad urgente en tiempo real o tiempo útil durante la crisis. Por último, porque el conocimiento farmacoterapéutico del farmacéutico especialista y el registro de actividades de AF en la historia clínica ha permitido tomar decisiones conjuntas e inmediatas, con el resto del equipo multidisciplinar que atiende al paciente, antes de la dispensación y entrega informada de la medicación.

Aunque ningún circuito ha sido de obligado cumplimiento por parte de los SFH durante este periodo, el procedimiento de envío de medicación preferentemente utilizado ha sido el envío a domicilio. Para ello, se han utilizado, mayoritariamente, empresas de mensajería externa, pero también medios propios del hospital y otros como voluntarios, correos o protección civil. La utilización de empresas de mensajería pudo estar relacionada con la utilización del denominado "Fondo solidario" puesto en marcha por la SEFH el pasado 1 de abril que facilitó a los SFH el envío de medicación de forma gratuita, un servicio que hasta entonces no estaba incluido en su cartera de servicios ni en muchos casos en la dimensión en la que era necesario. Todo ello va en la línea de la importancia futura que tendrá para los SFH el potenciar la telefarmacia, como herramienta complementaria, en un modelo mixto de AF que incorpore las ventajas de cada uno de los procedimientos adaptándose a las necesidades individuales de los pacientes en un entorno de humanización de la asistencia sanitaria^{6,17}.

La principal limitación de este estudio es que la encuesta utilizada no estaba validada y fue creada expresamente para analizar una situación excepcional, como fue la pandemia por la COVID-19. Tampoco aporta información sobre la satisfacción de los usuarios con la telefarmacia, evaluación de los procedimientos implantados, repercusión sobre la adherencia al tratamiento, variables de efectividad y/o seguridad, ya que no eran objetivos de esta encuesta. Experiencias previas en nuestro país sobre poblaciones específicas, como enfermos de VIH o hemofílicos^{18,19} han demostrado un elevadísimo grado de satisfacción (de $9,7 \pm 0,7$ sobre 10) sobre la teleconsulta con dispensación domiciliaria, tanto en aspectos como el sistema de envío, la privacidad y la confidencialidad, como sobre la AF recibida. Futuras líneas de investigación deberían analizar los resultados en salud, económicos y de satisfacción y experiencia del paciente, de la selección y aplicación de la telefarmacia en entornos de AF.

Los resultados de la encuesta muestran que la FH en España está preparada para abordar en un corto espacio de tiempo la implantación de esta tecnología, fuera de los términos definidos por la COVID-19. Para ello será necesario desarrollar un marco jurídico sólido adaptado a las necesidades de los pacientes y a la realidad del entorno sanitario actual⁶. Deberán elaborarse procedimientos de aplicación de telefarmacia que incluyan la

definición de criterios de selección de los pacientes que más pueden beneficiarse. Teniendo en cuenta el alto grado de satisfacción alcanzado con su implantación¹⁶, podría ser una prestación que aportara calidad y seguridad al sistema sanitario y una gran percepción del servicio prestado. Todo ello debe tenerse muy presente de cara a la planificación y consolidación de actividades de AF no presencial con telefarmacia desde la pandemia y en el futuro.

En conclusión, la aplicación de la telefarmacia a la AF del paciente externo, asociada a la dispensación a distancia del tratamiento, ha sido ampliamente desarrollada durante la pandemia. Asimismo, esta herramienta ha favorecido la realización de un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes y la persistencia de los tratamientos, además de contribuir a prevenir, en la medida de lo posible, el contagio viral al facilitar el confinamiento domiciliario durante el estado de alarma.

Financiación

Sociedad Española Farmacia Hospitalaria.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [monografía]. Ginebra (Suiza): 2010 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
2. US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The new frontier of patient care and professional practice [monografía]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [consultado 27/05/2020]. Disponible en: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
3. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, et al. ASHP statement on telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):236-41. DOI: 10.2146/ajhp170039
4. Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy Guidelines [monografía en Internet]. Ottawa (Canadá): 2017 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf
5. Le T, Toscani M, Colaizzi J. Telepharmacy: A new paradigm for our profession. *J Pharm Pract.* 2020;33(2):176-82. DOI: 10.1177/0897190018791060
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la Telefarmacia [monografía en internet]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf
7. Poulson IK, Nissen L, Coombes I. Pharmaceutical review using telemedicine—A before and after feasibility study. *J Telemed Telecare.* 2010;16:95-9. DOI: 10.1258/jtt.2009.090716
8. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges. *Integr Pharm Res Pract.* 2016;5:75-82. DOI: 10.2147/IPRP.S101685
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Mapa Estratégico de Atención al paciente externo (MAPEX). Modelos de estratificación de pacientes [página web]. Madrid: 2019 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
10. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés A. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
11. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado* n.º 67 (14 de marzo de 2020).
12. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado* n.º 85 (27 de marzo de 2020).
13. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Estadísticas e Información Sanitaria. Catálogo Nacional de Hospitales 2019. Madrid: 2019 [consultado 24/05/2020]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH_2019.pdf
14. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. *Boletín Oficial del Estado* n.º 17 (20 de enero de 2011).
15. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(8):707-17. DOI:10.1016/j.sapharm.2017.10.011
16. Margusino-Framiñán L, Illaro Uranga A, Lorenzo Lorenzo K, Monte Boquet E, Marquez Saavedra E, Fernandez Bargiela N, et al. Atención farmacéutica al paciente externo durante la pandemia COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S61-5.
17. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de atención farmacéutica de Barbate [monografía en internet]. Barbate (Cádiz): 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Barbate/190531DocumentoBarbate_VF.pdf
18. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Castro-Iglesias Á, Mena-de-Cea A, Rodríguez-Osorio J, Pernas-Souto B, et al. Teleconsultation for the pharmaceutical care of HIV outpatients in receipt of home antiretrovirals delivery: Clinical, economic, and patient-perceived quality analysis. *Telemed J E Health.* 2019;25(5):399-406. DOI: 10.1089/tmj.2018.0041
19. Megías-Vericat J, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal M, Tarazona-Casany M, Pérez-Huertas P, et al. Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia. *J Clin Pharm Ther.* 2018;1-7. DOI: 10.1111/jcpt.12718

Agradecimientos

Agradecemos la contribución de todos los servicios de farmacia hospitalaria que han respondido a la encuesta facilitada por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Se muestra la experiencia de los servicios de farmacia hospitalaria españoles en actividades de atención farmacéutica en consulta externa hospitalaria, dispensación y entrega informada de medicación a distancia durante la crisis sanitaria de la COVID-19.

Es la primera encuesta a nivel nacional en una amplia muestra de hospitales del Sistema Nacional de Salud sobre este procedimiento de telefarmacia.

ANEXO 1. Encuesta de telefarmacia durante la pandemia COVID-19

Nombre del hospital:	Comunidad autónoma:
Actividad	
N.º camas del hospital:	
N.º pacientes externos 2019:	
Realización de actividades de telefarmacia antes de la pandemia: SÍ/NO	
Tipo de circuito utilizado para el envío de medicación (respuesta múltiple):	
<input type="checkbox"/> Envío a domicilio	<input type="checkbox"/> Envío a asociaciones de pacientes
<input type="checkbox"/> Envío a centro de salud	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Envío a oficina de farmacia	
Criterio utilizado para la inclusión de pacientes:	
<input type="checkbox"/> Todos	<input type="checkbox"/> Por circunstancias de cada paciente
<input type="checkbox"/> Por patologías	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Por medicamentos	
Número de envíos realizados por cada uno de los circuitos:	
Envío a domicilio: n.º	Envío a asociaciones de pacientes: n.º
Envío a centro de salud: n.º	Otros: n.º
Envío a oficina de farmacia: n.º	
Medios utilizados para el envío de medicación:	
<input type="checkbox"/> Mensajería externa	<input type="checkbox"/> Distribuidora
<input type="checkbox"/> Medios propios del hospital	<input type="checkbox"/> Otros
<input type="checkbox"/> Voluntarios, correos, protección civil	
¿Ha realizado teleconsulta previa al envío de medicación? SÍ/NO	
¿A qué porcentaje del total de pacientes externos se le ha enviado medicación?	
<input type="checkbox"/> 0-20%	<input type="checkbox"/> 60-80%
<input type="checkbox"/> 20-40%	<input type="checkbox"/> 80-100%
<input type="checkbox"/> 40-60%	
¿Se registró la actividad en la agenda de citación? SÍ/NO	



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic

Encuesta de situación de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19

Begoña Tortajada-Goitia¹, Ramón Morillo-Verdugo², Luis Margusino-Framiñán³, José Antonio Marcos⁴, Cecilia M. Fernández-Llamazares⁵

¹Pharmacy and Nutrition Area, Agencia Sanitaria Costa del Sol, Marbella (Málaga). Spain. ²Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla. Spain. ³Pharmacy Department, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Spain. ⁵Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Begoña Tortajada Goitia
Agencia Sanitaria Costa del Sol
(Servicio de Farmacia)
A7 Km 187
29603 Marbella (Málaga), Spain.

Email:
btortaj@gmail.com

Received 10 June 2020;
Accepted 20 June 2020.
DOI: 10.7399/fh.11527

How to cite this paper

Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-40.

Abstract

Objective: To analyze the status of the implementation and development of telepharmacy as applied to the pharmaceutical care of outpatients treated at hospital pharmacy services in Spain during the COVID-19 pandemic.

Method: Six weeks after the beginning of the confinement period, an online 10-question survey was sent to all members of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. A single response per hospital was requested. The survey included questions on the provision of remote pharmaceutical care prior to the onset of the health crisis, patient selection criteria, procedures for home delivery of medications and the means used to deliver them, the number of patients who benefited from telepharmacy, and the number of referrals made. Finally, respondents were asked whether a teleconsultation was carried out before sending patients their medication and whether these deliveries were recorded.

Resumen

Objetivo: Analizar la situación de la implantación y desarrollo de la telefarmacia aplicada a la atención farmacéutica a pacientes externos de los servicios de farmacia hospitalaria en España durante la pandemia por la COVID-19.

Método: Se envió una encuesta *online* de 10 preguntas a todos los socios de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a las seis semanas del inicio del periodo de confinamiento por la pandemia. Se solicitó una única respuesta por hospital. Se incluyeron preguntas sobre la realización de atención farmacéutica no presencial con dispensación a distancia previa al inicio de la crisis sanitaria, los criterios de selección de pacientes, los procedimientos de envío de medicación y los medios utilizados, el número de pacientes que se han beneficiado de la telefarmacia y el número de envíos realizados. Por último, se identificó la realización o no de teleconsulta previa al envío de medicación y si la actividad quedó registrada.

KEYWORDS

Telemedicine; Telepharmacy; Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Hospital outpatient clinic; SARS-CoV-2; Coronavirus; Pandemic.

PALABRAS CLAVE

Telemedicina; Telefarmacia; Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria; Consulta externa; SARS-CoV-2; Coronavirus; Pandemia.



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.

Results: A total of 39.3% ($n = 185$) of all the hospitals in the National Health System (covering all of Spain's autonomous regions) responded to the survey. Before the beginning of the crisis, 83.2% ($n = 154$) of hospital pharmacy services did not carry out remote pharmaceutical care activities that included telepharmacy with remote delivery of medication. During the study period, 119,972 patients were treated, with 134,142 deliveries of medication being completed. Most hospitals did not use patient selection criteria. A total of 30.2% of hospitals selected patients based on their personal circumstances. Home delivery and informed delivery (87%; 116,129 deliveries) was the option used in most cases. The means used to deliver the medication mainly included the use of external courier services (47.0%; 87 hospitals) or the hospital's own transport services (38.4%; 71 hospitals). As many as 87.6% of hospitals carried out teleconsultations prior to sending out medications and 59.6% recorded their telepharmacy activities in the hospital pharmacy appointments record.

Conclusions: The rate of implementation of telepharmacy in outpatient care in Spain during the study period in the pandemic was high. This made it possible to guarantee the continuity of care for a large number of patients.

Introduction

The increasing adoption of information and communication technologies by society in general and by the health sector in particular, together with the need to transform healthcare to make it more efficient and patient-centered, have in the last few years triggered a growing demand for certain services to be provided remotely. Such services include distance care and monitoring, patient education and counseling, and coordination between different clinical teams. All these services can be subsumed under the category of telemedicine¹.

This demand for remote healthcare has long been recognized in the realm of hospital pharmacy practice. In this respect, the term telepharmacy was coined years ago to refer to the delivery of hospital pharmacy services from a distance^{2,3}. Nonetheless, the literature proposes multiple definitions for the term, each with different variants and nuances^{4,5}. In this regard, the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) has recently published its position statement on telepharmacy, according to which telepharmacy is the provision of pharmaceutical care from a distance through information and communication technologies⁶.

At present, implementation of telepharmacy constitutes a significant challenge for pharmacists devoted mainly to their traditional hospital work, especially when it comes to providing pharmaceutical care to outpatients^{7,8}. Although in Spain the so-called Strategic Outpatient Pharmaceutical Care Map (*Mapa Estratégico para la Atención al Paciente Externo*)^{9,10} provided for the gradual implementation of telepharmacy, the recent SARS-CoV-2 pandemic has accelerated the need to ensure an adequate standard of pharmaceutical care for patients treated by hospital pharmacy departments throughout the country.

A few days after the state of emergency was declared in Spain¹¹, the country's healthcare authorities introduced exceptional norms for dispensing hospital-issued medications as well as a series of procedures aimed at ensuring the provision of all ordinary and extraordinary pharmacy services and protecting individuals, goods and places¹² for as long as the healthcare emergency continued. According to that norm, pharmaceutical authorities of the different autonomous regions were exceptionally authorized to undertake the measures they saw fit to guarantee proper dispensation of hospital-issued medications.

The purpose of this study is to analyze the implementation and development of telepharmacy services in Spain during the COVID-19 pandemic, focusing specifically on one group of beneficiaries, namely hospital pharmacy outpatients.

Methods

A survey was prepared and posted on SEFH's website. An email was sent to all SEFH members inviting them to participate, specifying that only one response per hospital would be accepted. To access the survey,

Resultados: Un 39,3% ($n = 185$) del total de hospitales públicos del Sistema Nacional de Salud pertenecientes a todas las comunidades autónomas respondieron a la encuesta. El 83,2% ($n = 154$) de los servicios de farmacia hospitalarios no realizaban actividades de atención farmacéutica no presencial con telefarmacia que incluyeran envío de medicación antes del inicio de la crisis sanitaria. En el periodo de estudio se atendieron 119.972 pacientes y se realizaron 134.142 envíos de medicación. La mayoría de los hospitales no utilizaron criterios de selección de pacientes. El 30,2% de los centros seleccionaron en función de las circunstancias personales del paciente. La dispensación domiciliaria y entrega informada (87%; 116.129 envíos) fue la opción utilizada de forma mayoritaria para el envío. Los medios para hacer llegar la medicación fueron, principalmente, la mensajería externa (47%; 87 centros) o medios propios del hospital (38,4%; 71 centros). Un 87,6% de los hospitales realizaron teleconsulta previa al envío de medicación y el 59,6% registró la actividad de telefarmacia en la agenda de citación.

Conclusiones: La implantación de la telefarmacia aplicada a la atención a pacientes externos en España durante la pandemia ha sido elevada. Así se ha podido garantizar la continuidad de los tratamientos de un elevado número de pacientes.

SEFH members were required to introduce their membership number. To minimize data attrition and maximize the size of the sample, a reminder was sent 24 hours before the established deadline. The survey remained active for 96 hours. The study period lasted six weeks.

The survey contained 10 questions (Appendix 1). In the first section, respondents had to state their professional information (name of their hospital and autonomous region) and a few details about their hospital (number of beds and number of outpatients treated in 2019). The second section included questions relative to telepharmacy. Firstly, respondents had to state whether their hospital had been providing remote pharmaceutical care with distance dispensing of medications prior to the onset of the health crisis. After that, there were questions about the procedure followed to send the medication to the patients' homes.

The questions about drug deliveries were aimed at gauging the burden of work borne by hospital pharmacies during the pandemic, thereby allowing the extraction of activity indicators. Specifically, respondents were asked about the number of deliveries made to patients receiving remote pharmaceutical care through telepharmacy, and about the percentage that these patients represented of the total candidate patients.

Lastly, two questions were asked about the use of telepharmacy and the information shared with patients in connection with pharmacotherapeutic monitoring activities. One of them asked whether a teleconsultation had taken place prior to sending patients their medication, and the other asked whether telepharmacy activities were recorded in the department's appointments register.

Before proceeding to the analysis of the data, 10 duplicate records had to be removed.

A descriptive analysis was carried out based on the frequency distribution of the different outcome indicators used in the study for a confidence interval of 95%. Given that it was expected that the study population would be made up of all the hospital pharmacy departments in the Spanish National Health System, the sampling accuracy was calculated for a confidence interval of 95% and a response rate of 50%. The Epidat 3.1 (2006) statistical package was used both for calculating sampling accuracy and the confidence interval.

Results

A total of 39.3% ($n = 185$) of hospitals in the Spanish National Health Systems from all autonomous regions responded to the survey (Table 1). Of them, 184 (99.4%) were public or state-contracted hospitals belonging to the National Health System, and only one (0.6%) was a private hospital. Taking into account that the survey was answered by 185 hospital pharmacies, sampling accuracy was found to stand at 5.6%.

In 2019, the hospital pharmacy departments that completed the survey administered (onsite or remote) pharmaceutical care with remote dispensing to

Table 1. Participating hospitals from the different autonomous regions

Autonomous region	No. of hospitals	No. of hospital beds	No. of outpatients in 2019	No. of telepharmacy patients
Andalusia	28	13,123	127,362	27,994
Aragon	7	3,065	18,792	4,801
Autonomous City of Ceuta	–	–	–	–
Autonomous City of Melilla	–	–	–	–
Balearic Islands	5	1,769	25,593	1,135
Basque Country	12	3,942	24,727	5,713
Canary Islands	2	1,120	8,533	615
Cantabria	2	1,207	10,157	2,162
Castile-La Mancha	14	3,594	23,695	3,861
Castile-Leon	11	6,293	31,633	13,902
Catalonia	37	10,984	107,238	13,671
Extremadura	4	2,020	9,936	1,462
Galicia	9	8,096	41,671	11,075
La Rioja	2	1,350	4,603	170
Madrid	26	11,324	83,261	19,919
Navarre	1	1,142	7,457	1,185
Principality of Asturias	3	926	2,672	1,219
Region of Murcia	5	2,099	19,928	923
Region of Valencia	17	6,908	68,510	10,165
TOTAL	185	78,962	615,768	119,972

around 616,000 outpatients. Before the COVID-19 crisis, 83.2% (77.1-88.3%, CI: 95%) ($n = 154$) of hospital pharmacies did not engage in remote pharmaceutical care activities that included the shipping of medications.

Over the study period, 119,972 patients were reported to have received their medications through remote dispensing telepharmacy services, with a total of 134,142 shipments made. This meant that in 41 hospitals over 80% of outpatients received their medication through a telepharmacy procedure (Figure 1).

A total of 87.6% (81.9-92.0%, CI: 95%) of hospital pharmacies conducted a teleconsultation with the patient prior to shipping their medications (Figure 2) and 59.6% (52.0-66.6%, CI: 95%) recorded telepharmacy activities in their appointments register.

The analysis found that 55.7% (48.2-63.1%, IC 95%) of hospital pharmacies did not use any selection criteria to decide which patients could be shipped their medications but rather shipped them to all the patients scheduled to pick up their medication from the hospital pharmacy in the program to spare them the risk of travelling. A total of 44.3% of hospitals had a procedure in place that included some selection criteria: 30.2% of

hospitals selected patients according to their personal circumstances, 9.7% based on their condition; and 4.3% as a function of the nature of their medication or other criteria.

The most frequently used telepharmacy procedure was home dispensing and informed delivery of medications (87.0%) (81.3-91.5%, CI: 95%) (116,129 shipments), followed by coordination with primary care outpatient clinics (8,389 shipments), and coordination with pharmacies (7,512 shipments). Some hospital pharmacy departments used more than one procedure at a time (Figure 2).

The means used to deliver the medications to their addressees included courier companies (47.0%; 87 hospitals), the hospital's own transport services (38.4%; 71 hospitals), recourse to other private and/or volunteer entities (41.6%; 77 hospitals), use of a dedicated drug delivery company (14.0%; 26 hospital), and other solutions (7.0%; 13 hospitals).

Figure 1. Percentage of outpatients who were dispensed their medication remotely by each of the hospitals.

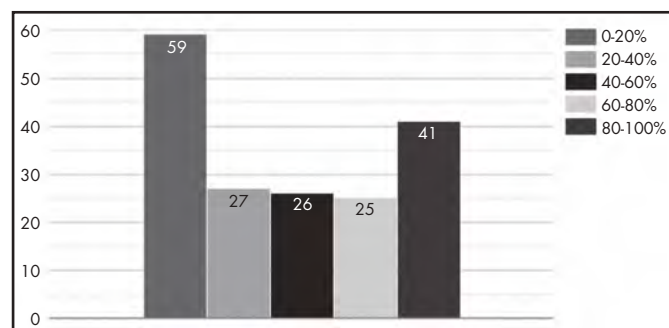


Figure 2. Implementation of pharmaceutical teleconsultations before delivery of medications.

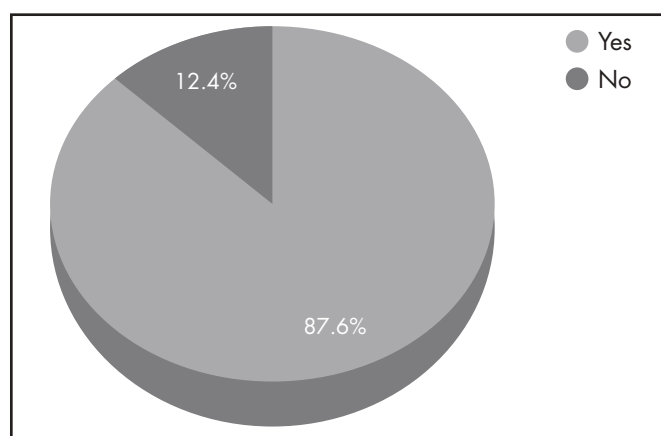
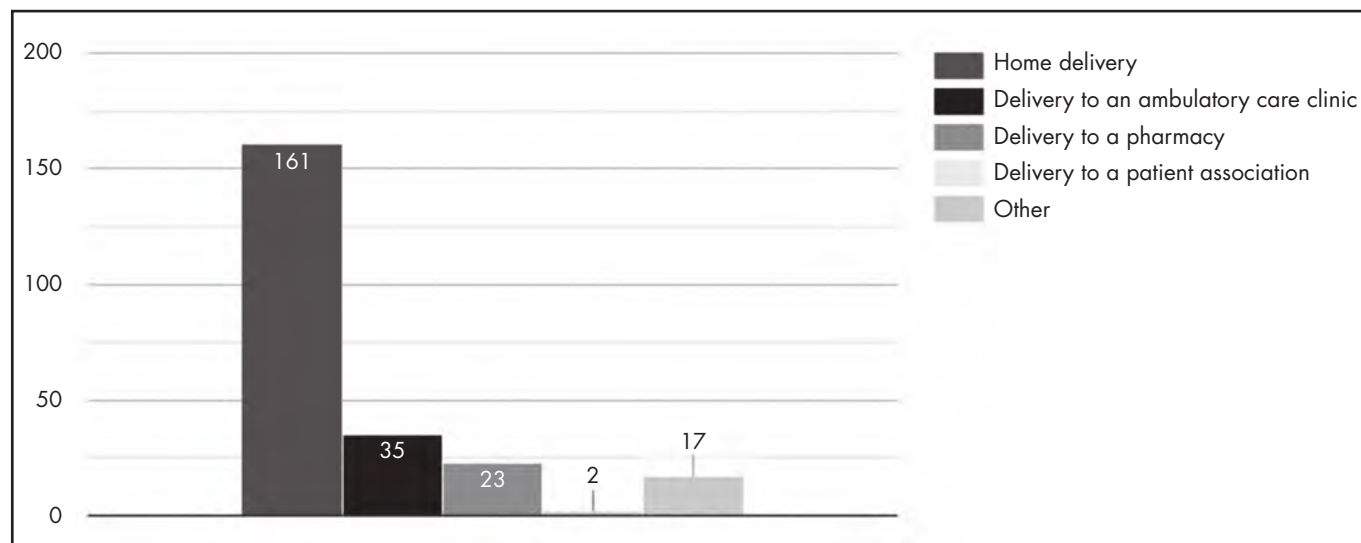


Figure 3. Method used for shipping out medications.



Discussion

Restrictions on mobility and home confinement as a result of the state of emergency declared during the COVID-19 pandemic have turned telepharmacy into a valuable tool for hospital pharmacies to facilitate access to pharmaceutical care and, specifically, enable distance dispensation of hospital-issued medications. This survey afforded SEFH an understanding of the extent to which telepharmacy was implemented across Spain, including details on home dispensing of medications, the means used, and the procedures implemented.

A significant aspect to be underscored is the huge expansion of telepharmacy, including remote dispensing and delivery of medications, during the state of emergency in Spain. Estimations based on the answers provided by respondents to the survey (39.3% of the 471 public hospitals registered in the 2018 edition of the general hospital registry [*Catálogo General de Hospitales*] of Spain's Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare)¹³ indicate that around 300,000 outpatients received telepharmacy services in the country. Special mention should be made of the alacrity with which hospital pharmacies adapted to outpatients' clinical needs arising from the crisis. Indeed, a mere six weeks was enough for a high percentage of pharmaceutical care services to come to be provided through telepharmacy. It must be taken into consideration that, from the onset of the COVID-19 pandemic to the publication of Ministerial Order SND/293/2020 on 25 March, many hospital pharmacies extended their dispensation periods and postponed pharmacological consultations in compliance with the Law¹⁴.

It must be pointed out that most hospital pharmacies scheduled a pharmacological teleconsultation prior to dispensing medication. Different studies have revealed that remote consultations positively impact health outcomes, specifically regarding clinical management and adherence to treatment by chronic patients¹⁵. It was not however the purpose of the survey to look into the teleconsultation methods used; to evaluate the health outcomes achieved by patients; or the costs associated to telepharmacy, which are undoubtedly interesting areas for further investigation into the application of telepharmacy.

One of the most striking findings of the survey was the large number of patients benefiting from telepharmacy services, as recorded in hospital information systems. SEFH's position statement of telepharmacy⁶, published once the study period was over, identifies the electronic medical record as the most efficient information system for the delivery of telepharmacy services and states that, whenever possible, such records should be integrated with the healthcare information systems and the telemedicine systems already in place in the different hospitals. This underscores the sheer usefulness of telepharmacy as a professional support service where the pharmacist's phy-

sical presence is replaced by a relationship with the patient which, though virtual, abides by all the face-to-face procedures already in place in the hospital. For this relationship to work smoothly, hospital pharmacists were required to act as fast as possible to provide patients with all the information they needed before telepharmacy could be delivered to them. The pharmacotherapeutic expertise of specialist pharmacists together with the meticulous registration of pharmaceutical care interventions in the patients' electronic medical record have allowed them to make fast decisions in collaboration with the other members of the multidisciplinary team in charge of the patient before the medication was dispensed and shipped out to the patient.

Although there was no requirement for hospital pharmacies to use any single shipping method, most deliveries during this period were shipped to the patient's home. On most occasions, hospitals used courier companies for these deliveries, although in some cases other methods were used such as the hospital's own transport services, volunteers, postal services, or civil protection services. The profuse recourse to courier companies may have been motivated by the availability of the so-called solidarity fund (*fondo solidario*) instituted by SEFH on 1 April, which made it possible for hospital pharmacies to ship medications free of charge, a benefit that had up to then not been included in their service offering, or at least not to the extent that it eventually became necessary. In the future, hospital pharmacies will have to further develop telepharmacy as a complementary tool within a mixed pharmaceutical care model based on both an onsite and a distance component, which caters for the individual needs of patients in an increasingly humanized healthcare environment^{16,17}.

The main limitation of this study lies in the fact that the survey was not validated prior to its administration and was specifically created to analyze a situation as exceptional as the COVID-19 pandemic. Nor does the study contribute any information on the degree of satisfaction of telepharmacy users; evaluate the procedures implemented; analyze their effect on treatment adherence; or consider any effectiveness or safety variables, as such aspects were not covered by the survey. Earlier telepharmacy experiences with specific populations such as HIV or hemophilic patients^{18,19} showed a very high level of satisfaction (9.7 ± 0.7 out of 10) with teleconsultations and home dispensing, regarding the shipping system used, the privacy and confidentiality it allowed, and the quality of care it provided. Future research work should focus on health outcomes, as well as on the economic effects of delivering pharmaceutical care through telepharmacy, without leaving aside other aspects such as patient satisfaction and the experience of care.

The results of the survey show that hospital pharmacies in Spain have the capacity to embrace the implementation of efficient telepharmacy services in the near future, once the COVID-19 pandemic finally recedes. For that it will be necessary to develop a robust legal framework, adapted to the patients' needs and to the current challenges in the realm of public health⁶.

Telepharmacy-specific procedures will have to be developed that include a definition of the criteria to be applied to select potential beneficiaries of the service. Taking into consideration the high degree of satisfaction reported since its implementation¹⁶, telepharmacy could become a service that bolsters the quality and safety of the healthcare system with high rates of user approval. All these factors must be considered when planning and consolidating the delivery of remote pharmaceutical care through telepharmacy in the future.

In short, telepharmacy associated to the remote dispensing of medications has undergone a significant expansion during the COVID-19 pandemic in the outpatient care setting. This new tool has also made it possible to monitor patients from a pharmacotherapeutic point of view, evaluate treatment adherence and even reduce the infection rate by facilitating home confinement during the state of emergency.

Funding

Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH).

Bibliography

1. World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [Monograph]. Geneva (Switzerland): 2010 [accessed 05/28/2020]. Available at: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
2. US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The new frontier of patient care and professional practice [Internet monograph]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [accessed 05/27/2020]. Available at: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
3. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, et al. ASHP statement on telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):236-41. DOI: 10.2146/ajhp170039
4. Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy guidelines [Internet monograph]. Ottawa (Canada): 2017 [accessed 05/28/2020] Available at: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf
5. Le T, Toscani M, Colaizzi J. Telepharmacy: A new paradigm for our profession. *J Pharm Pract.* 2020;33(2):176-82. DOI: 10.1177/0897190018791060
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la Telefarmacia [Internet monograph]. Madrid: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf
7. Poulson IK, Nissen L, Coombes I. Pharmaceutical review using telemedicine—A before and after feasibility study. *J Telemed Telecare.* 2010;16:95-9. DOI: 10.1258/jtt.2009.090716
8. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges. *Integr Pharm Res Pract.* 2016;5:75-82. DOI: 10.2147/IPRP.S101685
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo [Internet]. Madrid: 2019; [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
10. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés A. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
11. Real Decreto 463/2020, de 14 de marzo, por el que se declara el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado* núm. 67, (14 de marzo de 2020).
12. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado* núm. 85, (27 de marzo de 2020).
13. Estadísticas e Información Sanitaria. Catálogo Nacional de Hospitales 2019; Madrid, 2019 [accessed 05/24/2020]. Available at: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/prestaciones/centrosServiciosSNS/hospitales/docs/CNH_2019.pdf
14. Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación. *Boletín Oficial del Estado* núm. 17, (20 de enero de 2011).
15. Niznik JD, He H, Kane-Gill SL. Impact of clinical pharmacist services delivered via telemedicine in the outpatient or ambulatory care setting: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(8):707-17. DOI:10.1016/j.sapharm.2017.10.011
16. Margusino-Framiñán L, Illaro Uranga A, Lorenzo Lorenzo K, Monte Boquet E, Márquez Saavedra E, Fernández Bargiela N, et al. Atención farmacéutica al paciente externo durante la pandemia COVID-19. *Telefarmacia. Farm Hosp.* 2020;44(Supl 1):S61-5.
17. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de atención farmacéutica de Barbate [Internet monograph]. Barbate (Cádiz) 2020 [accessed 05/30/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Barbate/190531DocumentoBarbate_VF.pdf
18. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Castro-Iglesias Á, Mena-de-Cea A, Rodríguez-Osorio J, Pernas-Souto B, et al. Teleconsultation for the pharmaceutical care of HIV outpatients in receipt of home antiretrovirals delivery: Clinical, economic, and patient-perceived quality analysis. *Telemed J E Health.* 2019;25(5):399-406. DOI: 10.1089/tmj.2018.0041
19. Megias-Vericat J, Monte-Boquet E, Martín-Cerezuela M, Cuéllar-Monreal M, Tarazona-Casany M, Pérez-Huertas P, et al. Pilot evaluation of home delivery programme in haemophilia. *J Clin Pharm Ther.* 2018;1-7. DOI: 10.1111/jcpt.12718

Acknowledgements

The authors would like to thank all the different hospital pharmacy departments that have answered the questionnaire prepared by the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to scientific literature

The study reports on the experience gained by hospital pharmacy departments in Spain in the areas of outpatient pharmaceutical care and remote dispensing and informed delivery of medication during the COVID-19 crisis. This is the first nationwide survey of a large sample of hospitals in the Spanish National Health System on the provision of telepharmacy.

APPENDIX 1. Survey on the provision of telepharmacy services during the COVID-19 pandemic

Hospital name:	Autonomous region:
Activity	
No. of beds:	
No. of outpatients (2019):	
Was your hospital delivering telepharmacy services before the pandemic? YES/NO	
Type of delivery (multiple choice):	
<input type="checkbox"/> Home delivery	<input type="checkbox"/> Delivery to a patient association
<input type="checkbox"/> Delivery to an ambulatory care clinic	<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> Delivery to a pharmacy	
Patient selection criteria:	
<input type="checkbox"/> No criteria were used	<input type="checkbox"/> By personal circumstances
<input type="checkbox"/> By condition	<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> By medication prescribed	
Number of shipments made to the different destinations:	
Home deliveries: No.	Patient associations: No.
Ambulatory care center: No.	Other: No.
Pharmacy: No.	
Shipment method used:	
<input type="checkbox"/> Courier service	<input type="checkbox"/> Distribution company
<input type="checkbox"/> Hospital's own transport services	<input type="checkbox"/> Other
<input type="checkbox"/> Volunteers, post, civil protection	
Was a teleconsultation conducted prior to shipping the medication? YES/NO	
What proportion of the total number of outpatients were shipped their medication?	
<input type="checkbox"/> 0-20%	<input type="checkbox"/> 60-80%
<input type="checkbox"/> 20-40%	<input type="checkbox"/> 80-100%
<input type="checkbox"/> 40-60%	
Was the delivery recorded in the appointments register? YES/NO	



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario

Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors

María Sacramento Díaz-Carrasco¹, Eva González-Haba²,
Juana Inés García-Soler¹, Alberto Espuny-Miró¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

María Sacramento Díaz Carrasco
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Virgen de la Arrixaca
Ctra. Cartagena s/n.
30120 El Palmar (Murcia), España.

Correo electrónico:
msacramento.diaz@carm.es

Recibido el 17 de junio de 2019;
aceptado el 29 de enero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11328

Cómo citar este trabajo

Díaz-Carrasco MS, González-Haba E, García-Soler JI, Espuny-Miró A. Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. *Farm Hosp.* 2020;44(4):141-8.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es identificar mediante revisión bibliográfica los factores dependientes del tumor que condicionan la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, incidiendo especialmente en aquellos que se postulan como posibles biomarcadores predictivos.

Método: Búsquedas en Pubmed con los términos *biomarkers*, PD-1, PD-L1, CTLA-4, *checkpoint inhibitors*, en el título o el *abstract*, seleccionando aquellos que incluyeran información relevante sobre factores tumorales que condicionan la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Se priorizaron estudios en humanos (ensayos clínicos y revisiones) publicados entre enero de 2015 y junio de 2019, en idiomas inglés y español.

Resultados: La revisión pone de manifiesto las complejas relaciones entre sistema inmunitario y tumor, con factores que influyen en la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario variados, y aun poco conocidos, lo cual dificulta la obtención de biomarcadores predictivos sencillos y/o universales.

Conclusiones: Actualmente los únicos biomarcadores utilizados en práctica clínica, en algunos escenarios, son la expresión del ligando del receptor de muerte celular programada-1 y la inestabilidad de microsatélites/deficiencias en las enzimas de reparación de los apareamientos erróneos durante la replicación del ácido desoxirribonucleico, aunque su utilidad es limitada. La carga mutacional y las firmas génicas asociadas a interferón gamma se postulan como biomarcadores útiles, una vez sistematizadas las técnicas de determinación y los puntos de corte.

Abstract

Objective: The present paper provides a literature review aimed at identifying the tumor-dependent factors capable of influencing a subject's response to immune checkpoint inhibitors, with a special emphasis on those that may act as predictive biomarkers.

Method: A search was performed of the terms *biomarkers*, PD-1, PD-L1, CTLA-4, and *checkpoint inhibitors* in the title and the abstract of the records in the PubMed database. Articles including relevant information on the tumor-dependent factors capable of influencing a subject's response of immune checkpoint inhibitors were selected. Priority was given to studies in humans (clinical trials and reviews) published between January 2015 and June 2019, in English and Spanish.

Results: The literature review exposed the complex relationship that exists between the immune system and tumors. It also revealed that the factors capable of influencing a subject's response to immune checkpoint inhibitors are multiple, heterogeneous and ill understood, which makes it difficult to obtain simple and/or universal predictive biomarkers.

Conclusions: The only biomarkers currently used in clinical practice include the expression of the programmed cell death ligand-1 and microsatellite instability/ deficient DNA mismatch repair, but their usefulness is limited. Tumor mutational burden and gene signatures associated to IFN- γ could become useful biomarkers once determination techniques and cutoff points are systematized.

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores; Inhibidores puntos de control inmunitario; Inmunoterapia; Receptor de muerte celular programada-1.

KEYWORDS

Biomarkers; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy; Programmed cell death-1 receptor.



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

Los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI), antiantígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4) y, en especial, antirreceptor de muerte celular programada-1 (PD-1) o su ligando (PD-L1), se han incorporado al tratamiento de múltiples tumores en los últimos años, prolongando de forma significativa la supervivencia de algunos pacientes¹⁻³. Por otra parte, son tratamientos asociados a un perfil de toxicidad nada despreciable^{4,5}.

El impacto asistencial y económico que supone esta estrategia de tratamiento pone el foco de la investigación y de la evaluación de la eficiencia en estos medicamentos. El principal problema es la ausencia casi total de biomarcadores predictivos de respuesta que permitan la correcta selección de los pacientes que se van a beneficiar, reduciendo la exposición a la toxicidad en aquellos pacientes con baja probabilidad de beneficio y reduciendo los costes para el Sistema Nacional de Salud.

Actualmente disponemos de muchos datos referentes a factores que condicionan la respuesta a la inmunoterapia. Estos factores van a depender del paciente, del tumor, del ambiente y de otros factores, como diversos tratamientos previos o concomitantes que esté recibiendo el paciente.

El objetivo principal de los estudios en este campo es conseguir, con estos factores, biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento inmunoterápico, que nos permitan la selección de aquellos pacientes con mayor probabilidad de beneficio clínico para maximizar la relación beneficio/riesgo de su uso y reducir costes innecesarios.

El desarrollo de biomarcadores para la inmunoterapia es un desafío mucho mayor que el desarrollo de biomarcadores para los tratamientos dirigidos a dianas. En este último caso, la búsqueda de biomarcadores se centra en las características específicas de las células tumorales y de las mutaciones *driver* que ocurren en ellas. En el caso de la inmunoterapia, además de las alteraciones de las células tumorales, están implicados otros factores, tan relevantes o más, como las características del microambiente tumoral y la respuesta inmunitaria del huésped⁶. Nos encontramos con un escenario dinámico, inducible, más heterogéneo y con marcadores con rangos de expresión continuos, con la dificultad adicional de tener que establecer puntos de corte.

En este contexto, el objetivo del presente trabajo es identificar, mediante revisión bibliográfica, los factores dependientes del tumor que condicionan la respuesta a los ICI, incidiendo especialmente en aquellos que se postulan como posibles biomarcadores predictivos.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica estructurada, mediante búsqueda de artículos recogidos en la base de datos PubMed, con la finalidad de identificar los factores tumorales que condicionan la respuesta a los ICI. La estrategia de búsqueda incluyó los términos: *biomarkers*, PD-1, PD-L1, CTLA-4, *checkpoint inhibitors*, en el título o el *abstract*. Se han seleccionado ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados, revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis; en humanos; idiomas inglés o español y fechas entre enero de 2015 y junio de 2019. A esta búsqueda inicial se añadieron referencias en los artículos seleccionados, consideradas como relevantes para la revisión.

La selección de los estudios se realizó de manera independiente por dos autores; si el artículo pasaba un filtro inicial en función de la revisión del título y del *abstract*, el texto completo se revisaba para verificar si respondía al objetivo del estudio. En caso de información redundante, se seleccionaron los artículos en base a su mayor actualización, claridad y amplitud. La extracción de datos de los estudios también se realizó de manera independiente por los dos autores.

Resultados

De un total de 298 artículos (31 ensayos clínicos y 267 revisiones), fueron seleccionadas 50 referencias que cumplan el propósito del estudio (Tabla 1).

Los factores tumorales que se han relacionado con la eficacia o efectividad de los ICI se agrupan principalmente en aquellos que definen las características inmunitarias del microambiente tumoral, la presencia de determinadas poblaciones linfocitarias infiltrando el tumor, la expresión de PD-L1 por las células tumorales o los linfocitos presentes en el tejido tumoral, la carga de mutaciones del tumor o la presencia de déficits en las enzimas de reparación del ácido desoxirribonucleico (ADN) o inestabilidad

de microsatélites. Por último, se están desarrollando firmas génicas que permitan identificar los tumores con estas características que los hagan más susceptibles al tratamiento con ICI.

Perfiles inmunitarios en relación con el microambiente tumoral: inmunofenotipos

Se han descrito tres perfiles inmunitarios en relación con el microambiente tumoral^{6,7}, que se correlacionan con la respuesta frente a la terapia con anti-PD-1/L1: El fenotipo inflamado, que presenta infiltración por linfocitos CD8+, y otras células inmunitarias (en el parénquima tumoral), junto con la presencia de citoquinas proinflamatorias; el fenotipo inmunodesértico, sin presencia de infiltrado inmunitario, que puede ser consecuencia de mecanismos de tolerancia, ignorancia inmunitaria, o falta de imprimación o activación de células T; y el fenotipo inmunoexcluido, en el cual los linfocitos T CD8+ se acumulan alrededor del tumor, pero no lo infiltran. Puede deberse a la presencia de barreras o factores vasculares, presencia de citoquinas específicas o factores inhibitorios en el estroma.

Difícilmente un tumor con un microambiente tumoral de fenotipo desértico o inmunoexcluido va a responder a la inmunoterapia con ICI. El fenotipo inflamado confiere mayor probabilidad de respuesta, pero su presencia tampoco garantiza esa respuesta. La infiltración con células T efectoras CD8+ es necesaria, pero estas células, a su vez, pueden presentar un estado disfuncional, con un fenotipo exhausto o hiperexhausto. Pueden existir en el infiltrado otras células inmunitarias supresoras, como linfocitos T reguladores (Treg), células supresoras de origen mieloide, células B supresoras o fibroblastos asociados al cáncer. Además, las células tumorales, en estos tumores inflamados, pueden expresar factores inhibitorios, reducir la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (necesarias para la presentación antigénica) u otras vías que reducen la sensibilidad a la inmunidad antitumoral⁶.

Cabe señalar que el uso de tratamiento previo o concomitante de otro tipo de terapias (radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida, etc.) puede inducir la inflamación del microambiente tumoral, aumentando así la sensibilidad a los ICI. Esta es la base de múltiples estudios de combinación en curso⁸⁻¹⁰.

En abril de 2018, Thorsson *et al.*¹¹ publicaron los resultados de un análisis complejo inmunogenómico realizado sobre más de 10.000 tumores de 33 tipos de cáncer, utilizando datos del proyecto "The Cancer Genome Atlas". Los autores identificaron seis subtipos en base al microambiente tumoral: cicatrización de heridas, interferón γ (INF- γ) dominante, inflamatorio, deplecionado de linfocitos, poco activo inmunológicamente, y factor de crecimiento transformante β (TGF- β) dominante. Los autores indicaron que estos subtipos inmunitarios tienen un potencial pronóstico y terapéutico, proponiendo su uso para futuros estudios.

Linfocitos infiltrantes del tumor

La infiltración tumoral por distintas células inmunitarias ha demostrado un valor pronóstico en distintos tipos tumorales, por ejemplo, en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) reseca¹² o en CPNM metastásico¹³.

Usó *et al.*¹² describen relación entre la infiltración por células CD4+ y CD8+, en distintos compartimentos tumorales, y mayor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes con CPNM reseca¹². La infiltración por células FOXP3+ en el compartimento estromal se asoció con peor pronóstico.

En el metaanálisis de Geng *et al.*¹³, publicado en 2015, se refleja que la infiltración profunda de los tumores con células T CD8+ y CD4+ se correlaciona frecuentemente con mejor SG en pacientes con cáncer de pulmón metastásico. Por el contrario, una alta densidad de linfocitos Treg (FOXP3+) puede reconocerse como un factor pronóstico negativo.

Otros autores han observado correlación entre la presencia de linfocitos T CD8+ infiltrando el tumor y la respuesta a las terapias con ICI en otros tipos tumorales. Así, por ejemplo, Tume^h *et al.*¹⁴, en un trabajo publicado en *Nature* en 2014, describen que la infiltración por células T CD8+, sobre todo en el margen invasivo del tumor, predice la respuesta al tratamiento con anti-PD-1 en pacientes con melanoma metastásico.

Daud *et al.*¹⁵, en 2016, van un paso más allá y analizan, mediante citometría de flujo multiparámetro, las poblaciones de linfocitos T CD8+ infiltrantes del tumor, en pacientes con melanoma metastásico en tratamiento con

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Hallazgos principales
Planchard D ¹	2018	Suiza	Documento técnico	No aplica	Diagnóstico, biología molecular. Tratamiento. Seguimiento
Karlsson AK ²	2017	Reino Unido	Metaanálisis	3.628	Eficacia. Tolerabilidad
Escudier B ³	2019	Europa	Documento técnico	No aplica	Diagnóstico. Tratamiento. Seguimiento
Brahmer JR ⁴	2018	Estados Unidos	Documento técnico	No aplica	Manejo de toxicidad inmunomediada
Haanen JB ⁵	2017	Europa	Documento técnico	No aplica	Toxicidad. Manejo de toxicidad inmunomediada
Chen DS ⁶	2017	Estados Unidos	Revisión	No aplica	Biomarcadores implicados en la respuesta
Hegde PS ⁷	2016	Estados Unidos, Suiza	Revisión	No aplica	Mecanismo de acción. Biomarcadores implicados en la respuesta
Joshi S ⁸	2019	Estados Unidos	Revisión	No aplica	Estrategias combinadas
Amin A ⁹	2019	Estados Unidos	Revisión	No aplica	Estrategias combinadas en carcinoma de células renales
Hanna GG ¹⁰	2016	Reino Unido	Revisión	No aplica	Estrategias combinadas con radioterapia
Thorsson V ¹¹	2018	Bélgica, Brasil, Canadá, Estados Unidos, Qatar	Estudio observacional	> 10.000	Biomarcadores pronóstico
Usó M ¹²	2019	España	Estudio observacional	122	Subpoblaciones de linfocitos T como biomarcadores pronóstico
Geng Y ¹³	2015	China	Metaanálisis	8.600	Influencia de los linfocitos T infiltrantes en la supervivencia
Tumeh PC ¹⁴	2014	Estados Unidos, Francia	Estudio observacional	46	Influencia de los linfocitos T CD8+ infiltrantes en la respuesta
Daud A ¹⁵	2016	Austria, Estados Unidos	Estudio observacional	40	Influencia de los linfocitos T CD8+ infiltrantes en la respuesta
Berger KN ¹⁶	2018	Estados Unidos	Revisión	No aplica	Expresión de PD-L1 y su relación con la respuesta
Khunger M ¹⁷	2017	Estados Unidos	Metaanálisis	6.664	Expresión de PD-L1 y su relación con la respuesta
Grizzi G ¹⁸	2017	Italia	Revisión	No aplica	Biomarcadores predictivos de respuesta
Hansen AR ¹⁹	2016	Canadá	Revisión	No aplica	Test diagnósticos de PD-L1
Hirsch FR ²⁰	2017	Estados Unidos	Validez de pruebas diagnósticas	No aplica	Test diagnósticos de PD-L1: Evaluación clínica y analítica de los distintos test
Rimm DL ²¹	2017	Estados Unidos	Validez de pruebas diagnósticas	No aplica	Test diagnósticos de PD-L1: Rendimiento de los distintos test
Büttner R ²²	2017	Alemania, Canadá, España, Francia, Italia, Reino Unido	Revisión	No aplica	Test diagnósticos de PD-L1: Comparación entre los distintos test de determinación de PD-L1
Reck M ²³	2016	Alemania, Australia, Canadá, España, Hungría, Irlanda, Israel, Japón, Reino Unido	Ensayo clínico	305	Supervivencia libre de progresión y seguridad de pembrolizumab con respecto a platino en CPNM avanzado y expresión de PD-L1 superior al 50% de células tumorales
Herbst RS ²⁴	2016	Brasil, Corea del Sur, España, Estados Unidos, Francia	Ensayo clínico	1.034	Supervivencia de pembrolizumab frente a docetaxel en pacientes con CPNM avanzado previamente tratados y expresión de PD-L1
Powles T ²⁵	2017	Alemania, España, Canadá, Hungría, Japón, Reino Unido, Taiwán	Ensayo clínico	990	Supervivencia y seguridad de pembrolizumab en monoterapia y en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia en carcinoma urotelial metastásico
Galsky MD ²⁶	2018	Australia, España, Estados Unidos, Grecia, Japón, Suiza	Ensayo clínico	1.213	Supervivencia de atezolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino frente a quimioterapia en 1ª línea de carcinoma urotelial metastásico
Silva MA ²⁷	2018	España	Estudio observacional	50	Test diagnósticos de PD-L1
Inoue Y ²⁸	2016	Japón	Estudio observacional	654	Biomarcadores predictivos de respuesta: Número de copias de PD-L1
Paré L ²⁹	2018	España, Estados Unidos	Estudio observacional	773	Biomarcadores predictivos de respuesta: PD-1 ARNm y linfocitos T CD8+ activados
Snyder A ³⁰	2014	Estados Unidos	Estudio observacional	64	Bases genéticas predictivas de respuesta a anti-CTLA-4 en melanoma

Tabla 1 (cont.). Resumen de los estudios incluidos en la revisión

Autor	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Hallazgos principales
Carbone DP ³¹	2017	Alemania, Canadá, Estados Unidos, España, Holanda, República Checa Rumanía, Suiza	Ensayo clínico	423	Supervivencia de nivolumab en primera línea de tratamiento de CPNM avanzado en pacientes con expresión de PD-L1 mayor del 5%
Hellmann MD ³²	2018	Alemania, Australia, Chile, Estados Unidos, España, Francia, Holanda, Italia, Polonia, Rumanía	Ensayo clínico	1.004	Supervivencia libre de progresión de nivolumab junto a ipilimumab en CPNM y alta carga mutacional
Ramalingam SS ³³	2018	Alemania, Australia, Canadá, España, Estados Unidos	Ensayo clínico	288	La carga mutacional y su relación con la respuesta de nivolumab junto a ipilimumab a dosis bajas en primera línea de CPNM avanzado o metastásico
Ready N ³⁴	2019	Alemania, Australia, Canadá, España, Estados Unidos	Ensayo clínico	252	Supervivencia libre de progresión de nivolumab junto a ipilimumab a dosis bajas en primera línea de CPNM avanzado o metastásico independiente de la expresión de PD-L1
Rosenberg JE ³⁵	2016	Alemania, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia,	Ensayo clínico	310	Atezolizumab presenta mayor respuesta en pacientes con carcinoma urotelial refractarios a platino con una mayor expresión de PD-L1 en sus células tumorales
Balar AV ³⁶	2017	Alemania, España, Estados Unidos, Francia, Holanda, Italia, Reino Unido	Ensayo clínico	119	Atezolizumab presenta una mayor respuesta y supervivencia en primera línea de tratamiento de carcinoma urotelial independientemente de la expresión de PD-L1
Cristescu R ³⁷	2018	Estados Unidos	Estudio observacional	> 300	Carga mutacional, expresión de PD-L1 y expresión génica de marcadores de inflamación como factores predictivos de respuesta a pembrolizumab
Nadal E ³⁸	2018	España	Revisión	No aplica	Actualización de biomarcadores en inmunoncología
Chan TA ³⁹	2019	Alemania, Estados Unidos, Reino Unido, Suiza	Revisión	No aplica	Carga mutacional, biomarcador relacionado con la respuesta
Samstein RM ⁴⁰	2019	Estados Unidos	Estudio observacional	1.662	Carga mutacional, biomarcador relacionado con la eficacia
Le DT ⁴¹	2017	Estados Unidos	Ensayo clínico	86	Deficiencia de MMR, biomarcador relacionado con la respuesta
Scarpa A ⁴²	2016	Europa	Documento técnico	No aplica	Biomarcadores
Bonneville R ⁴³	2017	Estados Unidos	Estudio observacional	1.139	Presencia de inestabilidad de microsatélites en diversos tumores
Abida W ⁴⁴	2019	Estados Unidos	Estudio observacional	1.346	Prevalencia de deficiencia de MMR e inestabilidad de microsatélites en el cáncer de próstata e influencia en la respuesta
Lemery S ⁴⁵	2017	Estados Unidos	Artículo de opinión	No aplica	Indicación terapéutica de pembrolizumab según biomarcador
Viale G ⁴⁶	2017	Italia	Revisión	No aplica	Deficiencia de MMR como biomarcador relacionado con la respuesta
Schrock AB ⁴⁷	2019	Estados Unidos	Estudio observacional	22	Carga mutacional e inestabilidad de microsatélites como biomarcadores predictivos de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal metastásico
Ayers M ⁴⁸	2017	Estados Unidos	Estudio observacional	220	Biomarcadores predictivos de respuesta, la expresión génica de IFN- γ
Solomon B ⁴⁹	2018	Australia	Revisión	No aplica	Biomarcadores predictivos de respuesta en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
Fehrenbacher L ⁵⁰	2016	Alemania, Bélgica, Corea del Sur, España, Estados Unidos, Reino Unido	Ensayo clínico	287	Supervivencia global de atezolizumab frente a docetaxel en pacientes con CPNM previamente tratados

ARNm: ácido ribonucleico mensajero; CPNM: cáncer de pulmón no microcítico; CTLA-4: antígeno 4 del linfocito T citotóxico; IFN- γ : interferón γ ; MMR: apareamientos erróneos; PD-1: antirreceptor de muerte celular programada-1; PD-L1: su ligando del antirreceptor de muerte celular programada-1.

nivolumab o pembrolizumab. Los pacientes con más de un 20% de células con alta expresión de CTLA-4 y PD-1 mostraron respuestas más favorables al tratamiento, respecto a aquellos pacientes con poblaciones del 20% o inferiores. Los autores indican que sus datos sugieren que la abundancia relativa de linfocitos infiltrantes del tumor CD8+, parcialmente exhaustos, predice la respuesta al tratamiento con anti-PD-1. Sin embargo, la técnica utilizada es de difícil implementación en práctica clínica.

Expresión de PD-L1

El papel de PD-L1 en la respuesta inmunitaria a los tumores se resume de forma sencilla: los neoantígenos expresados en la superficie de las células cancerosas son reconocidos como extraños, induciendo una respuesta antitumoral mediada por los linfocitos infiltrantes del tumor; como parte de esta respuesta, se produce INF- γ , el cual, a su vez, induce la expresión de PD-L1; la unión de PD-L1 a su receptor, PD-1, inhibe las funciones efectoras de los linfocitos¹⁶.

La expresión de PD-L1 ha sido el primer biomarcador predictivo de respuesta incorporado en la práctica clínica para dirigir el uso de fármacos anti-PD-1/PD-L1 en algunos escenarios clínicos. No obstante, es un biomarcador imperfecto: una mayor expresión se correlaciona generalmente con una mayor probabilidad de respuesta/beneficio clínico¹⁷; sin embargo, ni su expresión elevada garantiza la respuesta, ni la falta de expresión garantiza la ausencia de beneficio y, por tanto, no puede usarse para excluir pacientes del tratamiento con estos fármacos, salvo contadas excepciones, asociadas principalmente al diseño de los ensayos clínicos. El valor predictivo puede depender también de la histología tumoral¹⁷.

En el CPNM se ha estudiado ampliamente el valor predictivo de la expresión de PD-L1, observándose asociación con la SG en los pacientes tratados con distintos inhibidores de PD-1/PD-L1 en monoterapia¹⁸.

El desarrollo clínico y la aprobación de los distintos compuestos se ha realizado en base a distintos test diagnósticos para la cuantificación de la expresión de PD-L1¹⁹. Las diferencias críticas entre estos test derivan del uso de distintos anticuerpos, el estudio del marcador en diferentes tipos celulares y compartimentos tisulares, así como el umbral de positividad de tinción definido en cada estudio. El uso de distintos test puede originar distinta clasificación de los pacientes, incluyendo poblaciones distintas en los diversos ensayos clínicos y, por tanto, no permite la comparación indirecta de los resultados de los distintos estudios. Este escenario complica la selección de pacientes en la práctica asistencial.

La comparación entre los distintos test de determinación ha sido abordada por varios autores^{20,21}. En la revisión publicada en 2017 por Büttner *et al.*²², valorando este aspecto en CPNM, se pone de manifiesto una alta concordancia interensayo y reproducibilidad entre observadores para tres de las plataformas disponibles (siempre que hablemos de medida en células tumorales) (28-8 PharmDx, 22C3 PharmDx y SP263 Assay). La variabilidad en células inmunitarias es mayor intra e interensayo. Los autores sugieren que estas tres técnicas serían intercambiables para uso clínico en CPNM. La técnica SP142 Assay se asoció con la detección de menor expresión de PD-L1, incluso en membrana de células tumorales.

A pesar de todas las deficiencias, hay escenarios en los que la determinación de PD-L1 sí condiciona la selección de pacientes, por ejemplo en el caso de pembrolizumab en primera línea de CPNM con PD-L1 mayor del 50%²³ y en segunda línea mayor del 1%²⁴, porque fue el criterio de inclusión en los ensayos clínicos que le dieron las indicaciones. En el carcinoma urotelial, en pacientes no candidatos a platino (inicialmente aprobado sin selección por PD-L1), porque datos preliminares de estudios fase III en curso demostraron menor supervivencia en pacientes con baja expresión del biomarcador, en tratamiento con pembrolizumab (Keynote-361)²⁵ o atezolizumab (IMvigor130)²⁶, en comparación con quimioterapia. Este hallazgo llevó a la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency a restringir la utilización de estos fármacos en monoterapia a pacientes con cáncer urotelial localmente avanzado/metastásico, no candidatos a cisplatino y cuyos tumores expresen PD-L1 $\geq 10\%$ con una puntuación positiva combinada en el caso de pembrolizumab y $\geq 5\%$ para atezolizumab.

Se están buscando activamente otros enfoques alternativos o complementarios a la determinación inmunohistoquímica de PD-L1.

Por ejemplo, Silva *et al.*²⁷ proponen diferenciar entre patrones de tinción del PD-L1 reactivo *versus* constitutivo para, de este modo, mejorar la precisión del biomarcador. Por otra parte, Inoue *et al.*²⁸, en un estudio realizado en 654 pacientes con CPNM resecaado, sugieren el uso adicional o alter-

nativo de la determinación del número de copias de PD-L1 para mejorar el valor predictivo.

En el estudio de Paré *et al.*²⁹ se relaciona la expresión de PD-1, mediante determinación de ácido ribonucleico (ARN) mensajero (plataforma nCounter), con la respuesta global y la SLP en distintos tipos tumorales. Es un estudio retrospectivo en el que se analizan muestras parafinadas de tumores tratados con nivolumab o pembrolizumab. Estos autores no encuentran correlación entre la determinación inmunohistoquímica de PD-L1 y la expresión génica de PD-1. Según los autores, la expresión de PD-1 se asocia con la sensibilidad a los fármacos anti-PD-1 de forma más fuerte que cualquier otro marcador inmunitario evaluado. Esta expresión estaría asociada a la presencia de linfocitos CD8+ activados. No obstante, se trata de un estudio limitado a un grupo heterogéneo de pacientes con diversos tumores y se precisarían estudios prospectivos, aleatorizados, para establecer la utilidad clínica y el umbral de positividad óptimo.

Carga mutacional del tumor

El estudio de Snyder *et al.*³⁰, publicado en 2014, es uno de los primeros ensayos que aporta datos de carga mutacional (TMB: *tumor mutation burden*), mediante análisis del exoma completo, en pacientes con melanoma metastásico en tratamiento con ipilimumab.

Por una parte, se observó una diferencia significativa en la carga mutacional entre pacientes con beneficio clínico prolongado (superior a seis meses) y aquellos con un beneficio clínico mínimo o nulo. Cabe señalar que no se observó que ningún gen estuviera mutado de forma universal en los pacientes con un beneficio sostenido.

Por otra parte, dividiendo a la población de pacientes entre aquellos que tenían un número alto de mutaciones en el exoma (estableciendo como punto de corte más de 100 mutaciones) y los que tenían un número menor, se observa una diferencia marcada en las curvas de supervivencia, con diferencias estadísticamente significativas en las medianas de SG entre estos dos grupos de pacientes. Estos resultados animaron a proponer la carga mutacional del tumor como un biomarcador predictivo para seleccionar pacientes candidatos a recibir inmunoterapia.

El mecanismo subyacente que se ha propuesto relaciona una elevada carga de mutaciones con un aumento en el número de neoantígenos tumorales, que aumentarían su inmunogenicidad, al ser reconocidos como extraños por las células T, originando la respuesta inmunitaria antitumoral.

En 2017 se publicaron los resultados del estudio CheckMate 026³¹, que resultó negativo para nivolumab frente a quimioterapia en primera línea de CPNM (escamoso y no escamoso), tanto en pacientes con expresión de PD-L1 mayor del 5% (objetivo principal), como en el global mayor del 1% (objetivo secundario). Sin embargo, los autores realizan un análisis de subgrupos exploratorio y no preespecificado, en el que comparan los resultados de SLP en función del TMB; realizan análisis de exoma completo, definiendo carga mutacional elevada como más de 243 mutaciones. En los pacientes con TMB elevado, la SLP favorece al grupo de nivolumab, mientras que en pacientes con TMB bajo o moderado, la SLP fue mayor con quimioterapia.

Sobre esta base, el estudio CheckMate 227 es el primer estudio fase III en utilizar el biomarcador TMB en la selección de pacientes, mostrando su utilidad de forma prospectiva³². Se trata de un estudio en primera línea en CPNM, que compara tres ramas: ipilimumab asociado a nivolumab, quimioterapia o nivolumab en monoterapia.

Los resultados muestran que la SLP en pacientes con un alto TMB es mayor, con diferencia estadísticamente significativa, con la combinación nivolumab-ipilimumab que con quimioterapia y que este efecto es independiente de la histología (escamoso *versus* no escamoso) o de la expresión de PD-L1 ($\geq 1\%$ *versus* $< 1\%$).

En este estudio, la carga de mutaciones se determinó mediante un panel de genes, con la plataforma FoundationOne CDx. El punto de corte para considerar un TMB elevado se estableció en 10 o más mutaciones por megabase, en base a los resultados del ensayo fase II CheckMate 568^{33,34}. Este fase II, de nivolumab más ipilimumab en pacientes con CPNM, identificó ese umbral de TMB como un punto de corte efectivo para seleccionar pacientes con mayor probabilidad de respuesta, independientemente del nivel de expresión de PD-L1 tumoral.

Se ha descrito relación entre el TMB y la eficacia en otros escenarios clínicos como el carcinoma urotelial, en tratamiento con atezolizumab^{35,36}, o múltiples tumores en tratamiento con pembrolizumab³⁷.

La utilización del TMB como biomarcador predictivo presenta la ventaja de ser cuantitativo y más reproducible que la determinación inmunohistoquímica de la expresión de PD-L1. Sin embargo, también presenta inconvenientes: en los diferentes ensayos clínicos que se están llevando a cabo con análisis de TMB, no existe homogeneidad en la metodología o en la terminología empleada, ni tampoco hay consenso en el criterio de positividad para determinar qué pacientes poseen una TMB alta, moderada o baja^{38,39}; incluso, el punto de corte puede ser distinto para distintos tipos tumorales⁴⁰.

Además, el análisis molecular de las muestras del ensayo clínico Check-Mate 227 ha puesto de manifiesto que solo el 58% de las muestras parafinadas fueron aptas para el estudio de la carga mutacional, lo que despierta dudas en cuanto a las posibilidades de implantación de estos abordajes en la práctica clínica.

Alteración de los genes de la reparación/ inestabilidad de microsatélites

Los tumores con deficiencias en el sistema de reparación de los "mal apareamientos" o apareamientos erróneos durante la replicación del ADN (MMRd: *mismatch repair deficient*), presentan una cantidad excepcionalmente alta de mutaciones somáticas en su genoma. Los datos aportados por los estudios de Le *et al.*⁴¹ (fase II) soportan la hipótesis de que la elevada carga de neoantígenos procedentes de las mutaciones en los cánceres con deficiencias en MMR hace sensibles al bloqueo con ICI, independientemente del tejido de origen del tumor.

Estos autores evalúan la eficacia del bloqueo de PD-1, con pembrolizumab, en pacientes con 12 tipos tumorales diferentes que presentaban deficiencia en MMR, obteniendo una tasa de respuestas objetivas del 53%, con un 21% de respuestas completas. La SLP estimada a 12 y 24 meses fue de 64% y 53%, respectivamente, con estimaciones de SG a los mismos tiempos de 76% y 64%. Estos datos son superiores a lo esperable en base al estado avanzado de la enfermedad en la cohorte de pacientes incluidos. No se observaron diferencias significativas en estos parámetros entre pacientes con cáncer colorrectal y el resto de pacientes o entre pacientes con y sin síndrome de Lynch.

Los autores realizan, además, una estimación del porcentaje de tumores con MMRd, sobre una muestra de 12.000 tumores de 32 tipos histológicos distintos. Observan MMRd en más del 2% de los adenocarcinomas de endometrio, estómago, intestino delgado, colon y recto, cérvix, próstata, tracto biliar e hígado, así como tumores neuroendocrinos, cánceres de ovario no epiteliales y sarcomas uterinos. Dados los resultados espectaculares con la terapia anti-PD-1 en su estudio, los autores proponen la realización de estudios de deficiencia de MMR en todos los pacientes refractarios al tratamiento habitual, para identificar aquellos que podrían beneficiarse del bloqueo con anti-PD-1, al margen del tipo tumoral.

Los microsatélites son secuencias repetitivas de nucleótidos que existen en el ADN en condiciones normales. Estas secuencias repetitivas son muy propensas a presentar mutaciones, que habitualmente son reparadas por los genes reparadores de errores. Cuando estos genes se hallan inactivados, se produce el fenómeno conocido como inestabilidad de microsatélites (IMS). La identificación de IMS mediante test moleculares representa una prueba directa de MMRd⁴².

La inestabilidad de microsatélites/deficiencias en MMR se ha descrito en muchos tumores sólidos, a veces en proporciones elevadas, como es el caso de endometrio (33%), gástrico y colorrectal (15%), u ovario y duodeno (10%)⁴². Bonneville *et al.* identificaron IMS en un 3,8% de más de 11.000 muestras de 27 tumores distintos (provenientes del programa del Atlas del Genoma Humano), describiendo este fenómeno incluso en tumores más infrecuentes, como carcinoma adrenocortical o mesotelioma⁴³. Por otra parte, Abida *et al.* determinan una prevalencia de IMS del 3,1% en 1.033 pacientes con cáncer de próstata, describiendo que, en algunos casos, el fenotipo molecular fue adquirido a lo largo de la evolución de la enfermedad. Once pacientes con IMS/MMRd fueron tratados con inhibidores PD-1/L1, observándose respuestas prometedoras⁴⁴.

Su uso como biomarcador predictivo se ha incorporado a la práctica clínica en algunos escenarios. La FDA aprobó nivolumab en cáncer colorrectal con IMS en el año 2017 y, lo que es más relevante, ha dado lugar

a la primera aprobación de un fármaco, pembrolizumab, en base a un biomarcador, independientemente del tipo tumoral⁴⁵.

Se están realizando ensayos clínicos con ICI, solos o en combinación, que exploran el papel predictivo de la presencia de MMRd/IMS en diversos tumores sólidos⁴⁶.

En cáncer colorrectal con IMS se ha descrito recientemente, en un pequeño estudio retrospectivo, el valor predictivo adicional del TMB⁴⁷.

Firmas génicas o firmas de inflamación

Se están desarrollando distintas plataformas o firmas de expresión génica, de genes asociados con la activación del INF- γ (mediador de la activación de células T), también conocidas como firmas de inflamación. Consisten en la determinación a nivel de transcriptómica de expresión de genes que pueden evaluar la activación de las células T.

Ayers *et al.*⁴⁸ analizan perfiles de expresión génica, usando ARN de muestras basales de tumores de pacientes, con distintas histologías, tratados con pembrolizumab. Identifican una firma de 18 genes, asociados con la producción de INF- γ y la activación de linfocitos T, que se correlacionan con el beneficio clínico del tratamiento. El estudio piloto en muestras de pacientes con melanoma lo confirman en una cohorte mayor de pacientes con melanoma y en otras cohortes con tumores sólidos de distintos orígenes, como cabeza y cuello⁴⁹ y gástrico. Según los autores, sus datos confirman que un microambiente inflamado (caracterizado por señales activas de INF- γ ; moléculas efectoras citotóxicas, presentación antigénica y citoquinas activadoras de células T), es una característica común en la biología de los tumores que responden al tratamiento con ICI. Un conjunto reducido de genes puede identificar este perfil biológico y predecir la respuesta clínica en una amplia variedad de tumores.

Fehrenbacher *et al.*⁵⁰ publicaron en 2016 los resultados del estudio POPLAR, fase II, que compara atezolizumab con docetaxel en pacientes con CPNM previamente tratados. Como parte de un análisis exploratorio de biomarcadores, se analizan los resultados en función de una firma de genes asociados con la activación de los linfocitos T, la actividad citolítica inmunitaria y la expresión de INF- γ . Los autores describen que los pacientes con altos niveles de esta firma de activación responden mejor a la terapia con atezolizumab, presentando mayor SG. Sin embargo, en los pacientes que recibieron quimioterapia, el tener esta firma alta o baja no influyó en los resultados del tratamiento. Cabe señalar que la expresión alta de esta firma génica se asoció con la expresión de PD-L1 en las células inmunitarias infiltrantes del tumor, pero no con su expresión en las células tumorales.

Esta firma, que en principio se hacía valorando la expresión de unos 18 genes, pudo restringirse a la valoración únicamente de tres genes (PD-L1, INF- γ y CXCL9) y parece que también funciona bastante bien para discriminar a los pacientes que se van a beneficiar del tratamiento con atezolizumab.

Discusión

La irrupción en terapéutica de los ICI permite tratar numerosas patologías cancerosas de forma más precisa e individualizada, requiriéndose de forma urgente conocer los biomarcadores y factores condicionantes de la respuesta para seleccionar los pacientes candidatos al tratamiento. El estudio de revisión realizado presenta limitaciones derivadas de la dificultad de interpretación de los resultados de los distintos estudios, muchos de ellos retrospectivos, con datos preliminares, y de la variabilidad de escenarios clínicos estudiados. Las implicaciones para la práctica clínica aún son pobres, limitándose al uso de PD-L1 e IMS en algunos escenarios. La recogida y registro sistemáticos de aquellos factores accesibles, junto con los resultados en condiciones de práctica asistencial, podría contribuir a mejorar la selección de los pacientes.

En conclusión, la complejidad de las relaciones entre sistema inmunitario y tumor hace que los factores tumorales que influyen en la respuesta a los ICI sean muy variados, y aún poco conocidos en su conjunto, lo cual dificulta la obtención de biomarcadores predictivos sencillos y/o universales. Actualmente los únicos biomarcadores utilizados en práctica clínica, en algunos escenarios, son la expresión de PD-L1 y la IMS/MMRd, aunque su utilidad es limitada. La carga mutacional y las firmas génicas asociadas a INF- γ se postulan como biomarcadores útiles, una vez sistematizadas las técnicas de determinación y establecidos los puntos de corte significativos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv192-237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275
2. Karlsson AK, Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:325-39. DOI: 10.2147/CCID.S120877
3. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, *et al.* Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(5):706-20. DOI:10.1093/annonc/mdw328
4. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, *et al.* Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(17):1714-68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
5. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al.* Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(Suppl 4):iv119-42. DOI: 10.1093/annonc/mdx22
6. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature.* 2017;541(7637):321-30. DOI: 10.1038/nature21349
7. Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res.* 2016;22(8):1865-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507
8. Joshi S, Durden DL. Combinatorial approach to improve cancer immunotherapy: Rational drug design strategy to simultaneously hit multiple targets to kill tumor cells and to activate the immune system. *J Oncol.* 2019;5245034. DOI: 10.1155/2019/5245034
9. Amin A, Hammers H. The evolving landscape of immunotherapy-based combinations for frontline treatment of advanced renal cell carcinoma. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [consultado 07/02/2019];9:3120. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03120/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03120
10. Hanna GG, Illidge T. Radiotherapy and immunotherapy combinations in non-small cell lung cancer: A promising future? *Clin Oncol.* 2016;28(11):726-31. DOI: 10.1016/j.clon.2016.07.014
11. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, *et al.* The immune landscape of cancer. *Immunity.* 2018;48(4):812-830.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023
12. Usó M, Jantus-Lewintre E, Bremnes RM, Calabuig S, Blasco A, Pastor E, *et al.* Analysis of the immune microenvironment in resected non-small cell lung cancer: the prognostic value of different T lymphocyte markers. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [consultado 29/01/2019];7(33):52849-52861. Disponible en: <http://www.oncotarget.com/fulltext/10811>. DOI: 10.18632/oncotarget.10811
13. Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, *et al.* Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2015;37(4):1560-71. DOI: 10.1159/000438523
14. Tumeq PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L, *et al.* PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568-71. DOI: 10.1038/nature13954
15. Daud AI, Loo K, Pauli ML, Sanchez-Rodriguez R, Sandoval PM, Taravati K, *et al.* Tumor immune profiling predicts response to anti-PD-1 therapy in human melanoma. *J Clin Invest.* 2016;126(9):3447-52. DOI:10.1172/JCI87324
16. Berger KN, Pu JJ. PD-1 pathway and its clinical application: A 20 year journey after discovery of the complete human PD-1 gene. *Gene.* 2018;638:20-5. DOI: 10.1016/j.gene.2017.09.050
17. Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, Rakshit S, Pennell NA, Stevenson J, *et al.* Programmed cell death 1 (PD-1) ligand (PD-L1) expression in solid tumors as a predictive biomarker of benefit from PD-1/PD-L1 axis inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JCO Precis Oncol.* 2017;1(1):1-15. DOI: 10.1200/PO.16.00030
18. Grizzi G, Caccese M, Gkountakos A, Carbone L, Tortora G, Bria E, *et al.* Putative predictors of efficacy for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: Facing the complexity of the immune system. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(12):1055-69. DOI: 10.1080/14737159.2017.1393333
19. Hansen AR, Siu LL. PD-L1 testing in cancer: Challenges in companion diagnostic development. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):15-6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4685
20. Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, *et al.* PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: Results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):208-22. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228
21. Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, *et al.* A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol.* 2017;3(8):1051-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0013
22. Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motai N, Bloom KJ, *et al.* Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: A review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(34):3867-76. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7642
23. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
24. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2016;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
25. Powles T, Gschwend JE, Loriot Y, Bellmunt J, Geczi L, Vulsteke C, *et al.* Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(15 suppl):TPS4590-TPS4590. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS4590
26. Galsky MD, Grande E, Davis ID, De Santis M, Arranz Arija JA, Kikuchi E, *et al.* IMvigor30: A randomized, phase III study evaluating first-line (1L) atezolizumab (atezo) as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol.* 2018;36(15 suppl):TPS4589-TPS4589. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4589
27. Silva MA, Ryall KA, Wilm C, Caldara J, Grote HJ, Patterson-Kane JC. PD-L1 immunostaining scoring for non-small cell lung cancer based on immunosurveillance parameters. Rosell R, editor. *PLoS One.* 2018;13(6):e0196464. DOI: 10.1371/journal.pone.0196464
28. Inoue Y, Yoshimura K, Mori K, Kurabe N, Kahyo T, Mori H, *et al.* Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget.* 2016;7(22):32113-28. DOI: 10.18632/oncotarget.8528
29. Paré L, Pascual T, Seguí E, Teixidó C, González-Cao M, Galván P, *et al.* Association between PD1 mRNA and response to anti-PD1 monotherapy across multiple cancer types. *Ann Oncol.* 2018;29(10):2121-8. DOI: 10.1093/annonc/mdy335
30. Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, *et al.* Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2189-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498
31. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, *et al.* First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2017;376(25):2415-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
32. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med.* 2018;378(22):2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946
33. Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, Borghaei H, Gainer J, Brahmer J, *et al.* Abstract CT078: Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. *Cancer Res.* 2018;78(13 Suppl):CT078-CT078. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT078
34. Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainer J, *et al.* First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): Outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol.* 2019; 37(12): 992-1000. DOI: 10.1200/JCO.18.01042
35. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, *et al.* Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet.* 2016;387(10031):1909-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
36. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, *et al.* Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced

- and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
37. Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, *et al.* Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
 38. Nadal E, Losa JH. Updates Biomarkers in Immuno-Oncology. *ECO*. 2018;1(1):1-13.
 39. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, *et al.* Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495
 40. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, *et al.* Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019;51(2):202-6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8
 41. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13. DOI: 10.1126/science.aan6733
 42. Scarpa A, Cataldo I, Salvatore L. Microsatellite Instability - Defective DNA Mismatch Repair. *OncologyPRO* [Internet]. 2016 [consultado 13/03/2019]. Disponible en: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Factsheets-on-Biomarkers/Microsatellite-Instability-Defective-DNA-Mismatch-Repair>
 43. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, *et al.* Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1-15. DOI: 10.1200/PO.17.00073
 44. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, *et al.* Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):471-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
 45. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-12. DOI: 10.1056/NEJMp1709968
 46. Viale G, Trapani D, Curigliano G. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive Biomarker for Immunotherapy Efficacy. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-7. DOI: 10.1155/2017/4719194
 47. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross JS, *et al.* Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1096-103. DOI: 10.1093/annonc/mdz134
 48. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, *et al.* IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2930-40. DOI: 10.1172/JCI91190
 49. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):228-40. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008
 50. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors

Biomarcadores predictivos de respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario

María Sacramento Díaz-Carrasco¹, Eva González-Haba²,
Juana Inés García-Soler¹, Alberto Espuny-Miró¹

¹Department of Pharmacy, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain.

Author of correspondence

María Sacramento Díaz Carrasco
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico universitario
Virgen de la Arrixaca
Ctra. Cartagena s/n.
30120 El Palmar (Murcia), Spain.

Email:
msacramento.diaz@carm.es

Received 17 June 2019;
Accepted 29 January 2020.
DOI: 10.7399/fh.11328

How to cite this paper

• Díaz-Carrasco MS, González-Haba E, García-Soler JI, Espuny-Miró A. Predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors.
• Farm Hosp. 2020;44(4):141-8.

Abstract

Objective: The present paper provides a literature review aimed at identifying the tumor-dependent factors capable of influencing a subject's response to immune checkpoint inhibitors, with a special emphasis on those that may act as predictive biomarkers.

Method: A search was performed of the terms *biomarkers*, *PD-1*, *PD-L1*, *CTLA-4*, and *checkpoint inhibitors* in the title and the abstract of the records in the PubMed database. Articles including relevant information on the tumor-dependent factors capable of influencing a subject's response to immune checkpoint inhibitors were selected. Priority was given to studies in humans (clinical trials and reviews) published between January 2015 and June 2019, in English and Spanish.

Results: The literature review exposed the complex relationship that exists between the immune system and tumors. It also revealed that the factors capable of influencing a subject's response to immune checkpoint inhibitors are multiple, heterogeneous and ill understood, which makes it difficult to obtain simple and/or universal predictive biomarkers.

Conclusions: The only biomarkers currently used in clinical practice include the expression of the programmed cell death ligand-1 and microsatellite instability/ deficient DNA mismatch repair, but their usefulness is limited. Tumor mutational burden and gene signatures associated to IFN- γ could become useful biomarkers once determination techniques and cutoff points are systematized.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es identificar mediante revisión bibliográfica los factores dependientes del tumor que condicionan la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario, incidiendo especialmente en aquellos que se postulan como posibles biomarcadores predictivos.

Método: Búsquedas en Pubmed con los términos *biomarkers*, *PD-1*, *PD-L1*, *CTLA-4*, *checkpoint inhibitors*, en el título o el abstract, seleccionando aquellos que incluyeran información relevante sobre factores tumorales que condicionan la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario. Se priorizaron estudios en humanos (ensayos clínicos y revisiones) publicados entre enero de 2015 y junio de 2019, en idiomas inglés y español.

Resultados: La revisión pone de manifiesto las complejas relaciones entre sistema inmunitario y tumor, con factores que influyen en la respuesta a los inhibidores de los puntos de control inmunitario variados, y aun poco conocidos, lo cual dificulta la obtención de biomarcadores predictivos sencillos y/o universales.

Conclusiones: Actualmente los únicos biomarcadores utilizados en práctica clínica, en algunos escenarios, son la expresión del ligando del receptor de muerte celular programada-1 y la inestabilidad de microsatélites/deficiencias en las enzimas de reparación de los apareamientos erróneos durante la replicación del ácido desoxirribonucleico, aunque su utilidad es limitada. La carga mutacional y las firmas génicas asociadas a interferón gamma se postulan como biomarcadores útiles, una vez sistematizadas las técnicas de determinación y los puntos de corte.

KEYWORDS

Biomarkers; Immune checkpoint inhibitors; Immunotherapy;
Programmed cell death-1 receptor.

PALABRAS CLAVE

Biomarcadores; Inhibidores puntos de control inmunitario;
Inmunoterapia; Receptor de muerte celular programada-1.



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

Introduction

In the last few years, immune checkpoint inhibitors (ICIs), anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA)-4 antibodies and, particularly, anti-programmed cell death-1 receptors (PD1) or their ligand (PD-L1), have been incorporated to the treatment of a variety of tumors, significantly extending survival in a number of patients^{1,3}. On the other hand, the above-mentioned therapies are associated with a considerable toxicity profile^{4,5}.

The huge economic and clinical impact of treatment with ICIs makes the need for further research and a thorough evaluation of the efficiency of these drugs all the more pressing. The main problem lies in the dearth of response-predictive biomarkers able to select those patients who will benefit from the therapy, which would reduce exposure to toxicity in those unlikely to benefit and save costs to the national health system.

Myriads of data are now available on the factors capable of influencing a subject's response to immunotherapy. These factors depend on the patient, the tumor, the environment and other variables including past and present treatments.

The main goal of studies in this field is to come up with immunotherapy response-predictive biomarkers that make it possible to select those patients with the greatest chance of obtaining a clinical benefit so as to maximize the risk-benefit ratio of immunotherapy regimens and reduce unnecessary costs.

The development of immunotherapy-specific biomarkers is a much greater challenge than the development of biomarkers for target-directed therapies. In the latter case, the search for biomarkers focuses on the specific characteristics of tumor cells and the driver mutations that occur in them. In the case of immunotherapy, apart from tumor cell alterations, other factors are involved, such as the characteristics of the tumor microenvironment and the host's immune response, which are equally or even more relevant⁶. Developing these biomarkers represents a significant challenge as it means working in a dynamic, more heterogeneous territory, where markers have a continuous range of expression and there is the added difficulty of having to establish cutoff points.

Against this background, the purpose of the present paper is to carry out a literature review aimed at identifying those tumor-dependent factors that play a role in regulating immune checkpoint inhibitors response, particularly those that may act as potential predictive biomarkers.

Methods

A structured review of articles included in the PubMed database was conducted with a view to identifying the tumor-related factors capable of influencing a subject's response to ICIs. The terms *biomarkers*, *PD-1*, *PD-L1*, *CTLA-4*, and *checkpoint inhibitors* were searched in the title and the abstract of a series of articles, including clinical trials, randomized clinical trials, reviews, systematic reviews and meta-analyses. Papers were required study human subjects; be written in either English or Spanish; and have been published between January 2015 and June 2019. The initial search was later expanded to include references in the selected articles that were considered relevant to the review.

Articles were selected independently by two of the authors. If an article got through the initial screening following a review of its title and abstract, the full text then perused to verify whether it was relevant to the aims of the study. In the event of repetition, articles with the highest degree of topicality, clarity and depth were selected. Extraction of data from the studies was also performed independently by the same two authors.

Results

Fifty references were selected out of a total of 298 articles (31 clinical trials and 267 reviews) on account of their consistency with the purpose of the study (Table 1).

Tumor-related factors that have been associated with the efficacy or effectiveness of ICIs include those that determine the immune characteristics of the tumor's environment; the presence of certain tumor-infiltrating lymphocyte populations; the expression of PD-L1 by the tumor cells or the lymphocytes present in the tumor tissue; the tumor's mutational burden; or the shortage of DNA repair enzymes or microsatellite instability. In addition, gene signatures are being developed that may allow identification of tumors possessing

these characteristics, which may make them more amenable to treatment with ICIs.

Immune profiles of tumor microenvironment: immunophenotypes

Three immune profiles have been described in connection with the tumor microenvironment^{6,7}, which are correlated with the subject's response to anti PD1/L1 therapy: a) the inflamed phenotype, which is characterized by infiltration by CD8+ cells and other immune cells (in the tumor parenchyma), accompanied by proinflammatory cytokines; b) the immune-desert phenotype, which does not contain an immune infiltrate and may result from tolerance mechanisms, immune ignorance, or the absence of T cell priming or activation; and c) the immune-excluded phenotype, where CD8+ T cells huddle around the tumor but do not infiltrate it. This may be due to the presence of barriers or vascular factors, or the presence of specific cytokines or inhibitory factors in the stroma.

A tumor located in an immune-desert or immune-excluded phenotype microenvironment is unlikely to respond to immunotherapy with ICIs. Although the inflamed phenotype is usually more likely to elicit a response, its presence does not guarantee that a response will be obtained. In fact, even if effector CD8+ T cells are infiltrated, such cells could be dysfunctional, with an exhausted or even hyperexhausted phenotype. In addition, the infiltrate may contain other immune-suppressive cells, such as regulatory T-cells (Treg), myeloid-derived suppressor cells, suppressor B lymphocytes or cancer-associated fibroblasts. Also, cells in these inflamed tumors may express inhibitory factors that reduce the expression of major histocompatibility complex (MHC) class I molecules (necessary for antigen presentation) or other pathways that decrease sensitivity to anti-tumor immunity⁶.

It must be noted that the previous or concomitant administration of other kinds of therapies (radiotherapy, chemotherapy, targeted therapy...) may result in inflammation of the tumor microenvironment, thereby enhancing sensitivity to ICIs. This has been the basis for the many combination studies currently underway⁸⁻¹⁰.

In April 2018, Thorsson *et al.*¹¹ published the results of a complex immunogenomic analysis of over 10,000 tumors pertaining to 33 different types of cancer. Using data from the *Cancer Genome Atlas* project, the authors identified six immune subtypes as a function of the tumor microenvironment: wound healing, interferon-gamma (IFN- γ)-dominant, inflammatory, lymphocyte-depleted, immunologically quiet, and TGF- β (transforming growth factor beta)-dominant. According to the authors, these immune subtypes have potential prognostic and therapeutic implications for cancer management.

Tumor-infiltrating lymphocytes (TILs)

Infiltration of a tumor by different kinds of immune cells has been associated with a significant prognostic value for different kinds of tumor, such as resected non-small-cell lung cancer (NSCLC)¹² or metastatic NSCLC¹³.

Usó *et al.*¹² described the relationship between infiltration by CD4+ and CD8+ cells in different tumor compartments and higher rates of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in patients with resected NSCLC. Infiltration of the stromal compartment by FOXP3+ cells was associated with a poorer prognosis.

In a meta-analysis published in 2015, Geng *et al.*¹³ reported that deep infiltration of tumors by CD8+ and CD4+ T cells was often correlated with higher rates of OS in patients with metastatic lung cancer. Conversely, a high density of Treg lymphocytes (FOXP3+) may be interpreted as a negative prognostic factor.

Other authors have found a correlation between the presence of tumor-infiltrating CD8+ T cells and response to ICI therapy in other types of tumor. For example, in a paper published in *Nature* in 2014, Tumei *et al.*¹⁴ reported that infiltration of CD8+ T cells into the invasive margin of the tumor can predict the response to anti PD1 treatment in patients with metastatic melanoma.

In 2016, Daud *et al.*¹⁵ went one step further and used multiparameter flow cytometry to analyze populations of tumor-infiltrating CD8+ T cells in patients with metastatic melanoma treated with nivolumab or pembrolizumab.

Table 1. Summary of studies included in the review

Author	Year	Country	Type of study	Sample size	Main findings
Planchard D ¹	2018	Switzerland	Technical document	N/A	Diagnosis, molecular biology. Treatment. Follow-up
Karlsson AK ²	2017	UK	Meta-analysis	3,628	Efficacy. Tolerability
Escudier B ³	2019	Europe	Technical document	N/A	Diagnosis. Treatment. Follow-up
Brahmer JR ⁴	2018	USA	Technical document	N/A	Management of immunomediated toxicity
Haanen JB ⁵	2017	Europe	Technical document	N/A	Toxicity. Management of immunomediated toxicity
Chen DS ⁶	2017	USA	Review	N/A	Response-predictive biomarkers
Hegde PS ⁷	2016	USA, Switzerland	Review	N/A	Mechanism of action. Response-predictive biomarkers
Joshi S ⁸	2019	USA	Review	N/A	Combined strategies
Amin A ⁹	2019	USA	Review	N/A	Combined strategies in renal cell carcinoma
Hanna GG ¹⁰	2016	UK	Review	N/A	Combined strategies with radiotherapy
Thorsson V ¹¹	2018	Belgium, Brazil, Canada, USA, Qatar	Observational study	> 10,000	Prognostic biomarkers
Usó M ¹²	2019	Spain	Observational study	122	T-cell subpopulations as prognostic biomarkers
Geng Y ¹³	2015	China	Meta-analysis	8,600	Influence of infiltrating T-cells on survival
Tumeh PC ¹⁴	2014	USA, France	Observational study	46	Influence of infiltrating CD8+ T-cells on response to treatment
Daud A ¹⁵	2016	Austria, USA	Observational study	40	Influence of infiltrating CD8+ T-cells on response to treatment
Berger KN ¹⁶	2018	USA	Review	N/A	PD-L1 expression and its relationship with response to treatment
Khunger M ¹⁷	2017	USA	Meta-analysis	6,664	PD-L1 expression and its relationship with response to treatment
Grizzi G ¹⁸	2017	Italy	Review	N/A	Response-predictive biomarkers
Hansen AR ¹⁹	2016	Canada	Review	N/A	PD-L1 diagnostic tests
Hirsch FR ²⁰	2017	USA	Diagnostic test validation	N/A	PD-L1 diagnostic tests: clinical and analytical evaluation of different tests
Rimm DL ²¹	2017	USA	Diagnostic test validation	N/A	PD-L1 diagnostic tests: performance of different tests
Büttner R ²²	2017	Germany, Canada, Spain, France, Italy, UK	Review	N/A	PD-L1 diagnostic tests: comparison between the different PD-L1-expression tests
Reck M ²³	2016	Germany, Australia, Canada, Spain, Hungary, Ireland, Israel, Japan, UK	Clinical trial	305	Progression-free survival and safety of pembrolizumab with respect to platinum in advanced NSCLC and PD-L1 expression 50% of tumor cells
Herbst RS ²⁴	2016	Brazil, South Korea, Spain, USA, France	Clinical trial	1,034	Survival for pembrolizumab vs. docetaxel in previously treated patients with advanced NSCLC and PD-L1 expression
Powles T ²⁵	2017	Germany, Spain, Canada, Hungary, Japan, UK, Taiwan	Clinical trial	990	Survival and safety for pembrolizumab as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy vs. chemotherapy in metastatic urothelial carcinoma
Galsky MD ²⁶	2018	Australia, Spain, USA, Greece, Japan, Switzerland	Clinical trial	1,213	Survival for atezolizumab in combination with platinum-based chemotherapy vs. chemotherapy in 1st line metastatic urothelial carcinoma
Silva MA ²⁷	2018	Spain	Observational study	50	Diagnostic tests for PD-L1
Inoue Y ²⁸	2016	Japan	Observational study	654	Response-predictive biomarkers: number of copies of PD-L1
Paré L ²⁹	2018	Spain, USA	Observational study	773	Response-predictive biomarkers: PD-1 RNAm and activated CD8+ T-cells
Snyder A ³⁰	2014	USA	Observational study	64	Genetic basis for anti-CTLA-4 response in melanoma

Table 1 (cont.). Summary of studies included in the review

Author	Year	Country	Type of study	Sample size	Main findings
Carbone DP ³¹	2017	Germany, Canada, USA, Spain, The Netherlands, Czech Republic, Romania, Switzerland	Clinical trial	423	Survival for nivolumab in first-line treatment of advanced NSCLC in patients with PD-L1 expression > 5%
Hellmann MD ³²	2018	Germany, Australia, Chile, USA, Spain, France, The Netherlands, Italy, Poland, Romania	Clinical trial	1,004	Progression-free survival for nivolumab plus ipilimumab in NSCLC and high mutational burden
Ramalingam SS ³³	2018	Germany, Australia, Canada, Spain, USA	Clinical trial	288	Mutational burden and its relationship with response to low-dose nivolumab plus ipilimumab in first line treatment of advanced or metastatic NSCLC
Ready N ³⁴	2019	Germany, Australia, Canada, Spain, USA	Clinical trial	252	Progression-free survival for low-dose nivolumab plus ipilimumab in first-line treatment of advanced or metastatic NSCLC, regardless of PD-L1 expression
Rosenberg JE ³⁵	2016	Germany, Spain, USA, France, The Netherlands, Italy,	Clinical trial	310	Atezolizumab exhibits a better response in patients with platinum-refractory urothelial carcinoma, which higher PD-L1 expression in tumor cells
Balar AV ³⁶	2017	Germany, Spain, USA, France, The Netherlands, Italy, UK	Clinical trial	119	Atezolizumab exhibits better response and survival rates in first-line treatment of urothelial carcinoma regardless of PD-L1 expression
Cristescu R ³⁷	2018	USA	Observational study	> 300	Mutational burden, PD-L1 expression and gene expression of inflammation markers as predictive indicators of response to pembrolizumab
Nadal E ³⁸	2018	Spain	Review	N/A	Update on biomarkers in immuno-oncology
Chan TA ³⁹	2019	Germany, USA, UK, Switzerland	Review	N/A	Mutational burden, response-related biomarker
Samstein RM ⁴⁰	2019	USA	Observational study	1,662	Mutational burden, efficacy-related biomarker
Le DT ⁴¹	2017	USA	Clinical trial	86	MMR deficiency, response-related biomarker
Scarpa A ⁴²	2016	Europe	Technical document	N/A	Biomarkers
Bonneville R ⁴³	2017	USA	Observational study	1,139	Microsatellite instability in different tumors
Abida W ⁴⁴	2019	USA	Observational study	1,346	dMMR and microsatellite instability in prostate cancer and their impact on response to treatment
Lemery S ⁴⁵	2017	USA	Opinion piece	N/A	Therapeutic indication of pembrolizumab based on a biomarker
Viale G ⁴⁶	2017	Italy	Review	N/A	MMR deficiency as a response-related biomarker
Schrock AB ⁴⁷	2019	USA	Observational study	22	Mutational burden and microsatellite instability as response-predictive biomarkers in patients with metastatic colorectal cancer
Ayers M ⁴⁸	2017	USA	Observational study	220	Response-predictive biomarkers, IFN- γ gene expression
Solomon B ⁴⁹	2018	Australia	Review	N/A	Response-predictive biomarkers in head and neck squamous cell carcinoma
Fehrenbacher L ⁵⁰	2016	Germany, Belgium, South Korea, Spain, USA, UK	Clinical trial	287	Overall survival for atezolizumab vs. docetaxel in previously treated NSCLC patients

dMMR: deficient mismatch repair; IFN- γ : interferon-gamma; MMR: mismatch repair; N/A: not applicable; NSCLC: non-small-cell lung cancer.

Patients with over 20% of cells with high CTLA4 and PD1 expression levels demonstrated a more favorable response to treatment than those with 20% or less. According to the authors, their data suggest that the relative abundance of partially exhausted CD8+ tumor-infiltrating lymphocytes can predict response to treatment with an anti-PD1 drug. Nonetheless, the technique used in their analysis is difficult to implement in clinical practice.

PD-L1 expression

The role of PD-L1 in the immune response to tumors can be summarized in the following way: the neoantigens expressed on the surface of cancer cells are recognized as extraneous, inducing a tumor-infiltrating lymphocyte-mediated antitumoral response. Part of that response involves the production of IFN- γ which, in turn, gives rise to the expression of PD-L1. The binding of PD-L1 to its receptor (PD1) inhibits the lymphocytes' effector functions¹⁶.

Expression of PD-L1 was the first response-predictive biomarker to be applied in clinical practice as has become a guide for the use of anti-PD1/PD-L1 drugs in certain clinical scenarios. PD-L1 expression is however an imperfect biomarker. Although a high expression of PD-L1 is generally correlated with a greater likelihood of obtaining a response or a clinical benefit¹⁷, a high expression does not in itself guarantee a response, nor is the absence of PD-L1 expression necessarily tantamount to a lack of response. This means that the level of PD-L1 expression cannot be used as a criterion to exclude patients from treatment with anti-PD1/PD-L1 drugs, except in very few cases, associated with the design of pivotal clinical trials. The biomarker's predictive value may also depend on the tumor's histology¹⁷.

The predictive value of PD-L1 expression has been studied at length in the realm of NSCLC, where it has been found to be associated with OS in patients treated with different PD1/PD-L1 inhibitors in monotherapy regimens¹⁸.

The clinical development and approval of the different compounds were based on the results of different diagnostic tests used to quantify PDL1 expression¹⁹. These tests differed from one another in that they used different antibodies; they studied the marker in different cell types and tissue compartments; and they defined different positive staining thresholds. The use of different tests could result in patients being classified in accordance with disparate criteria and, therefore, in the inclusion of heterogeneous populations in different clinical trials, which would preclude indirect comparisons of the results of different studies. These limitations complicate patient selection in clinical practice.

Several authors have compared the different diagnostic tests^{20,21}. In a literature review published in 2017, Büttner *et al.*²² reported high inter-assay agreement and inter-observer reproducibility for three of the platforms available (when measurements were made in tumor cells) (28-8 PharmDx, 22C3 PharmDx and SP263 Assay). For immune cells, a higher level of intra- and inter-assay variability was found. The authors suggested that these three techniques could be interchangeable when used clinically in NSCLC patients. The SP142 Assay was associated with detection of lower levels of PD-L1, even in the tumor cell membranes.

Despite all the shortcomings, there are situations where determination of PD-L1 does influence patient selection. This is the case of pembrolizumab used as first-line therapy for NSCLC with PD-L1 > 50%²³ and in the second line setting with PD-L1 > 1%²⁴, as this was the inclusion criterion used in the clinical trials that provided these indications. In the context of urothelial cancer, in patients ineligible for platinum-based chemotherapy, initially was approved without PDL1 selection; but preliminary data from two phase III trials have shown lower survival rates when patients with low expression of PD-L1 were treated with pembrolizumab (Keynote 460)²⁵ and atezolizumab (Mvigor 130)²⁶ as compared with patients treated with standard chemotherapy. As a result of these findings, both the FDA and the EMA have restricted the use of these drugs as monotherapy for patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who are cisplatin-ineligible and obtained a PD-L1 combined positive score \geq 10% for pembrolizumab and \geq 5% for atezolizumab.

Efforts are currently being made to look for alternatives to immunohistochemical tests for the determination of PD-L1 expression. For example, Silva *et al.*²⁷ showed the advantages of differentiating between different

staining patterns of reactive vs. constitutive PD-L1 expression to improve the biomarker's accuracy. Inoue *et al.*²⁸, for their part, in a study of 654 patients with resected NSCLC, suggested an additional or alternative determination of the number of PD-L1 copies to improve the biomarker's predictive value.

Paré *et al.*²⁹ established a connection between PD1 expression, measured by a determination of messenger RNA (nCounter platform), and OS and PFS in several tumor types. In this retrospective study, the authors analyzed paraffin-embedded samples of tumors treated with either nivolumab or pembrolizumab and found no correlation between the immunohistochemical determination of PD-L1 and the gene expression of PD1. The conclusion from this study was that the expression of PD1 is more strongly associated with sensitivity to anti-PD1 drugs than any other of the evaluated immune markers. PD1 expression could be associated to the presence of activated CD8+ T cells. It must be taken into consideration however that the subjects in this study were a heterogeneous group of patients with different kinds of tumors. Prospective randomized studies would be required to establish the clinical efficacy and the optimal positivity threshold of PD1 expression.

Tumor mutational burden

A study by Snyder *et al.*³⁰, published in 2014, was one of the first analyses to provide tumor mutational burden (TMB) data, based on a whole exome analysis, in patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab. These authors found a statistically significant difference in mutational burden between patients obtaining a long-standing clinical benefit (> 6 months) and those with minimal or no clinical benefit. It must be said that no gene was found to be universally mutated in patients showing a sustained clinical benefit. These authors also classified patients into those with a high number of mutations in the exome (> 100 mutations) and those with a lower number and observed statistically significant differences between the OS curves for these two groups of patients. These results made the authors propose TMB as a predictive biomarker capable of identifying immunotherapy-eligible patients. The underlying mechanism proposed is based on a connection between a high mutational burden and an increased number of neoantigens which, on being recognized as extraneous by the T-cells would become more immunogenic and trigger an anti-tumor immune response.

In 2017, the CheckMate 026 trial³¹ showed that nivolumab was not superior to chemotherapy in first-line treatment of (squamous and non-squamous) NSCLC, in patients with > 5% PD-L1 expression (primary endpoint), or in patients with > 1% PD-L1 expression (secondary endpoint). The authors performed an exploratory (not pre-specified) subgroup analysis comparing PFS results as a function of TMB. They carried out a whole exome analysis where the mutational burden was considered high if the number of mutations was > 243. In patients with high TMB levels, PFS is longer in the nivolumab group, while patients with low or moderate TMB levels showed a longer PFS with chemotherapy.

CheckMate 227, the first phase III trial to use TMB for patient selection, demonstrated the usefulness of this biomarker in a prospective way³². This trial focuses on first-line treatment of NSCLC and compares three different therapies: ipilimumab plus nivolumab, chemotherapy, and nivolumab as monotherapy. Results show that PFS in patients with high TMB is significantly higher with the nivolumab-ipilimumab combination than with chemotherapy, regardless of the tumor's histology (squamous vs. non-squamous) or PD-L1 expression (\geq 1% vs. < 1%). This analysis determined TMB through a gene panel, using the FoundationOne CDx platform (Foundation Medicine, Cambridge, Massachusetts, USA). TMB was considered elevated if the number of mutations per megabase was > 10, based on the findings of the phase II CheckMate 568 trial^{33,34}. This trial, which evaluated the efficacy of nivolumab plus ipilimumab in NSCLC patients, found that the 10 mutations mark was an effective cutoff point to select the patients who are most likely to respond, regardless of their tumor's PD-L1 expression.

The connection between TMB and therapeutic efficacy has been observed in other clinical situations, e.g. the use of atezolizumab to treat urothelial carcinoma^{35,36}, or the use of pembrolizumab to treat a variety of other tumors³⁷.

The advantage of using TMB as a predictive biomarker is that it is a quantitative and more reproducible indicator than the immunohistochemical tests used to determine PD-L1 expression. However, it is also associated with a few disadvantages. Firstly, the different trials currently underway to investigate the efficacy of TMB as a biomarker apply disparate methodologies and a different terminology. Moreover, there is no consistency in the positivity thresholds used to determine whether a patient has a high, moderate or low TMB level^{38,39}; and cutoff points may be different for different types of tumors⁴⁰. Finally, a molecular analysis of the samples in the CheckMate 227 trial has shown that only 58% of paraffin-embedded samples were eligible for TMB analysis, which raises doubts regarding the possibility of applying these approaches to clinical practice.

Impairment of DNA repair genes/microsatellite instability

Tumors exhibiting deficient mismatch repair (dMMR) during DNA replication present with an exceptionally large amount of somatic mutations in their genome. The data resulting from the phase II trials conducted by Le *et al.*⁴¹ support the hypothesis that a high load of neoantigens arising from mutations in cancers displaying dMMR makes such cancers sensitive to immune checkpoint inhibition, regardless of the nature of the original tumor tissue.

These authors evaluated the efficacy of PD1 inhibition with pembrolizumab in 12 different types of tumors presenting with dMMR. The analysis yielded an objective response rate of 53%, with 21% of complete responses. Estimated 12- and 24-month PFS was 64% and 53%, respectively; and estimated OS after the same two periods was 76% and 64%, respectively. These results are better than expected, taking into consideration the advanced stage of the disease in the patients included in the cohort. The analysis showed no significant differences between patients with colorectal cancer and other patients, or between patients with or without Lynch syndrome. The authors also calculated the percentage of tumors with dMMR in a sample of 12,000 tumors pertaining to 32 different histological types: dMMR was detected in over 2% of endometrium, stomach, small intestine, colon and rectum, cervix, prostate, bile duct and liver adenocarcinomas, as well as in neuroendocrine tumors, non-epithelial ovarian cancer and uterine sarcoma. Given the spectacular results they obtained with anti-PD1 drugs, the authors recommended the performance of dMMR tests in all patients refractory to standard treatment to identify those who could benefit from PD1 inhibition, regardless of their tumor type.

Microsatellites are repetitive nucleotide sequences distributed throughout the genome. These repetitive sequences are highly prone to mutations, which are generally repaired by error-correcting genes. When such genes are inactivated, a phenomenon known as *microsatellite instability* (MSI) occurs. Identification of MSI by a molecular test is a direct proof of the presence of dMMR⁴².

Microsatellite instability/dMMR has been described in many solid tumors, sometimes in high proportions. Such is the case of endometrial carcinoma (33%), gastric and colorectal tumors (15%) and ovarian and duodenal cancer (10%)⁴². Bonneville *et al.* identified MSI in 3.8% of over 11,000 samples of 27 different types of tumors (obtained from the *Cancer Genome Atlas* project), and described the phenomenon even in more uncommon tumors such as adrenocortical carcinoma or mesothelioma⁴³.

Abida *et al.* found a 3.1% prevalence of MSI in 1,033 patients with prostate cancer and reported that, in some cases, the molecular phenotype was acquired in the course of the development of the disease. Eleven patients with MSI/dMMR were treated with PD1/L1 inhibitors, with promising responses⁴⁴.

Use of MSI/dMMR as a predictive biomarker has been incorporated to clinical practice in some specific scenarios. The FDA approved nivolumab for colorectal cancer with MSI in 2017 and more recently approved pembrolizumab, the first drug authorized for use based on a molecular biomarker, regardless of tumour type⁴⁵.

Clinical trials are underway on ICIs (on their own and in combination) to explore the predictive role that the presence of dMMR/MSI may play in different solid tumors⁴⁶. A recent study has found TMB to be associated with an additional predictive value in colorectal cancer patients with MSI⁴⁷.

Gene signatures or inflammation signatures

Several signatures or platforms of gene expression are being developed, made up of genes associated with the activation of IFN- γ (a T-cell activation mediator). Such platforms, also known as inflammation signatures, are used to carry out a transcriptomic analysis of the expression of genes that may cause the activation of T cells.

In an analysis of gene expression profiles using RNA, from baseline samples obtained from tumors of different etiologies treated with pembrolizumab, Ayers *et al.*⁴⁸ identified a signature of 18 genes associated with IFN- γ production and T-cell activation, which were correlated with the clinical benefit obtained from the treatment. The results of their pilot study, which analyzed samples from patients with melanoma, were confirmed in a larger cohort of patients with melanoma and other cohorts of patients with solid tumors of different origins such as head and neck⁴⁹ and the GI tract. According to the authors, their results demonstrate that an inflamed microenvironment (characterized by active signs of IFN- γ , cytotoxic effector molecules, antigen presentation and T cell activating cytokines) is a biological hallmark of ICI treatment-responsive tumors. According to these authors, a small group of genes could identify this biological profile and predict a subject's clinical response of a wide variety of tumors.

In 2016, Fehrenbacher *et al.*⁵⁰ published the results of the POPLAR trial, a phase II study comparing atezolizumab with docetaxel in previously-treated NSCLC patients. As part of an exploratory analysis of biomarkers, these authors evaluated their results as a function of a signature of genes associated with T-cell activation, immune cytolytic activity and IFN- γ expression. They found that patients with high levels of that activation signature exhibited a better response to treatment with atezolizumab, with higher OS. However, in patients undergoing chemotherapy, having a high or a low level of the signature had no impact on the outcome of the treatment. It must be added that a high expression of this gene signature was associated with PD-L1 expression in tumor-infiltrating immune cells but not in tumor cells.

This signature, which at the beginning included the expression of around 18 different genes, was subsequently restricted to just three genes (PD-L1, IFN- γ and CXCL9), and was shown to be capable of successfully identifying those patients who would benefit from treatment with atezolizumab.

Discussion

The advent of ICIs has made it possible to treat several types of tumor in a more accurate and individualized manner. It is now a priority to understand factors capable of influencing the response and to develop predictive biomarkers to identify those patients that are most likely to benefit from ICIs. The present review is not exempt from limitations given the difficulties inherent in interpreting the results of the different studies, many of them retrospective and presenting preliminary data, and the variability of the clinical scenarios analyzed. Implications for clinical practice are for now limited to the use of PD-L1 and MSI as biomarkers in some specific situations. A systematic survey of accessible factors and of the results obtained in clinical practice may contribute to improving patient selection.

In conclusion, the complexity of the relationship between the immune system and tumour means that the tumoral factors capable of predicting a subject's response to ICIs are extremely varied and scarcely understood. This complicates the development of simple and/or universal predictive biomarkers. The only biomarkers used in current clinical practice are PD-L1 expression and MSI/dMMR, albeit with limited utility. TMB and IFN- γ -associated gene signatures may potentially become useful biomarkers once the determination techniques have been systematized and the required cutoff points have been established.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Bibliography

- Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Fairvire-Finn C, *et al*. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 4):iv192-237. DOI: 10.1093/annonc/mdy275
- Karlsson AK, Saleh SN. Checkpoint inhibitors for malignant melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017;10:325-39. DOI: 10.2147/CCID.S120877
- Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, *et al*. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019;30(5):706-20. DOI:10.1093/annonc/mdw328
- Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, *et al*. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2018;36(17):1714-68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
- Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, Kerr KM, Peters S, Larkin J, *et al*. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 4):iv119-42. DOI: 10.1093/annonc/mdx22
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017;541(7637):321-30. DOI: 10.1038/nature21349
- Hegde PS, Karanikas V, Evers S. The where, the when, and the how of immune monitoring for cancer immunotherapies in the era of checkpoint inhibition. *Clin Cancer Res*. 2016;22(8):1865-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1507
- Joshi S, Durden DL. Combinatorial approach to improve cancer immunotherapy: Rational drug design strategy to simultaneously hit multiple targets to kill tumor cells and to activate the immune system. *J Oncol*. 2019;5245034. DOI: 10.1155/2019/5245034
- Amin A, Hammers H. The evolving landscape of immunotherapy-based combinations for frontline treatment of advanced renal cell carcinoma. *Front Immunol* [Internet]. 2019 [accessed 02/07/2019];9:3120. Available at: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.03120/full>. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03120
- Hanna GG, Illidge T. Radiotherapy and immunotherapy combinations in non-small cell lung cancer: A promising future? *Clin Oncol*. 2016;28(11):726-31. DOI: 10.1016/j.clon.2016.07.014
- Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, Wolf D, Bortone DS, Ou Yang TH, *et al*. The immune landscape of cancer. *Immunity*. 2018;48(4):812-830.e14. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.023
- Usó M, Jantus-Lewintre E, Bremnes RM, Calabuig S, Blasco A, Pastor E, *et al*. Analysis of the immune microenvironment in resected non-small cell lung cancer: the prognostic value of different T lymphocyte markers. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [accessed 01/29/2019];7(33):52849-52861. Available at: <http://www.oncotarget.com/fulltext/10811>. DOI: 10.18632/oncotarget.10811
- Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, *et al*. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: A meta-analysis. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2015;37(4):1560-71. DOI: 10.1159/000438523
- Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku JP, Taylor EJM, Robert L, *et al*. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature*. 2014;515(7528):568-71. DOI: 10.1038/nature13954
- Daud AI, Loo K, Pauli ML, Sanchez-Rodriguez R, Sandoval PM, Taravati K, *et al*. Tumor immune profiling predicts response to anti-PD-1 therapy in human melanoma. *J Clin Invest*. 2016;126(9):3447-52. DOI:10.1172/JCI87324
- Berger KN, Pu JJ. PD-1 pathway and its clinical application: A 20 year journey after discovery of the complete human PD-1 gene. *Gene*. 2018;638:20-5. DOI: 10.1016/j.gene.2017.09.050
- Khunger M, Hernandez AV, Pasupuleti V, Rakshit S, Pennell NA, Stevenson J, *et al*. Programmed cell death 1 (PD-1) ligand (PD-L1) expression in solid tumors as a predictive biomarker of benefit from PD-1/PD-L1 axis inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *JCO Precis Oncol*. 2017;(1):1-15. DOI: 10.1200/PO.16.00030
- Grizzi G, Caccese M, Gkoutakos A, Carbognin L, Tortora G, Bria E, *et al*. Putative predictors of efficacy for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer: Facing the complexity of the immune system. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(12):1055-69. DOI: 10.1080/14737159.2017.1393333
- Hansen AR, Siu LL. PD-L1 testing in cancer: Challenges in companion diagnostic development. *JAMA Oncol*. 2016;2(1):15-6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4685
- Hirsch FR, McElhinny A, Stanforth D, Ranger-Moore J, Jansson M, Kulangara K, *et al*. PD-L1 immunohistochemistry assays for lung cancer: Results from phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):208-22. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.2228
- Rimm DL, Han G, Taube JM, Yi ES, Bridge JA, Flieder DB, *et al*. A prospective, multi-institutional, pathologist-based assessment of 4 immunohistochemistry assays for PD-L1 expression in non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol*. 2017;3(8):1051-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0013
- Büttner R, Gosney JR, Skov BG, Adam J, Motoi N, Bloom KJ, *et al*. Programmed death-ligand 1 immunohistochemistry testing: A review of analytical assays and clinical implementation in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3867-76. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.7642
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, *et al*. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al*. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Powles T, Gschwend JE, Lortoi Y, Bellmunt J, Geczi L, Vulsteke C, *et al*. Phase 3 KEYNOTE-361 trial: Pembrolizumab (pembro) with or without chemotherapy versus chemotherapy alone in advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(15 suppl):TPS4590-TPS4590. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.TPS4590
- Galsky MD, Grande E, Davis ID, De Santis M, Arranz Arija JA, Kikuchi E, *et al*. IMvigor130: A randomized, phase III study evaluating first-line (1L) atezolizumab (atezo) as monotherapy and in combination with platinum-based chemotherapy (chemo) in patients (pts) with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol*. 2018;36(15 suppl):TPS4589-TPS4589. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.TPS4589
- Silva MA, Ryall KA, Wilm C, Caldara J, Grote HJ, Patterson-Kane JC. PD-L1 immunostaining scoring for non-small cell lung cancer based on immunosurveillance parameters. Rosell R, editor. *PLoS One*. 2018;13(6):e0196464. DOI: 10.1371/journal.pone.0196464
- Inoue Y, Yoshimura K, Mori K, Kurabe N, Kahyo T, Mori H, *et al*. Clinical significance of PD-L1 and PD-L2 copy number gains in non-small-cell lung cancer. *Oncotarget*. 2016;7(22):32113-28. DOI: 10.18632/oncotarget.8528
- Paré L, Pascual T, Seguí E, Teixidó C, González-Cao M, Galván P, *et al*. Association between PD1 mRNA and response to anti-PD1 monotherapy across multiple cancer types. *Ann Oncol*. 2018;29(10):2121-8. DOI: 10.1093/annonc/mdy335
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, *et al*. Genetic Basis for Clinical Response to CTLA-4 Blockade in Melanoma. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2189-99. DOI: 10.1056/NEJMoa1406498
- Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, Creelan B, Horn L, Steins M, *et al*. First-line nivolumab in stage IV or recurrent non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(25):2415-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613493
- Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, Lee JS, Otterson GA, Audigier-Valette C, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med*. 2018;378(22):2093-104. DOI: 10.1056/NEJMoa1801946
- Ramalingam SS, Hellmann MD, Awad MM, Borghaei H, Gainer J, Brahmer J, *et al*. Abstract CT078: Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker for clinical benefit from dual immune checkpoint blockade with nivolumab (nivo) + ipilimumab (ipi) in first-line (1L) non-small cell lung cancer (NSCLC): identification of TMB cutoff from CheckMate 568. *Cancer Res*. 2018;78(13 Suppl):CT078-CT078. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-CT078
- Ready N, Hellmann MD, Awad MM, Otterson GA, Gutierrez M, Gainer JF, *et al*. First-line nivolumab plus ipilimumab in advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 568): Outcomes by programmed death ligand 1 and tumor mutational burden as biomarkers. *J Clin Oncol*. 2019; 37(12): 992-1000. DOI: 10.1200/JCO.18.01042
- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar AV, Necchi A, *et al*. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2016;387(10031):1909-20. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, *et al*. Atezolizumab as first-line therapy in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):67-76. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32455-2
- Cristescu R, Mogg R, Ayers M, Albright A, Murphy E, Yearley J, *et al*. Pan-tumor genomic biomarkers for PD-1 checkpoint blockade-based immunotherapy. *Science*. 2018;362(6411):eaar3593. DOI: 10.1126/science.aar3593
- Nadal E, Losa JH. Updates Biomarkers in Immuno-Oncology. *ECO*. 2018;1(1):1-13.
- Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, Swanton C, Quezada SA, Stenzinger A, *et al*. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol*. 2019;30(1):44-56. DOI: 10.1093/annonc/mdy495
- Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, *et al*. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nat Genet*. 2019;51(2):202-6. DOI: 10.1038/s41588-018-0312-8

41. Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, *et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-13. DOI: 10.1126/science.aan6733
42. Scarpa A, Cataldo I, Salvatore L. Microsatellite Instability - Defective DNA Mismatch Repair. *OncologyPRO* [Internet]. 2016 [accessed 03/13/2019]. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/Education-Library/Factsheets-on-Biomarkers/Microsatellite-Instability-Defective-DNA-Mismatch-Repair>
43. Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen H-Z, *et al.* Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;1(1):1-15. DOI: 10.1200/PO.17.00073
44. Abida W, Cheng ML, Armenia J, Middha S, Autio KA, Vargas HA, *et al.* Analysis of the Prevalence of Microsatellite Instability in Prostate Cancer and Response to Immune Checkpoint Blockade. *JAMA Oncol*. 2019;5(4):471-8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.5801
45. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. *N Engl J Med*. 2017;377(15):1409-12. DOI: 10.1056/NEJMp1709968
46. Viale G, Trapani D, Curigliano G. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive Biomarker for Immunotherapy Efficacy. *BioMed Res Int*. 2017;2017:1-7. DOI: 10.1155/2017/4719194
47. Schrock AB, Ouyang C, Sandhu J, Sokol E, Jin D, Ross JS, *et al.* Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(7):1096-103. DOI: 10.1093/annonc/mdz134
48. Ayers M, Lunceford J, Nebozhyn M, Murphy E, Loboda A, Kaufman DR, *et al.* IFN- γ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest*. 2017;127(8):2930-40. DOI: 10.1172/JCI91190
49. Solomon B, Young RJ, Rischin D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 2):228-40. DOI: 10.1016/j.semcancer.2018.01.008
50. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387(10030):1837-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0

**REVISIÓN**

Artículo bilingüe inglés/español

Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular**New ophthalmic drug delivery systems**Ana Castro-Balado^{1,2,3}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Irene Zarra-Ferro^{1,2}, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela, España. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, España. ³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.**Autor para correspondencia**Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Travesía Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela, España.Correo electrónico:
anxordes@gmail.comRecibido el 13 de diciembre de 2019;
aceptado el 12 de marzo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11388

Cómo citar este trabajo

Castro-Balado A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A. Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular. Farm Hosp. 2020;44(4):149-57.

Resumen

Desde hace décadas, la administración tópica oftálmica de fármacos mediante el empleo de colirios ha sido la técnica más empleada para el tratamiento de patologías oculares. El desarrollo de la galénica ha permitido el uso y comercialización de nuevas formulaciones que incrementan el tiempo de residencia en el lugar de acción, como es el caso de las suspensiones, emulsiones y pomadas oftálmicas. Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de administración, como es el caso de dispositivos e insertos que proporcionan una cesión sostenida de principio activo. Algunos de estos sistemas ya se encuentran disponibles en el mercado, mientras que otros todavía están en fase de ensayo clínico, como es el caso también de los prometedores sistemas basados en nanoestructuras (nanocápsulas, ciclodextrinas, nanoemulsiones, etc.). De la misma forma, diversas formulaciones y dispositivos han sido desarrollados en el campo de la administración intravítrea, estando disponibles en el mercado europeo diversos implantes para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético o infecciones que afectan al segmento posterior. En esta revisión se recogen los desarrollos actualmente implementados y en fase de investigación asociados a las vías de administración oftálmica de fármacos tópicos e intravítreos.

Abstract

For decades, topical ophthalmic drug administration through the use of eye drops has been the most widely used technique for the treatment of eye diseases. The development of galenic formulation has led to the use and commercialization of new formulations, such as suspensions, emulsions, and ophthalmic ointments that increase residence time in the site of action. Recently, new administration systems have been developed, such as devices and inserts that provide the sustained release of active substance. Some of these systems are already available on the market, whereas others are still undergoing clinical trials, such as promising systems based on nanostructures (nanocapsules, cyclodextrins, nanoemulsions, etc.). Similarly, various formulations and devices have been developed in the field of intravitreal administration, with different implants available on the European market for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, or infections that affect the posterior segment. This review includes current developments in ophthalmic topical and intravitreal drug administration routes as well as those under investigation.

PALABRAS CLAVE

Soluciones oftálmicas; Inyecciones intravítreas; Insertos oculares; Sistemas de liberación oftálmica.

KEYWORDS

Ophthalmic solutions; Intravitreal injections; Ocular inserts; Drug delivery 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.

Introducción

El ojo es responsable de la visión y constituye uno de los órganos de los sentidos más complejos y sofisticados. Posee una estructura anatómica y una fisiología especialmente diseñadas para permitir el paso de la luz y proporcionar protección frente a agentes externos¹. A nivel anatómico, se divide en segmento anterior y segmento posterior, los cuales constituyen un tercio y dos tercios de la dimensión total del ojo, respectivamente. El segmento anterior incluye aparato lagrimal, córnea, conjuntiva, cámara anterior y posterior, iris, cuerpos ciliares, cristalino y humor acuoso, mientras que el segmento posterior está formado por esclera, coroides, retina, membrana de Bruch, humor vítreo, nervio óptico y vasos sanguíneos de la retina². Las distintas partes que lo componen hacen que este se comporte como un complejo sistema con numerosas barreras que se oponen a la penetración de fármacos en su interior³.

La administración oftálmica de fármacos representa un papel importante en el tratamiento de patologías oculares frecuentes como son el glaucoma, la degeneración macular, la retinopatía diabética, las infecciones (conjuntivitis, queratitis, endoftalmiis, etc.) y los trastornos autoinmunes (síndrome de Sjögren, uveítis, etc.). Cada una de las vías de administración oftálmicas (tópica, intravítrea y periocular) cuenta con ventajas e inconvenientes; no obstante, la baja biodisponibilidad del fármaco en el lugar de acción es, sin duda, un aspecto crítico común en todas ellas^{4,5}. Por ello, sigue siendo necesario el desarrollo de nuevos sistemas de administración ocular con el fin de lograr que el fármaco esté disponible en el lugar adecuado, en una concentración suficiente y durante el tiempo preciso para producir el efecto deseado.

Este artículo tiene como objetivo hacer una revisión de los sistemas de liberación de fármacos, disponibles y en vías de desarrollo, para cada una de las vías de administración de fármacos empleadas en el tratamiento de patologías oculares.

Se realizó una búsqueda inicial en PubMed, Medline, Cochrane Database y Google Scholar, incluyendo publicaciones en inglés y en castellano. Se realizaron varias estrategias de búsqueda de la literatura combinando algunos términos clave y Medical Subject Headings (MeSH) para asegurar la localización de todos los trabajos relevantes: "ocular drug delivery", "ophthalmic drug delivery", "intraocular drug delivery", "intraocular delivery", "ocular inserts", "intraocular devices". Entre los artículos seleccionados se incluyeron trabajos originales y artículos de revisión. También se consultó la base de datos ClinicalTrials para obtener información adicional sobre ensayos clínicos relacionados con nuevas formas de administración oftálmica (<https://clinicaltrials.gov>).

Barreras fisiológicas

Película lagrimal

La capa lagrimal es una fina película líquida (3 μm) que recubre las superficies corneal y conjuntival. Tiene distintas funciones, entre las que destacan su acción lubricante, nutritiva y antibacteriana. Su volumen en condiciones normales oscila entre 8 y 10 μl , aunque puede verse excedido en determinadas situaciones fisiológicas y patológicas. Consta de tres capas: lipídica, acuosa y de mucina². La capa lipídica es la más externa y su principal función es disminuir la evaporación de la capa acuosa⁶, la capa intermedia es la capa acuosa, que constituye alrededor del 90% del volumen total de la lágrima y, finalmente, la mucina es la capa más interna y está constituida por glucoproteínas que, debido a su hidrofilia, contribuyen a la adecuada humectación de la córnea y la conjuntiva⁷. Además, están presentes diferentes compuestos de naturaleza proteica, entre los que destaca la lisozima, con actividad antimicrobiana⁸.

La lágrima es la barrera más importante para la absorción de fármacos administrados por vía tópica. Su drenaje a través del conducto nasolagrimal, la unión de sus proteínas con la molécula del fármaco y el recambio lagrimal continuo (1 ml/min) reducen drásticamente la concentración efectiva del fármaco en el lugar de acción^{9,10}.

Córnea

La córnea es un tejido conectivo avascular y transparente que actúa como la primera barrera estructural del ojo. Junto con la película lagrimal, proporciona una superficie refractiva adecuada para ser ópticamente funcional¹¹. Constituye la principal vía de absorción de fármacos por vía tópica ocular y se compone de seis capas diferentes (epitelio, membrana

de Bowman, estroma, capa de Dua, membrana de Descemet y endotelio); la sección exterior va a limitar la absorción especialmente de sustancias hidrofílicas; a continuación el estroma, formado por queratocitos y tejido conectivo, ocupa el 90% del espesor de la córnea y constituye el mayor reservorio para las sustancias hidrofílicas^{9,12}; y, por último, la sección más interna permite el paso de sustancias con relativa facilidad, incluso de aquellas proteínas con elevados pesos moleculares. Debido a la naturaleza de las diferentes capas, la absorción corneal de los fármacos a nivel corneal va a estar fundamentalmente condicionada por su balance hidrofilia/lipofilia. No obstante, es necesario tener en cuenta que la presencia de erosiones y úlceras implica una mayor penetración de los fármacos¹³.

Barreras hematooculares

Las barreras hematooculares protegen al ojo de las sustancias circulantes en la sangre y, por tanto, impiden el acceso de muchos fármacos administrados por vía sistémica hacia el interior del ojo. Se distinguen dos tipos de barreras hematooculares: la barrera hematoacuosa, que está formada por el epitelio de los cuerpos ciliares y protege el segmento anterior, y la barrera hematorretiniana, que protege el segmento posterior y controla la entrada de los fármacos en la cavidad vítrea desde la circulación sistémica^{4,15}.

Estas barreras limitan el acceso de fármacos a nivel intraocular, aunque existen algunos factores como la inflamación o el edema que pueden alterarlas y hacer que las concentraciones de los fármacos a nivel intraocular sean superiores a las esperadas^{16,17}.

Vías de administración y sistemas de liberación de fármacos

En todas las terapias oculares, la ruta de administración de fármacos juega un papel muy importante, siendo la vía tópica la más frecuentemente empleada¹⁸. Los fármacos administrados por esta vía deben cumplir una serie de requisitos. El pH del fluido lagrimal se encuentra comprendido entre 7,4 y 7,7, pudiendo verse modificado según las diferentes patologías que afectan al ojo. Es preciso adaptar el pH de los colirios a este rango con el fin de evitar sensaciones como dolor, irritación y lagrimeo, aunque en ocasiones también se emplean soluciones de pH distinto al fisiológico con la finalidad de optimizar la estabilidad, la solubilidad y el grado de disociación del principio activo. El poder tampón del ácido carbónico, los ácidos orgánicos débiles y las proteínas presentes en el fluido lagrimal neutralizan con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5) siempre que no se encuentren tamponadas. Cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización¹⁹.

La esterilidad es uno de los requisitos más importantes, ya que el uso de preparados contaminados se asocia con distintos tipos de infecciones oculares²⁰. La limpieza, por su parte, es fundamental debido a que las partículas en suspensión pueden ser causantes de abrasiones corneales, siendo el tamaño medio de partícula en la mayoría de las suspensiones oftálmicas menor de 10 μm ²¹. Por último, la osmolaridad debe ser similar a la del fluido lagrimal (300,5 \pm 7,2 mOsm/kg), aunque el ojo permite un determinado rango de presión osmótica sin que se produzca irritación (osmolaridad equivalente a soluciones de cloruro sódico entre 0,5-1,8%). Generalmente son mejor toleradas las mezclas ligeramente hipertónicas que las hipotónicas, pero tienen como inconveniente que provocan el movimiento osmótico de agua hacia el saco conjuntival, provocando la dilución del fármaco instilado^{19,20,22}.

Sistemas de administración de fármacos destinados al segmento anterior

La absorción tras la administración tópica de fármacos se produce a través de dos posibles rutas: corneal o no corneal. Aquellas con alta permeabilidad corneal, como es el caso de moléculas pequeñas (con pesos moleculares menores de 100 Da²³) e hidrosolubles, siguen la ruta corneal^{15,24}. El fármaco atraviesa el epitelio, el estroma y el endotelio mediante difusión pasiva hacia la cámara anterior, donde ejercerá su función farmacológica^{25,27}, o bien se une a la melanina (iris y cuerpo ciliar)¹³ o a las proteínas plasmáticas²⁸. El resto de fármacos y metabolitos se eliminan a

través de la malla trabecular por el canal de Schlemm hacia la circulación sanguínea sistémica (vía convencional), o a través del iris hacia el tejido uveoescleral (vía no convencional) y posteriormente hacia la circulación sanguínea sistémica^{29,32}. Una menor proporción de fármaco alcanza la cámara posterior a través del iris mediante la difusión a través del flujo de humor acuoso. Como resultado, las concentraciones de fármaco en el vítreo son entre 10-100 veces menores que en el humor acuoso y córnea, respectivamente¹⁵. Toda esta dinámica puede verse alterada en función de los movimientos oculares^{33,34} y con la presencia de patologías oftálmicas^{25,35,36}.

Los fármacos con baja permeabilidad corneal (moléculas de elevado peso molecular) penetrarán en el ojo a través de la conjuntiva y/o la esclerótica siguiendo la ruta no corneal^{30,37,40}. Tiene un papel importante en moléculas pequeñas, moderadamente lipofílicas, como es el caso del timolol⁴¹, a pesar de que esta ruta juega un papel menor, y puede favorecerse artificialmente con el empleo de la iontoforesis⁴². Mediante difusión pasiva y mecanismos de transporte activo, los fármacos alcanzan el humor vítreo. Una vez dentro de la cámara vítrea, el flujo de humor acuoso transporta el fármaco hacia la cámara anterior o se elimina mediante difusión pasiva por el epitelio pigmentario de la retina y las células endoteliales capilares retinianas (barrera hematorretiniana) a través de la circulación coroidea hacia el flujo sanguíneo sistémico^{15,30,43}. Esta ruta proporciona una concentración de fármaco 20 veces menor en la cámara anterior en comparación con la ruta de absorción corneal⁴⁴.

Administración tópica

Los colirios y pomadas son los sistemas de administración oftálmica de fármacos más empleados (aproximadamente el 90%)¹⁸ debido a su bajo coste de producción y fácil administración (Figura 1). A pesar de esto, las soluciones presentan una muy baja biodisponibilidad ocular, como consecuencia de la importante pérdida precorneal de fármaco (lagrimeo, parpadeo, eliminación sistémica y renovación lacrimonial)¹⁸. Para mantener unas concentraciones efectivas son necesarias administraciones frecuentes, lo cual se traduce en una baja adherencia terapéutica del paciente y en el consecuente fracaso terapéutico.

Una de las técnicas más frecuentemente empleadas para incrementar el tiempo de contacto sobre la superficie ocular es el empleo de agentes viscosantes tradicionales como la hidroximetilcelulosa, el alcohol polivinílico, la hidroxipropilmetilcelulosa, los polietilenglicoles y la polivinilpirrolidona. También se emplean polímeros naturales como el ácido hialurónico, Veegum®, alginatos, goma de xantano, gelatina, acacia y tragacanto^{21,45}.

Las emulsiones oftálmicas ofrecen ventajas en la mejora de la solubilidad y biodisponibilidad de fármacos previamente insolubles en agua, proporcionando una liberación sostenida, mejorando la absorción corneal y prolongando el tiempo de residencia de la formulación en la cavidad precorneal. En oftalmología se emplean preferentemente las emulsiones o/w sobre una emulsión de agua en aceite por razones de tolerabilidad y por una menor irritación en relación con la fase acuosa externa⁴⁶. Otra de las alternativas para la formulación de fármacos con solubilidad limitada es el empleo de suspensiones, con las cuales se favorece la retención de parte de las partículas del fármaco en suspensión, incrementando también el tiempo de contacto. En la tabla 1 se muestran ejemplos de emulsiones y suspensiones oftálmicas actualmente disponibles en el mercado.

Después de las soluciones y suspensiones, las pomadas oftálmicas son las formas de dosificación más populares. El vehículo/base empleado para uso oftálmico no debe causar molestias en los ojos y debe ser compatible con el resto de los componentes de la formulación. Existe una amplia variedad de pomadas oftálmicas disponibles en el mercado, generalmente con propiedades antiinfecciosas, antiedema o antiinflamatorias (Tabla 1). El uso de bases solubles en agua llamadas geles ha aumentado recientemente debido a sus ventajas sobre las bases de vaselina, como una mejor capacidad de esparcimiento, y a sus características de pH, lubricidad, estabilidad y baja irritabilidad. Los polímeros utilizados para la preparación de geles generalmente incluyen PEG 200, PEG 400, carboximetilcelulosa, carbopol, polimetacrilato de metilo y Lutrol FC-127. Estos polímeros también presentan propiedades mucoadhesivas que mejoran el tiempo de contacto del fármaco²¹. Recientemente se están incorporando este tipo de compuestos a la formulación magistral a nivel hospitalario, como es el caso del empleo como vehículo de lágrimas artificiales con

Tabla 1. Presentaciones comercializadas para administración oftálmica tópica de fármacos de liberación sostenida

Tipo de formulación	Presentación	Principio activo	Indicación
Emulsiones	Restasis®	Ciclosporina	Ojo seco
	Ikervis 1 mg/ml®	Ciclosporina	Ojo seco
	AzaSite®	Azitromicina	Infecciones oculares sensibles a azitromicina
	Refresh Endura®	No medicada	Ojo seco
	Durezol®	Difluprednato	Uveítis ocular anterior
Suspensiones	Azopt®	Brinzolamida	Glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular
	Maxidex®	Dexametasona	Inflamación ocular no infecciosa
	TobraDex®	Tobramicina y dexametasona	Infecciones oculares bacterianas sensibles
Pomadas	Oftacilox 3 mg/g®	Ciprofloxacino	Conjuntivitis bacteriana purulenta y blefaritis sensibles
	Oftalmolosa Cusí Antiedema 50 mg/g®	Cloruro sódico	Reducción del edema corneal
	Oftalmolosa Cusi Dexametasona 0,5 mg/g®	Dexametasona	Inflamación ocular no infecciosa
	Tobrex Ungüento Oftálmico 3 mg/g®	Tobramicina	Infecciones bacterianas sensibles superficiales del ojo y sus anexos
	Pomada Oculos Epitelizante® 3 mg/g + 5,5 mg/g + 5 mg/g	Retinol Metionina Gentamicina	Profilaxis y tratamiento de infecciones bacterianas
Profármacos	Lumigan 0,3 mg/ml®	Bimatoprost	Glaucoma
	Travatan 40 µg/ml®	Travaprost	Glaucoma
	Xalatan 50 µg/ml®	Latanoprost	Glaucoma

ácido hialurónico y carboximetilcelulosa en la elaboración de colirios de vancomicina y cisteamina⁴⁷.

Otra de las estrategias desarrolladas es el empleo de profármacos, como es el caso de los análogos de prostaglandina F2α como bimatoprost (Lumigan®), travaprost (Travatan®) y latanoprost (Xalatan®), empleados para reducir la presión intraocular en el glaucoma. Por otra parte, el etabonato de loteprednol (Lotemax®), un corticosteroide tópico derivado de la estructura química de la prednisolona, está autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de alergias e inflamaciones oculares, aunque no está disponible en el mercado europeo⁴⁸.

En el ámbito de la investigación se han alcanzado importantes avances en el campo de los nanotransportadores. Estos sistemas ofrecen la ventaja de permitir administrar una amplia variedad de principios activos (incluidas macromoléculas), proporcionando condiciones de estabilidad para compuestos lábiles y un mejor control de la cesión de fármacos, incrementando de esta forma la biodisponibilidad ocular. Dentro de este grupo se encuentran diversos componentes: nanopartículas poliméricas, nanopartículas lipídicas, ciclodextrinas, liposomas, niosomas, dendrímeros, nanosuspensiones y emulsiones^{21,42,49}, todas ellas en fase de investigación en el momento actual. Este tipo de sistemas podrían emplearse en el campo de la formulación magistral, como es el caso de las ciclodextrinas^{50,51}, que permiten reducir la toxicidad de principios activos⁵² y favorecen la solubilidad de moléculas muy difícilmente solubles en los vehículos empleados para administración oftálmica.

Las lentes de contacto son un producto sanitario que permite la incorporación de principios activos, ya que actúan como sistemas liberadores de fármacos no invasivos y proporcionan una cesión sostenida en el fluido lagrimal localizado entre la córnea y la lente⁵⁴. Generalmente, la afinidad entre los fármacos y los polímeros que conforman las lentes suele ser baja, de forma que, para lograr la cesión controlada y sostenida, es preciso recurrir a una serie de modificaciones, como la incorporación de nanopartículas poliméricas, microemulsiones, micelas, liposomas, barreras de difusión (vitamina E), etc., o bien emplear técnicas de carga sofisticadas como la impresión molecular, películas cargadas de fármaco, sistemas poliméricos de ligando iónico, tecnología de fluidos supercríticos, etc.^{55,56}. Resulta imprescindible que aspectos como el contenido de agua, las propiedades mecánicas, la permeabilidad iónica, la transparencia y la permeabilidad al oxígeno se mantengan inalteradas al introducir este tipo de modificaciones. Cuestiones como la estabilidad del fármaco durante el procesamiento/fabricación, conseguir cinéticas de liberación de orden cero, evitar la liberación del fármaco durante la etapa de extracción de monómero posterior a la fabricación, la adherencia a las proteínas, la liberación del fármaco durante el almacenamiento, el costo-beneficio, etc., han supuesto hasta el momento un obstáculo para su comercialización⁴⁶. Sin embargo, presentan una potencial aplicabilidad en el campo de la formulación magistral oftálmica, puesto que permiten la incorporación de fármacos y excipientes de forma sencilla, bajo condiciones de esterilidad, siendo un proceso de formulación relativamente sencillo y de bajo coste. De esta forma, se podría disponer de un sistema de liberación de fármacos oftálmico de fácil y

cómoda administración para el paciente, con una posología más fácil de cumplir que la instilación frecuente de gotas oftálmicas, lo cual resultaría de interés en infecciones oculares graves o en patologías raras como es el caso de la cistinosis ocular.

Insertos e implantes en el segmento anterior

El objetivo de los insertos e implantes oculares es mejorar la biodisponibilidad y lograr una cesión sostenida de fármacos. Estos sistemas se pueden colocar debajo del párpado, en el fondo de saco conjuntival, en la cámara anterior, el espacio subconjuntival o la región episcleral para administrar medicamentos al segmento anterior del ojo (Figura 2). Sin embargo, resulta difícil desarrollar un implante para la cámara anterior, ya que existe la posibilidad de que se desplace debido a la baja viscosidad del humor acuoso, causando un daño irreversible en las células endoteliales.

Los dispositivos pueden presentar una naturaleza biodegradable o no biodegradable (Tabla 2). Los biodegradables o reabsorbibles son no invasivos y no necesitan ser retirados. Sin embargo, la mayoría de estos dispositivos tienen un tiempo de acción limitado y, por lo tanto, pueden requerir una administración frecuente. Además, el material completo y sus metabolitos no deben ser tóxicos. Otros desafíos son la prevención de la pérdida accidental del dispositivo y el aumento de la producción de lágrimas después de la colocación, lo que incrementa el riesgo de liberación masiva de fármaco⁵⁷. Ocuser® fue el primer inserto ocular comercializado para el tratamiento del glaucoma, con un efecto terapéutico prolongado durante una semana con una baja cantidad de pilocarpina, compuesto por dos membranas de copolímero de etileno-acetato de vinilo que proporcionan una cinética de orden cero⁵⁸. Este inserto fue retirado del mercado en 1998 como consecuencia de los efectos secundarios de la pilocarpina, como el dolor de cejas y la miosis¹⁸.

El único dispositivo conjuntival reabsorbible que está en el mercado es Lacrisert®, una tableta pequeña de hidroxipropilcelulosa que debe colocarse en el fórnix conjuntival inferior. Se disuelve lentamente y crea una película lagrimal artificial para tratar el ojo seco⁵⁹. Sin embargo, puede provocar una visión borrosa que justifica la extracción del dispositivo en el 8,7% de

Figura 1. Rutas oculares para sistemas de administración de fármacos⁵³.

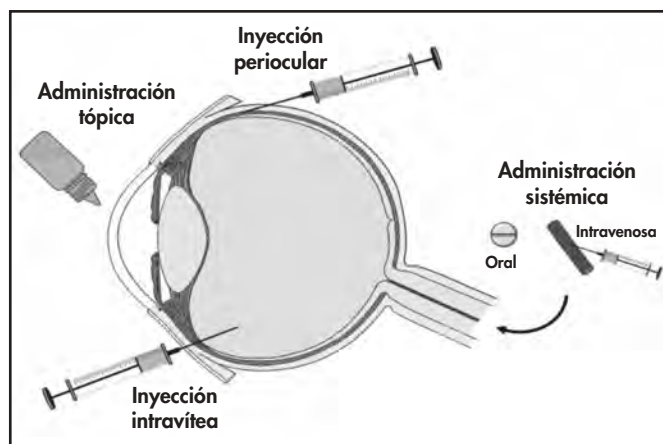


Figura 2. Descripción general de los dispositivos de administración de medicamentos. a) Gotas oftálmicas. b) Lentes de contacto medicadas. c) Inserto conjuntival como Ocuser®. d) El inserto conjuntival OphthaCoil® es un dispositivo colocado detrás del párpado inferior en el fórnix de la conjuntiva. e) Tableta conjuntival, Lacrisert® o Mydriser®. Ambas tabletas se colocan en el fórnix conjuntival inferior. f) Inserto intravítrea Retrisert®, que se implanta en la cámara vítrea y se cose a la esclerótica. g) Punctal plug, como Dextenza® o Evolute®. h) Inserto intravítrea, como Illuven® o Surodex®, que se implantan o inyectan en la cámara vítrea. i) Inyección intravítrea.

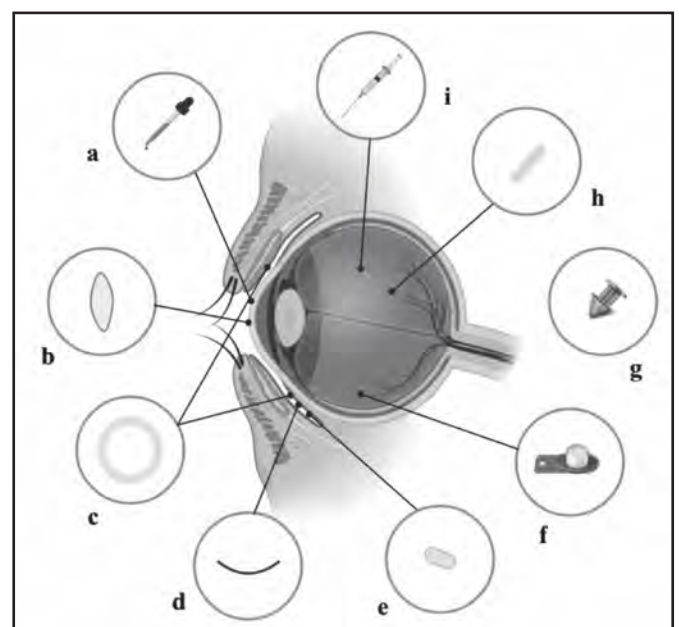


Tabla 2. Implantes para el tratamiento de patologías en el segmento anterior

Implante	Tipo de sistema	Fármaco	Duración	Indicación
Ocusert® 5 mg	Dispositivo oval (no biodegradable)	Pilocarpina	1 semana	Glaucoma
Lacrisert® 5 mg	Tableta conjuntival (biodegradable)	Hidroxipropil celulosa	1 día	Ojo seco
Surodex® 60 µg	Implante para cámara anterior (biodegradable)	Dexametasona	10 días	Inflamación postcirugía cataratas
Dextenza® 0,4 mg	Punctal plug PEG (no biodegradable)	Dexametasona	30 días	Inflamación y dolor postquirúrgico
Evolute®	Punctal plug (no biodegradable)	Latanoprost	14 semanas	Glaucoma
Mydrisert® 0,28 mg/5,4 mg	Varilla (no biodegradable)	Tropicamida/fenilefrina	2 horas	Conseguir midriasis preoperatoria

los pacientes⁶⁰. Otro implante de fondo de saco es DSP-Visulex, que actualmente ha completado un ensayo clínico de fase II para el tratamiento de la uveítis anterior con dexametasona (NCT02309385)⁶¹.

Otro grupo son los dispositivos no reabsorbibles, y dentro de estos se engloban los dispositivos en forma de varilla, que se colocan en el fórnix conjuntival superior o inferior para administrar los fármacos a través de la vía de absorción no corneal. Desde 2004 se encuentra disponible en el mercado europeo Mydrisert®, una tableta de etilcelulosa cargada con clorhidrato de tropicamida y fenilefrina para conseguir midriasis dos horas antes de la cirugía. Sin embargo, en comparación con las gotas oculares midriáticas tópicas, no hubo diferencias significativas en la dilatación de la pupila, aunque su velocidad de dilatación es más lenta⁶². Otro formato sería el OphthaCoil®, un alambre de acero inoxidable en espiral, que se coloca en el saco conjuntival inferior y puede contener medicamentos dentro de su lumen (cargado en microesferas o filamentos) o en el exterior en el revestimiento SlipSkin®. Han sido testados con pradofloxacin y agentes midriáticos (fenilefrina hidrocloreuro y tropicamida) en perros Beagle⁶³ y caballos⁶⁴.

El dispositivo Helios™ consiste en un inserto de polipropileno en forma de anillo recubierto con silicona cargada con bimatoprost. Los resultados de los ensayos clínicos mostraron que su colocación alrededor del ojo permitió reducir la presión intraocular en pacientes con glaucoma durante un período de seis meses. Sin embargo, esta reducción no fue significativamente diferente cuando se comparó con la solución oftálmica regular de timolol sin conservantes al 0,5%, siendo la tasa de abandono mayor en el grupo de pacientes con el dispositivo Helios™, y la principal reacción adversa, la secreción de mucosidad⁶⁵.

Otro tipo de dispositivos oculares que muestran potencial para ser utilizados como sistemas de administración de fármacos son los *punctal plugs*, pequeños implantes biocompatibles utilizados inicialmente para el tratamiento del ojo seco mediante la inserción del tapón en los conductos lagrimales o para bloquear el drenaje lagrimal. Ofrecen ventajas como ser no invasivo y la capacidad de mantener una liberación sostenida de fármaco mediante difusión, pero presentan como contrapartida el mayor riesgo de complicaciones asociadas, como es el caso de la conjuntivitis, la abrasión corneal, el bloqueo del sistema lacrimal, el lagrimeo excesivo y la extrusión del tapón⁴². La silicona, el metacrilato de hidroxietilo y la policaprolactona son algunos de los materiales utilizados, pero requieren su extracción tras la cesión completa de principio activo. Actualmente se encuentran activos ensayos clínicos para la administración de latanoprost, bimatoprost, olopatadina, moxifloxacin y ciclosporina A¹⁸. La FDA aprobó a finales de 2018 la comercialización de Dextenza®, que contiene 0,4 mg de dexametasona para el tratamiento de la inflamación y dolor postcirugía ocular, mientras que en Europa no se encuentra comercializada ninguna presentación en este formato.

La traslación de este tipo de dispositivos e implantes a la formulación magistral oftálmica resulta de escasa aplicabilidad, debido a la complejidad en su elaboración y esterilización, para las cuales sería necesario contar con equipamientos actualmente no disponibles en los servicios de farmacia hospitalaria.

Sistemas de administración destinados al segmento posterior

La administración intravítrea se ha convertido en uno de los procedimientos más ampliamente realizados en oftalmología, concretamente para la administración de anticuerpos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) en pacientes con degeneración vascular asociada a la edad (DMAE)⁶⁶.

Inyecciones intravítreas

En la administración intravítrea, la aguja se inserta de forma perpendicular a la esclera, entre los músculos rectos horizontal y vertical, para proceder a la liberación del fármaco en la cámara vítrea, donde se distribuye y accede a diferentes dianas del segmento posterior del ojo⁶⁷ (Figura 1). En función de la naturaleza del fármaco y de la formulación empleada, el humor vítreo puede actuar como una importante barrera frente a la liberación del fármaco o apenas tener influencia sobre ella¹⁵.

La concentración de fármaco a nivel de las barreras hematooculares tras su administración por vía intravítrea es claramente superior con respecto a la alcanzada tras la administración tópica o sistémica. A este nivel, la eliminación del fármaco puede producirse a través de la vía anterior o de la vía posterior. La vía anterior puede ser utilizada por cualquier fármaco y se basa en la difusión a través del humor vítreo hasta la cámara posterior, donde se encuentra el humor acuoso que se eliminará a través de la malla trabecular. Por su parte, la vía posterior está disponible solo para aquellos fármacos que son capaces de cruzar el endotelio y el epitelio de las barreras hematooculares. Estas barreras hematooculares no permiten el paso de proteínas y grandes moléculas, pero sí el de moléculas de pequeño tamaño¹⁵. Como consecuencia, el aclaramiento de pequeñas moléculas desde el vítreo es mucho más rápido que para aquellas con elevados pesos moleculares^{15,53,68}.

Disminuir el número de visitas al oftalmólogo y el número de inyecciones intravítreas administradas es una de las prioridades en investigación en DMAE⁶⁹. En este sentido, la necesidad de desarrollar nuevos sistemas de liberación a nivel intravítrea se basa en que, al disminuir la frecuencia de administración se reduce el riesgo de efectos adversos asociados y se optimiza el gasto sanitario⁵. Debido a esto, la gran mayoría de los sistemas de liberación de fármacos creados para su administración a nivel intravítrea se han estudiado con fármacos anti-VEGF.

Insertos oculares en el segmento posterior

El diseño de nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel intravítrea presenta diversas dificultades. Por un lado, los sistemas deben tener un tamaño del orden de micrómetros o nanómetros para poder caber en el interior de la cámara vítrea, pero, al mismo tiempo, debe poder contener la dosis adecuada para obtener concentraciones efectivas durante largos períodos de tiempo. Por otro lado, las formulaciones de liberación de anticuerpos deben mantener la estabilidad y la bioactividad del anticuerpo durante el almacenamiento y la liberación *in vivo*, lo que constituye una importante dificultad añadida durante su desarrollo⁷⁰. Por todo ello, a pesar

Tabla 3. Implantes intravítreos comercializados en Europa

Implante	Tipo de sistema	Fármaco	Duración (meses)	Indicación
Ozurdex® 700 µg	Matricial (biodegradable)	Dexametasona	4	Edema macular diabético
Iluvien® 190 µg	Reservorio (no biodegradable)	Fluorcinolona	36	Edema macular diabético
Vitraser® 4,5 mg	Polimérico (no biodegradable)	Ganciclovir	3	Retinitis por citomegalovirus

de que numerosos sistemas de liberación intravítrea están en investigación, la mayoría de ellos están en fases muy tempranas y solo unos pocos han llegado a ser testados en ensayos clínicos⁵. Entre los sistemas de liberación de fármacos a nivel intravítreo de anti-VEGF en desarrollo destacan: hidrogeles, liposomas, micropartículas, nanopartículas, implantes y sistemas compuestos (combinación de dos sistemas de los previamente expuestos)⁷¹.

A nivel clínico, los implantes son los únicos sistemas de liberación que han llegado a comercializarse para su administración intravítrea. Son pequeños dispositivos sólidos que se implantan quirúrgicamente o se inyectan en el humor vítreo⁴⁶. En la actualidad, en Europa existen implantes comercializados para prolongar la liberación de dexametasona (Ozurdex®), fluocinolona (Iluvien®) y ganciclovir (Vitraser® 4,5 mg, no comercializado en España) (Tabla 3). Sin embargo, ningún implante con anticuerpos anti-VEGF ha llegado al mercado⁷¹.

Con respecto a los implantes para el tratamiento de la DMAE que están en investigación, la línea celular NT-503 es un sistema de liberación celular encapsulado que se implanta en la cavidad vítreo cada 12 semanas y produce antagonistas de VEGF que se liberan en la retina. Este dispositivo se evaluó en ensayos clínicos fase I y II pero, aunque el procedimiento parecía bien tolerado, el ensayo en fase II fue interrumpido por falta de eficacia reproducible a largo plazo⁷². Asimismo, destaca el *port delivery system*, un reservorio medicamentoso permanente y reutilizable que se implanta quirúrgicamente a través de una incisión en la esclera; tiene capacidad para 20 µl de solución de ranibizumab (100 mg/ml), que se libera al vítreo a través de una membrana semipermeable por difusión pasiva. El dispositivo se rellena con una aguja especial que lo limpia y vuelve a introducir ranibizumab en su interior. En la actualidad, este dispositivo está siendo testado en ARCHWAY, un ensayo clínico en fase III (NCT03677934)⁷³.

Administración periocular: subconjuntival, supracoroidea y transescleral

Estas vías de administración introducen fármacos en los tejidos perioculares, los cuales pueden producir efectos locales o acceder a los tejidos intraoculares. La administración periocular incluye las rutas peribulbar, yuxtaescleral posterior y retrobulbar, que se utilizan generalmente para administrar anestésicos; y las vías subtenon, subconjuntival, supracoroidea y transescleral, que se suelen emplear para administrar fármacos al segmento posterior² (Figura 1).

La ruta subconjuntival implica la administración de una inyección o un implante debajo de la conjuntiva. En el caso de la inyección, se forma un acúmulo inicial de fármaco que actúa como un depósito que se agota lentamente. En esta ruta el fármaco evita la eliminación por la sangre conjuntival y el sistema linfático y debe atravesar la esclera y la coroides para alcanzar la retina⁷⁴. Los implantes subconjuntivales/epiesclerales requieren una pequeña incisión en la conjuntiva. Surodex™ es un inserto biodegradable para la cámara anterior aprobado en Singapur y China, entre otros países⁷⁵, y hecho de ácido poli(láctico-coalicólico) (PLGA) que proporciona dexametasona de forma sostenida durante aproximadamente 10 días para el tratamiento de la inflamación tras cirugía de cataratas⁴².

En la administración de fármacos a través de la ruta supracoroidea, estos difunden lentamente desde el espacio supracoroideo a la coroides y la retina, minimizando tanto los posibles efectos secundarios sistémicos como los relacionados con la ruta intravítrea (endofthalmitis, desprendimiento de retina y formación de cataratas). Esta administración tan cercana a la retina y a la coroides permite obtener una mayor biodisponibilidad respecto a la inyección subconjuntival¹⁵, sin interferir con la ruta óptica y siendo me-

nos invasiva que la ruta transescleral^{2,76}. La prolongación de la acción es necesaria para que la administración mediante esta vía sea atractiva en un entorno clínico. Las formulaciones de liberación controlada de fármacos se han probado para la administración supracoroidea fundamentalmente en forma de implantes, microagujas⁷⁷ y micro/nano formulaciones para proporcionar una liberación sostenida, estando todos ellos todavía en fases preclínicas y clínicas⁷⁸. Entre éstos destaca el Micropump®, un implante recargable y no biodegradable que consiste en un sistema microelectromecánico capaz de liberar volúmenes del orden de nanolitros de forma constante⁷⁶. Actualmente, se está investigando la inyección supracoroidea de acetónido de triamcinolona junto con diversos agentes anti-VEGF en varios ensayos clínicos de fase III para el tratamiento de DMAE y uveítis posterior (NCT03203447, NCT02980874 y NCT01789320)⁴⁶.

La ruta transescleral permite superar la barrera del segmento anterior. El fármaco administrado a través de esta vía cuenta con las barreras de la esclera, el flujo sanguíneo coroideo y el epitelio pigmentario de la retina. La vía transescleral es menos invasiva y más segura que la ruta intravítrea, pero tiene una menor biodisponibilidad intraocular. Esto es debido a que la vía de eliminación de la cámara vítreo se mueve hacia afuera, mientras que el fármaco se mueve hacia adentro (contra el flujo natural). Estas deficiencias pueden paliarse mediante modificaciones de formulación^{2,79}. Fundamentalmente se están desarrollando implantes y dispositivos iontoforéticos. La iontoforesis transescleral es un método menos invasivo, bien tolerado y que permite administrar el fármaco de forma activa a través de la esclera, en la cual se emplea una pequeña corriente eléctrica para permitir la difusión del principio activo desde el reservorio al lugar de acción (retina/coroides). Concretamente, destaca el dispositivo iontoforético Visulex®, que puede liberar distintos corticoides mediante pequeñas corrientes eléctricas y que ha sido objeto de un ensayo clínico de fase I/II (NCT02309385) para el tratamiento de la uveítis anterior. El éxito del suministro de fármacos mediado por iontoforesis depende de varios factores, como la densidad de carga de la molécula deseada, la corriente eléctrica aplicada, la duración de la aplicación del tratamiento y la posición de la colocación del electrodo⁴⁶.

Administración sistémica

Los fármacos administrados por vía sistémica se distribuyen a nivel ocular fundamentalmente en la coroides, el iris, el cuerpo ciliar y la retina. Concretamente, la coroides recibe en torno al 85% del flujo sanguíneo ocular y tiene vasos sanguíneos fenestrados, lo que permite una buena distribución extravascular de los fármacos a este nivel. Sin embargo, el paso de fármacos desde la coroides hasta la retina está limitado por la barrera del epitelio pigmentario⁸⁰. Por otro lado, las paredes de los vasos sanguíneos del iris y la retina tienen uniones muy estrechas entre las células endoteliales, lo cual va a ralentizar la penetración del fármaco. En consecuencia, los compuestos pequeños y lipofílicos administrados por vía sistémica pueden atravesar las barreras hematooculares, alcanzando los tejidos oculares y distribuyéndose en ellos, mientras que la penetración de compuestos hidrofílicos y moléculas grandes está muy restringida⁸¹.

De este modo, en determinadas situaciones se puede recurrir a la administración sistémica de fármacos con el fin de tratar ciertas patologías oculares. En este sentido, destaca la administración de antimicrobianos para el tratamiento de endofthalmitis. Concretamente levofloxacin, moxifloxacin, linezolid y meropenem son los agentes cuyo grado de penetración en el vítreo está mejor documentado, asegurando la consecución

de niveles terapéuticos en el lugar de acción^{53,82}. Asimismo, también se administra acetazolamida oral para el tratamiento del glaucoma, corticosteroides sistémicos y anticuerpos antifactor de necrosis tumoral en el tratamiento de la uveítis e infusiones intravenosas de manitol para la hipertensión ocular. A menudo es necesario administrar elevadas dosis de estos fármacos para que lleguen a los tejidos oculares en concentración suficiente para ejercer el efecto farmacológico deseado y, como consecuencia, pueden aparecer efectos adversos sistémicos⁸¹.

En el caso del tratamiento de la DMAE exudativa o húmeda o la miopía patológica por vía sistémica, actualmente se comercializa la verteporfina (Visudyne®), que se administra en perfusión intravenosa y requiere la posterior activación lumínica del medicamento⁸³.

El paso de sustancias del torrente sanguíneo a los tejidos oculares también implica que, en ocasiones, estos tejidos se vean expuestos a fármacos administrados de forma sistémica que no se usan para el tratamiento de patologías oculares. Esto va a originar efectos adversos a nivel ocular, especialmente en pacientes de edad avanzada altamente polimedicados. Entre los fármacos que generan toxicidad a nivel de la retina tras su administración sistémica destacan la cloroquina, el sildenafilo, la clorpromazina, la carmustina y la vigabatrina. La mayoría de dichos efectos adversos son relativamente raros y transitorios cuando estos fármacos se administran de forma aguda, pero pueden volverse más graves y frecuentes cuando el uso es crónico o a largo plazo^{81,84}.

Conclusiones

Hoy en día, la administración oftálmica de fármacos sigue siendo un gran reto para la oftalmología. Las formulaciones tradicionales ofrecen un escaso tiempo de residencia del fármaco en su lugar de acción, dando lugar a un elevado número de administraciones necesarias, lo cual repercute directamente en la adherencia terapéutica y, como consecuencia, en el éxito del tratamiento. Desde hace unas décadas se han introducido li-

geras mejoras disponibles en el mercado, como es el caso del empleo de emulsiones, suspensiones y pomadas, aunque sin conseguir tiempos de residencia suficientemente elevados. Recientemente se han estudiado nuevas técnicas de formulación, como es el caso de nanoestructuras, lentes de contacto medicadas y dispositivos de tipo implante/inserto. Con todo esto, únicamente un escaso número de estos sistemas de administración se encuentra disponible en el mercado, tanto para el tratamiento de patologías que afectan a la cámara anterior como para la cámara posterior. Por ello, sigue siendo importante la inversión en investigación para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar el tratamiento y la calidad de vida de los pacientes, así como su empleo en la práctica clínica habitual.

Financiación-Agradecimientos

A la Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEFH 2019) y a la Fundación Mutua Madrileña (XVI Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud) por su apuesta y financiación de proyectos de investigación-innovación centrados en nuevos desarrollos de formulación magistral oftálmica para el tratamiento de enfermedades raras.

Al Instituto de Salud Carlos III por su apoyo a la investigación biosanitaria y financiación de las *research grants* (AF-FJuan Rodés JR18/0004; CM-G-Río Ortega CM18/00090) y al proyecto P117/00940, junto con la red temática RETICS (Ofared, RD16/0008/0003 y RD12/0034/0017) cofinanciada por FEDER.

Al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España por la financiación del proyecto RTI2018-099597-B-I00 para el desarrollo de nuevos dispositivos de liberación intravítreos de anti-VEGF.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Cabrera FJ, Wang DC, Reddy K, Acharya G, Shin CS. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1679-84.
- Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1564-82. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138
- Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(10):1145-62. DOI: 10.1080/17425247.2017.1272569
- Ranta VP, Mannerman E, Lumppuro K, Subrizi A, Laukkanen A, Antopol'sky M, *et al*. Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release*. 2010;148(1):42-8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.028
- Subrizi A, del Amo EM, Korzhikov-Vlakh V, Tennikova T, Ruonen M, Urtti A. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1446-57. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001
- Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film – A review. *Exp Eye Res*. 2015;137:125-38. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.002
- Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2524. DOI: 10.1167/iovs.02-0731
- Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006512
- Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci*. 1998;87(12):1479-88. DOI: 10.1021/js9802594
- Fernández-Ferreiro A, Barcia M, Gil-Martínez M, Méndez J, Luaces-Rodríguez A, Tomé V, *et al*. Critical factors involved in the determination of the optimal concentration of ocular anti-infective compounded drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;1. DOI: 10.15344/2456-3501/2016/122
- Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
- Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration enhancers in ocular drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):321. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070321
- Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, *et al*. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(6):735-54. DOI: 10.1007/s13346-016-0339-2
- González Barcia M, Esteban Cartelle H. Formulación magistral en oftalmología. En: Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: Master Line & Prodigio; 2011. p. 245-74.
- Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, *et al*. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:134-85. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.001
- Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, Courtois Y, Jeanny JC, BenEzra D, *et al*. PIGF-1 and VEGFR-1 Pathway Regulation of the External Epithelial Hemato-Ocular Barrier. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):203-7. DOI: 10.1159/000119877
- Reimondez-Troitino S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95(Pt B):279-93. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.02.019
- Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. *Exp Eye Res*. 2018;168:149-60. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.010
- Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro A. Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.
- Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, *et al*. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. *Retina*. 2011;31(7):1316-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820039af
- Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047

22. Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, Heng JS, Khaw PT, Brocchini S, et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*. 2017;174(23):4205-23. DOI: 10.1111/bph.14024
23. Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Lamas-Díaz MJ. La formulación magistral de antiinfecciosos tópicos en oftalmología. En: *Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa*. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 21-32.
24. Edwards A, Prausnitz MR. Predicted permeability of the cornea to topical drugs. *Pharm Res*. 2001;18(11):1497-508. DOI: 10.1023/a:1013061926851
25. Ho LC, Conner IP, Do CW, Kim SG, Wu EX, Wollstein G, et al. In vivo assessment of aqueous humor dynamics upon chronic ocular hypertension and hypotensive drug treatment using gadolinium-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3747-57. DOI: 10.1167/iovs.14-14263
26. Shikamura Y, Yamazaki Y, Matsunaga T, Sato T, Ohtori A, Tojo K. Hydrogel ring for topical drug delivery to the ocular posterior segment. *Curr Eye Res*. 2016;41(5):653-61. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050738
27. Zhang W, Prausnitz MR, Edwards A. Model of transient drug diffusion across cornea. *J Control Release*. 2004;99(2):241-58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.07.001
28. Pelkonen L, Tengvall-Unadike U, Ruponen M, Kidron H, del Amo EM, Reinisalo M, et al. Melanin binding study of clinical drugs with cassette dosing and rapid equilibrium dialysis inserts. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:162-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.07.027
29. Carreon TA, Edwards G, Wang H, Bhattacharya SK. Segmental outflow of aqueous humor in mouse and human. *Exp Eye Res*. 2017;158:59-66. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.001
30. Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res*. 2015;137:111-24. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.003
31. Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: A review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-9. DOI: 10.2174/1874364101004010052
32. Loewen RT, Brown EN, Roy P, Schuman JS, Sigal IA, Loewen NA. Regionally discrete aqueous humor outflow quantification using fluorescein analogograms. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151754. DOI: 10.1371/journal.pone.0151754
33. Bonfiglio A, Lagazzo A, Repetto R, Stocchino A. An experimental model of vitreous motion induced by eye rotations. *Eye Vis*. 2015;2(1):10. DOI: 10.1186/s40662-015-0020-8
34. Stocchino A, Repetto R, Cafferata C. Eye rotation induced dynamics of a Newtonian fluid within the vitreous cavity: the effect of the chamber shape. *Phys Med Biol*. 2007;52(7):2021-34. DOI: 10.1088/0031-9155/52/7/016
35. Guo T, Sampathkumar S, Fan S, Morris N, Wang F, Toris CB. Aqueous humor dynamics and biomechanics in the ageing Chinese eye. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1290-6. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309883
36. Li J, Lan B, Li X, Sun S, Lu P, Cheng L. Effect of intraocular pressure (IOP) and choroidal circulation on controlled episcleral drug delivery to retina/vitreous. *J Control Release*. 2016;243:78-85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.001
37. Ambati J, Canakis CS, Miller JW, Gragoudas ES, Edwards A, Weissgold DJ, et al. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1181-5.
38. Bauer NJ, Motamedi M, Wicksted JP, March WF, Webers CA, Hendrikse F. Non-invasive assessment of ocular pharmacokinetics using confocal raman spectroscopy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(2):123-34. DOI: 10.1089/jop.1999.15.123
39. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Delivery Reviews*. 2005;57(14):2010-32. DOI: 10.1016/j.addr.2005.09.004
40. Lee SJ, Kim SJ, Kim ES, Geroski DH, McCarey BE, Edelhauser HF. Trans-scleral permeability of Oregon Green 488®. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(6):579-86. DOI: 10.1089/jop.2008.0050
41. Järvinen K, Järvinen T, Urtti A. Ocular absorption following topical delivery. *Adv Drug Delivery Reviews*. 1995;16(1):3-19. DOI: 10.1016/0169-409X(95)00010-5
42. Yavuz B, Kompella UB. Ocular Drug Delivery. En: *Whitcup SM, Azar DT, editors. Pharmacologic therapy of ocular disease. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 242. Springer International Cham; 2017; p. 57-93. DOI: 10.1007/164_2016_84
43. Kidron H, Del Amo EM, Vellonen KS, Urtti A. Prediction of the vitreal half-life of small molecular drug-like compounds. *Pharm Res*. 2012;29(12):3302-11. DOI: 10.1007/s11095-012-0822-5
44. Ahmed I, Patton TF. Importance of the noncorneal absorption route in topical ocular drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(4):584-7.
45. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permeance determination by direct and magnetic resonance imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:342-51. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.06.003
46. Gote V, Sikder S, Scotte J, Pal D. Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;ijpet.119.256933. DOI: 10.1124/jpet.119.256933
47. Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, et al. Cysteamine polysaccharide hydrogels: Study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm*. 2017;528(1):714-22. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.060
48. Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047
49. Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, Etcheto M, Cano A, Camins Espuny A, et al. Advanced formulation approaches for ocular drug delivery: State-of-the-art and recent patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090460
50. Fernández-Ferreiro A, Bargiela NF, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Ces AP, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10(1):2903-11. DOI: 10.3762/bjoc.10.308
51. Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Silva-Rodríguez J, Blanco-Dorado S, García-Quintanilla L, Llovo-Taboada J, et al. Ophthalmic econazole hydrogels for the treatment of fungal keratitis. *J Pharm Sci*. 2018;107(5):1342-51. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.028
52. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago-Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. *Farm Hosp*. 2016;40(5):352-70. DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10416
53. Luaces-Rodríguez A, González-Barcia M, Blanco-Teijeiro MJ, Gil-Martínez M, González F, Gómez-Ulla F, et al. Review of intraocular pharmacokinetics of anti-infectives commonly used in the treatment of infectious endophthalmitis. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):66. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020066
54. García-Millán E, Castro-Balado A, Fernández-Ferreiro A, Otero-Espinar FJ. Contact lenses as drug delivery systems. En: *Arno F, Rein E. Recent progress in eye research*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2017. p. 91-154.
55. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Delivery*. 2016;23(8):3017-26. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342
56. Álvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, Vivero-López M, Concheiro A. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater*. 2018;5:84:49-62. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.020
57. Calles JA, Bermúdez J, Vallés E, Allemandi D, Palma S. Polymers in ophthalmology. En: *Pucci F, editor. Advanced polymers in medicine [Internet]*. Cham: Springer International Publishing; 2015 [consultado 25/10/2019]; p. 147-76. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-3-319-12478-0_6
58. Ghatge D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(2):275-87. DOI: 10.1517/17425247.3.2.275
59. Rajasekaran A, Kumaran K, Preetha JP, Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations. *International Journal of PharmTech Research*. 2010;2(1):668-74.
60. Luchs JL, Nelinson DS, Macy JI; Group L-0701 S. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. *Cornea*. 2010;29(12):1417-27. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e3f05b
61. Papangkorn K, Truett KR, Vitale AT, Jhaveri C, Scales DK, Foster CS, et al. Novel dexamethasone sodium phosphate treatment (DSP-Visulex) for noninfectious anterior uveitis: A randomized phase I/II clinical trial. *Curr Eye Res*. 2019;44(2):185-93. DOI: 10.1080/02713683.2018.1540707
62. Cagini C, Caricato A, Tosi G, Pascale A, Cesari C, Fiore T. Evaluation of the efficacy and safety of the ophthalmic insert mydriaser in patients undergoing retinal angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(5):728-34. DOI: 10.5301/jejo.5000444
63. Pijs RT, Sonderkamp T, Daube GW, Krebber R, Hanssen HHL, Nuijts RMMA, et al. Studies on a new device for drug delivery to the eye. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(2):283-8. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.08.011
64. Pijs RT. The OphthaCoil: a new vehicle for the delivery of drugs to the eye. *Maas-tricht: Maastricht University*; 2007.
65. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: Results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.026
66. García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, Mandelo-García C, Mardoñas O, Mangas-Sanjuan V, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):365. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080365

67. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL*. 2016;12:10502. DOI: 10.15766/mep_2374-8265.10502
68. Castro-Balado A, Mondelo-García C, González-Barcia M, Zarra-Ferro I, Otero-Espinar FJ, Ruibal-Morell Á, *et al*. Ocular biodistribution studies using molecular imaging. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):237. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050237
69. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymier RH. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:184-97. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026
70. Delplace V, Payne S, Shoichet M. Delivery strategies for treatment of age-related ocular diseases: From a biological understanding to biomaterial solutions. *J Control Release*. 2015;219:652-68. DOI: doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.065
71. Luaces-Rodríguez A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Aguiar P, Fernández-Ferreiro A, *et al*. Intravitreal anti-VEGF drug delivery systems for age-related macular degeneration. *Int J Pharm*. 2020;573:118767. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118767
72. Adamson P, Wilde T, Dobrzynski E, Sychterz C, Polsky R, Kurali E, *et al*. Single ocular injection of a sustained-release anti-VEGF delivers 6 months pharmacokinetics and efficacy in a primate laser CNV model. *J Control Release*. 2016;244:1-13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.026
73. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantseev V, *et al*. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results from the randomized phase 2 ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1141-54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.036
74. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J*. 2010;12(3):348-60. DOI: 10.1208/s12248-010-9183-3
75. Shah TJ, Conway MD, Peyman GA. Intracameral dexamethasone injection in the treatment of cataract surgery induced inflammation: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2223-35. DOI: 10.2147/OPTH.S165722
76. Gutiérrez-Hernández JC, Caffey S, Abdallah W, Calvillo P, González R, Shih J, *et al*. One-year feasibility study of replenish micropump for intravitreal drug delivery: A pilot study. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(4):8. DOI: 10.1167/tvst.3.4.1
77. Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, Zarnitsyn V, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4433-41. DOI: 10.1167/iovs.12-9872
78. Rai UDJP, Young SA, Thrimawithana TR, Abdelkader H, Alani AWG, Pierscionek B, *et al*. The suprachoroidal pathway: a new drug delivery route to the back of the eye. *Drug Discov Today*. 2015;20(4):491-5. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.010
79. Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. *Pharm Res*. 2010;27(4):530-43. DOI: 10.1007/s11095-009-0042-9
80. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol*. 1979;23(5):279-96. DOI: 10.1016/0039-6257(79)90158-9
81. Vellonen KS, Soini EM, del Amo EM, Urtti A. Prediction of ocular drug distribution from systemic blood circulation. *Mol Pharm*. 2016;13(9):2906-11. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00729
82. Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, Zimmerli S, Marzolini C. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1364-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.01.017
83. Battaglia Parodi M, La Spina C, Berchicci L, Petrucci G, Bandello F. Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:330-6. DOI: 10.1159/000434704
84. Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Pereira AC. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoevidenciol Drug Saf*. 2014;23(3):221-33. DOI: 10.1002/pds.3566



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

New ophthalmic drug delivery systems**Nuevos sistemas de liberación de fármacos a nivel ocular**Ana Castro-Balado^{1,2,3}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Irene Zarra-Ferro^{1,2}, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}¹Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela. Spain. ²Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. Spain. ³Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Spain.**Author of correspondence**Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Travesía Choupana, s/n.
15706 Santiago de Compostela, Spain.Email:
anxordes@gmail.com

Received 13 December 2019;

Accepted 12 March 2020.

DOI: 10.7399/fh.11388

How to cite this paper

Castro-Balado A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, Fernández-Ferreiro A. New ophthalmic drug delivery systems. Farm Hosp. 2020;44(4):149-57.

Abstract

For decades, topical ophthalmic drug administration through the use of eye drops has been the most widely used technique for the treatment of eye diseases. The development of galenic formulation has led to the use and commercialization of new formulations, such as suspensions, emulsions, and ophthalmic ointments that increase residence time in the site of action. Recently, new administration systems have been developed, such as devices and inserts that provide the sustained release of active substance. Some of these systems are already available on the market, whereas others are still undergoing clinical trials, such as promising systems based on nanostructures (nanocapsules, cyclodextrins, nanoemulsions, etc.). Similarly, various formulations and devices have been developed in the field of intravitreal administration, with different implants available on the European market for the treatment of age-related macular degeneration (AMD), diabetic macular edema, or infections that affect the posterior segment. This review includes current developments in ophthalmic topical and intravitreal drug administration routes as well as those under investigation.

Resumen

Desde hace décadas, la administración tópica oftálmica de fármacos mediante el empleo de colirios ha sido la técnica más empleada para el tratamiento de patologías oculares. El desarrollo de la galénica ha permitido el uso y comercialización de nuevas formulaciones que incrementan el tiempo de residencia en el lugar de acción, como es el caso de las suspensiones, emulsiones y pomadas oftálmicas. Recientemente se han desarrollado nuevos sistemas de administración, como es el caso de dispositivos e insertos que proporcionan una cesión sostenida de principio activo. Algunos de estos sistemas ya se encuentran disponibles en el mercado, mientras que otros todavía están en fase de ensayo clínico, como es el caso también de los prometedoros sistemas basados en nanoestructuras (nanocápsulas, ciclodextrinas, nanoemulsiones, etc.). De la misma forma, diversas formulaciones y dispositivos han sido desarrollados en el campo de la administración intravítrea, estando disponibles en el mercado europeo diversos implantes para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), el edema macular diabético o infecciones que afectan al segmento posterior. En esta revisión se recogen los desarrollos actualmente implementados y en fase de investigación asociados a las vías de administración oftálmica de fármacos tópicos e intravítreaos.

KEYWORDS

Ophthalmic solutions; Intravitreal injections; Ocular inserts; Drug delivery systems.

PALABRAS CLAVE

Soluciones oftálmicas; Inyecciones intravítreaos; Insertos oculares; Sistemas de liberación oftálmica.



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

The eye is responsible for vision and is one of the most complex and sophisticated sense organs. Its anatomical structure and physiology is especially adapted to allow the passage of light and to provide protection against external agents¹. At the anatomical level, it is divided into the anterior and posterior segments, which constitute one-third and two-thirds of the total dimension of the eye, respectively. The anterior segment includes the lacrimal apparatus, cornea, conjunctiva, anterior and posterior chambers, iris, ciliary bodies, lens, and aqueous humor; and the posterior segment consists of the sclera, choroid, retina, Bruch's membrane, vitreous humor, optic nerve, and retinal blood vessels². Its different components make it operate as a complex system with numerous barriers that limit drug penetration within the organ³.

Ocular drug administration plays an important role in the treatment of common ocular diseases such as glaucoma, macular degeneration, diabetic retinopathy, infections (conjunctivitis, keratitis, endophthalmitis, etc.), and autoimmune disorders (Sjögren syndrome, uveitis, etc.). Each of the ocular administration routes (topical, intravitreal, and periorbital) has advantages and disadvantages, however, a key factor common to all these routes is low drug bioavailability at the target site^{4,5}. Therefore, new ocular delivery systems need to be developed such that drugs can be made available at the target site in sufficient concentrations over a precise period of time to produce the desired effect.

The objective of this article is to review current drug delivery systems and those in development for each of the drug administration routes used in the treatment of eye disease.

We conducted an initial search of PubMed, Medline, Cochrane database, and Google Scholar including publications in English and Spanish. Various literature search strategies were conducted combining key terms and Medical Subject Headings (MeSH) to ensure that all relevant papers were found: "ocular drug delivery", "ophthalmic drug delivery", "intraocular drug delivery", "intravitreal delivery", "ocular inserts", and "intraocular devices". Selected articles included original papers and review articles. The ClinicalTrials database was also consulted for additional information on clinical trials related to new forms of ocular administration (<https://clinicaltrials.gov>).

Physiological barriers

Tear film

The tear layer is a thin liquid film (3 μm) covering the corneal and conjunctival surfaces. It has different functions, among which its lubricant, nutritional, and antibacterial activity are of special relevance. Under normal conditions, its volume ranges between 8 μL and 10 μL although this can be exceeded in certain physiological and pathological situations. It consists of the lipid, aqueous, and mucin layers². The outermost layer is the lipid layer, whose main function is to retard evaporation from the aqueous layer⁶; the middle layer is the aqueous layer, constituting around 90% of the total volume of tears; and the innermost layer is the mucin layer, constituted by glycoproteins which, due to their hydrophilicity, contribute to the adequate wetting of the cornea and conjunctiva⁷. Different protein compounds are also present, one of the most relevant is lysozyme, which has antimicrobial activity⁸.

Tears are the main barrier to the absorption of topically administered drugs. Drainage through the nasolacrimal duct, protein binding with drug molecules, and continuous tear turnover (1 mL/min) drastically reduce effective drug concentrations at the target site^{9,10}.

Cornea

The cornea is a transparent avascular connective tissue that acts as the first structural barrier of the eye. Together with the tear film, it provides an adequate refractive surface that confers optical functionality¹¹. The cornea is the main absorption route of topically administered ocular drugs. It is made up of six different layers: epithelium, Bowman's membrane, stroma, Dua's layer, Descemet's membrane, and endothelium. The outer layer prevents absorption, especially that of hydrophilic substances. Next, the stroma comprises keratocytes and connective tissue, forms 90% of the thickness of the cornea, and constitutes the largest reservoir for hydrophilic substan-

ces^{9,12}. The inner layer allows the passage of substances with relative ease, including high molecular weight proteins. Due to the nature of the different layers, drug absorption at the corneal level is fundamentally affected by their hydrophilic-lipophilic balance. However, the presence of erosions and ulcers implies greater drug penetration¹³.

Blood-ocular barriers

Blood-ocular barriers protect the eye from circulating substances in the blood and thus prevent many systemically administered drugs from entering the eye. There are two types of blood-ocular barrier: the blood-aqueous barrier, which is formed by the epithelium of the ciliary bodies and protects the anterior segment; and the blood-retinal barrier, which protects the posterior segment and controls the entry of drugs into the vitreous cavity from the systemic circulation^{14,15}.

These barriers prevent drug access at the intraocular level, although some factors such as inflammation or edema can alter them and make drug concentrations at this level higher than expected^{16,17}.

Administration routes and drug delivery systems

The drug administration route is a key aspect of all ocular therapies. The topical route is the most frequently used¹⁸. Drugs administered by this route must meet a set of requirements. Tear fluid has a pH of between 7.4 and 7.7 and may be modified due to eye diseases. Eye drop pH has to be adapted to this range to avoid sensations such as pain, irritation, and tearing, although solutions with a pH other than physiological pH are sometimes used to optimize stability, solubility, and the degree of dissociation of the active principle. The buffering power of carbonic acid, weak organic acids, and proteins present in tear fluid relatively quickly neutralize solutions with a wide pH range (3.5-10.5) providing they are not buffered. The further the pH of the administered solution from the physiological pH of tears, the longer it takes to achieve neutralization¹⁹.

Sterility is one of the most important requirements because an association has been found between the use of contaminated preparations and different types of eye infections²⁰. Clarity is also essential because suspended particles can cause corneal abrasions. The average particle size in most ophthalmic suspensions is less than 10 μm²¹. Finally, the osmolarity should be similar to that of the tear fluid (300.5 ± 7.2 mOsm/kg), although the eye can accept a certain range of osmotic pressure without irritation (osmolarity equivalent to sodium chloride solutions between 0.5% and 1.8%). Generally, slightly hypertonic mixtures are better tolerated than hypotonic ones, but they have the drawback that they cause the osmotic movement of water towards the conjunctival sac, causing dilution of the instilled drug^{19,20,22}.

Drug delivery systems to the anterior segment

After topical drug administration, absorption takes place either through the corneal route or the noncorneal route. Drugs with high corneal permeability, such as water-soluble small molecules (i.e. with molecular weights less than 100 Da²³), follow the corneal route^{15,24}. Such drugs pass through the epithelium, stroma, and endothelium by passive diffusion into the anterior chamber, where they perform their pharmacological function^{25,27} or bind to melanin (iris and ciliary body)¹³ or plasma proteins²⁸. Any remaining drug and metabolites are eliminated through the trabecular meshwork through Schlemm's canal to the systemic blood circulation (conventional route) or through the iris to the uveoscleral outflow pathway (nonconventional route) and thence to the systemic blood circulation^{29,32}. A smaller proportion of the drug reaches the posterior chamber through the iris by diffusion through the aqueous humor outflow pathway. As a result, vitreal drug concentrations are 10 to 100 times lower than in the aqueous humor and the cornea, respectively¹⁵. All these dynamics can be altered by eye movements^{33,34} or ophthalmic diseases^{25,35,36}.

Drugs with low corneal permeability (high molecular weight molecules) enter the eye through the conjunctiva or the sclera following the noncorneal route^{30,37,40}. This route is relevant in the case of small moderately lipophilic molecules such as timolol⁴¹. In general, the noncorneal route is

of less importance although it can be artificially enhanced with the use of iontophoresis⁴². Drugs reach the vitreous humor through passive diffusion and active transport mechanisms. Once inside the vitreous chamber, the aqueous humor flow either transports the drug to the anterior chamber or it is eliminated by passive diffusion through the retinal pigment epithelium and retinal capillary endothelial cells (blood-retinal barrier) via the choroidal circulation towards the systemic blood circulation^{15,30,43}. In comparison to the corneal absorption route, the noncorneal route provides a 20-fold lower drug concentration in the anterior chamber⁴⁴.

Topical administration

Eye drops and ointments are the most widely used ophthalmic drug delivery systems (approximately 90%)¹⁸ due to their low production cost and ease of administration (Figure 1). Nevertheless, solutions have very low ocular bioavailability because of significant precorneal drug loss through tearing, blinking, systemic elimination, and tear renewal¹⁸. Frequent administrations are needed to maintain effective drug concentrations, leading to low therapeutic adherence and consequent therapeutic failure.

One of the most frequently used techniques to increase ocular surface contact time is the use of traditional viscous agents such as hydroxymethyl cellulose, polyvinyl alcohol, hydroxypropyl methylcellulose, polyethylene glycols, and polyvinylpyrrolidone. Natural polymers are also used such as hyaluronic acid, Veegum[®], alginates, xanthan gum, gelatin, acacia, and tragacanth^{21,45}.

Ophthalmic emulsions improve the solubility and bioavailability of insoluble drugs, provide sustained release, improve corneal absorption, and prolong precorneal residence time. In ophthalmology, o/w emulsions are preferred over w/o emulsions because of better tolerability and decreased ocular irritation due to the external aqueous phase⁴⁶. Suspensions can be used as an alternative vehicle with low-solubility drugs, thus increasing the drug particle retention time in suspension as well as contact time. Table 1 shows some examples of ophthalmic emulsions and suspensions currently available on the market.

After solutions and suspensions, ophthalmic ointments are the most popular dosage forms. The vehicle/base for ophthalmic use must not cause eye discomfort and must be compatible with the rest of the formulation components. There is a wide variety of ophthalmic ointments available on the market, most of which have anti-infective, anti-edemic, or anti-inflammatory properties (Table 1). There has been a recent increase in the use of water-soluble bases known as gels because of their advantages over vaseline bases, such as better spreading capacity and their characteristics of pH, lubricity, stability, and low irritability. Polymers used for the preparation of gels generally include PEG 200, PEG 400, carboxymethyl cellulose, carbopol, methyl polymethacrylate, and Lutrol FC-127. These polymers also have mucoadhesive properties that improve drug contact time²¹. Recently, hospital pharmacy services have begun to include these kinds of ingredients in compounded preparations, such as the use of hyaluronic acid in artificial tears and carboxymethyl cellulose in the production of vancomycin and cysteamine eye drops⁴⁷.

Another strategy is the use of prodrugs, such as the prostaglandin F_{2α} analogues Bimatoprost (Lumigan[®]), Travaprost (Travatan[®]), and Latanoprost (Xalatan[®]), which are used to reduce intraocular pressure in glaucoma. Furthermore, the Food and Drug Administration (FDA) of the United States has authorized loteprednol etabonate (Lotemax[®]), a topical corticosteroid derived from the chemical structure of prednisolone, for the treatment of eye allergies and inflammations, although it is not available in the European market⁴⁸.

Advances have recently been made in research on nanocarriers. These systems allow the administration of a wide variety of active ingredients (including macromolecules) providing stable conditions for labile compounds and better control of drug delivery, thus improving ocular bioavailability. There is a wide variety of components within this group such as polymeric nanoparticles, lipid nanoparticles, cyclodextrins, liposomes, niosomes, dendrimers, nanosuspensions, and emulsions^{21,42,49}, all of which are currently under investigation. These types of systems could be used in the field of compounding, such as cyclodextrins^{50,51}, which reduce the toxicity of active ingredients⁵² and enhance the solubility of

Table 1. Commercial presentations for the topical ophthalmic administration of sustained-release drugs

Type of formulation	Presentation	Active principle	Indication
Emulsions	Restasis [®]	Cyclosporine	Dry eye
	Ikervis 1 mg/mL [®]	Cyclosporine	Dry eye
	AzaSite [®]	Azithromycin	Azithromycin-responsive eye infections
	Refresh Endura [®]	No medication	Dry eye
	Durezol [®]	Difluprednate	Anterior ocular uveitis
Suspensions	Azopt [®]	Brinzolamide	Open-angle glaucoma and ocular hypertension
	Maxidex [®]	Dexamethasone	Non-infectious eye inflammation
	TobraDex [®]	Tobramycin and dexamethasone	Tobramycin-sensitive bacterial eye infections
Ointments	Oftacilox 3 mg/g [®]	Ciprofloxacin	Ciprofloxacin sensitive purulent bacterial conjunctivitis and blepharitis
	Oftalmolosa Cusi Antiedema 50 mg/g [®]	Sodium chloride	Corneal edema reduction
	Oftalmolosa Cusi Dexamethasone 0.5 mg/g [®]	Dexamethasone	Non-infectious eye inflammation
	Tobrex Ophthalmic Ointment 3 mg/g [®]	Tobramycin	Tobramycin-sensitive bacterial infections of the surface of the eye and its annexes
	Oculos Epitelizante Ointment [®] 3 mg/g + 5.5 mg/g + 5 mg/g	Retinol Methionine Gentamicin	Prophylaxis and bacterial infection treatment
Prodrugs	Lumigan 0.3 mg/ml [®]	Bimatoprost	Glaucoma
	Travatan 40 µg/ml [®]	Travaprost	Glaucoma
	Xalatan 50 µg/ml [®]	Latanoprost	Glaucoma

molecules that are barely soluble in vehicles used for ophthalmic administration.

Contact lenses are medical devices that can be loaded with active ingredients, thereby acting as non-invasive drug-delivery systems and providing sustained release in tear fluid located between the cornea and the lens⁵⁴. Generally, drugs and polymers used for these lenses have low affinity. Thus, to achieve controlled sustained release, a series of modifications are needed such as the incorporation of polymeric nanoparticles, microemulsions, micelles, liposomes, diffusion barriers (e.g. vitamin E) and so on, or the use of sophisticated loading techniques such as molecular imprinting, drug-loaded films, ion ligand polymeric systems, or supercritical fluid technology^{55,56}. When such modifications are introduced, it is essential that aspects such as water content, mechanical properties, ionic permeability, transparency, and oxygen permeability remain unchanged. Up to the present, hindrances to their commercialization have included issues such as drug stability during processing/manufacturing, achieving zero-order release kinetics, avoiding drug release during the post-manufacturing monomer extraction step, protein adherence, drug release during storage, and cost-benefits⁴⁶. However, they have potential applicability in the field of ophthalmic compounding, because drugs and excipients can be easily loaded onto them under sterile conditions as part of a relatively simple low-cost formulation process. Thus, an ophthalmic drug delivery system could be made available that is easy and comfortable to administer to the patient and has a dosing schedule that leads to better adherence than that obtained under frequent instillation of ophthalmic drops. These aspects would be of interest in the setting of severe eye infections or rare diseases such as ocular cystinosis.

Inserts and implants in the anterior segment

The goal of ocular inserts and implants is to improve bioavailability and achieve sustained drug delivery. In order to administer medications to the anterior segment of the eye, these systems can be placed under the eyelid, at the bottom of the conjunctival sac, in the anterior chamber, in the subconjunctival space, or in the episcleral region (Figure 2). However, it is difficult to develop implants for the anterior chamber, because they can be susceptible to movement due to the low viscosity of the aqueous humor, causing irreversible damage to endothelial cells.

These devices can be biodegradable or nonbiodegradable (Table 2). Biodegradable or resorbable devices are noninvasive and do not need to be removed. However, most of these devices have limited action time and therefore may require frequent administration. Furthermore, the complete material and its metabolites must not be toxic. Other challenges include the prevention of accidental device loss and increased tear production after placement, which increases the risk of massive drug release⁵⁷. The Ocuser[®] system was the first commercially available ocular insert for the treatment of glaucoma. This ocular therapeutic system delivers a small amount of pilo-

carpine over one week. It consists of two ethylene-vinyl acetate copolymer membranes that provide zero-order kinetics⁵⁸. This insert was withdrawn from the market in 1998 as a consequence of the adverse effects of pilocarpine, such as eyebrow pain and miosis¹⁸.

The only resorbable conjunctival device on the market is Lacrisert[®], which is a small hydroxypropyl cellulose tablet placed in the inferior conjunctival fornix. It slowly dissolves and creates an artificial tear film to treat dry eye⁵⁹. However, it can cause blurred vision, leading to device removal in 8.7% of patients⁶⁰. Another cul-de-sac implant is DSP-Visulex, which has currently completed a phase-II clinical trial for the treatment of anterior uveitis with dexamethasone (NCT02309385)⁶¹.

Nonresorbable devices form another group. These include rod-shaped devices, which are placed in the superior or inferior conjunctival fornix to administer drugs through the noncorneal absorption route. Since 2004, Mydrisart[®] has been available on the European market. It is an ethylcellulose tablet loaded with tropicamide hydrochloride and phenylephrine to obtain mydriasis two hours before surgery. However, there are no significant differences in pupil dilation between topical mydriatic eye drops and Mydrisart[®], although its dilation speed is slower⁶². Another type of device is OphthaCoil[®], a spiral stainless steel wire, which is placed in the lower conjunctival sac. It can carry medications on its inner lumen (loaded in microspheres or filaments) or outside on the SlipSkin[®] lining. These devices have been tested with pradofloxacin and mydriatic agents (phenylephrine hydrochloride and tropicamide) in Beagle dogs⁶³ and horses⁶⁴.

The Helios[™] device consists of a polypropylene support ring within a silicone matrix loaded with bimatoprost. The results of clinical trials showed that its placement in the eye reduced intraocular pressure in glaucoma patients over six months. However, no significant differences were found between this device and regular 0.5% preservative-free timolol ophthalmic solution. The dropout rate was higher among patients with the Helios device. The main adverse event was mucus discharge⁶⁵.

Figure 1. Ocular routes for drug delivery systems⁵³.

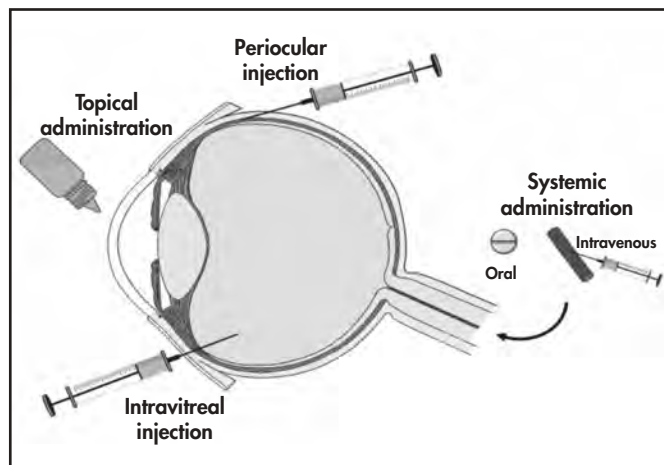


Figure 2. Overview of drug delivery devices. a) Eye drops. b) Drug-loaded contact lenses. c) Conjunctival insert, such as Ocuser[®]. d) The OphthaCoil[®] conjunctival insert: a device placed behind the lower eyelid in the fornix conjunctiva. e) Conjunctival tablet, Lacrisert[®] or Mydrisart[®]: these tablets are placed in the inferior conjunctival fornix. f) Retrisert intravitreal insert: implanted in the vitreous chamber and sewn to the sclera. g) Punctal plug, such as Dextenza or Evolute. h) Intravitreal insert, such as Illuven or Surodex[®]: implanted or injected into the vitreous chamber. i) Intravitreal injection.

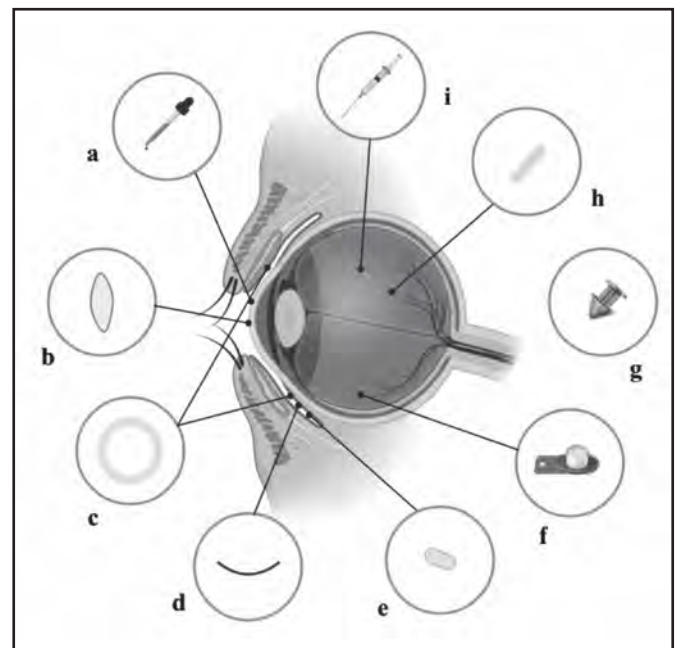


Table 2. Implants for treatment of anterior segment disease

Implant	Type of system	Drug	Duration	Indication
Ocusert® 5 mg	Oval device (nonbiodegradable)	Pilocarpine	1 week	Glaucoma
Lacrisert® 5 mg	Conjunctival tablet (biodegradable)	Hydroxypropyl cellulose	1 day	Dry eye
Surodex® 60 µg	Anterior chamber implant (biodegradable)	Dexamethasone	10 days	Inflammation after cataract surgery
Dextenza® 0.4 mg	Punctal plug PEG (nonbiodegradable)	Dexamethasone	30 days	Inflammation and postsurgical pain
Evolute®	Punctal plug (nonbiodegradable)	Latanoprost	14 weeks	Glaucoma
Mydrisert® 0.28 mg/5.4 mg	Conjunctival tablet (nonbiodegradable)	Tropicamide/phenylephrine	2 hours	Obtain preoperative mydriasis

Punctal plugs are another type of ocular device that have shown potential as drug delivery systems. These plugs are small biocompatible implants that were initially used to treat dry eye by inserting them into the tear ducts or to block tear drainage. They have the advantages of being non-invasive and maintaining the sustained release of the drug through diffusion. However, they have an increased risk of associated complications, such as conjunctivitis, corneal abrasion, tear duct obstruction, excessive tearing, and plug extrusion⁴². The materials used in their preparation include silicone, hydroxyethyl methacrylate, and polycaprolactone, but they require removal after the complete release of the active ingredient. Clinical trials are currently underway on the administration of latanoprost, bimatoprost, olopatadine, moxifloxacin, and cyclosporine A¹⁸. In 2018, the FDA authorized the marketing of Dextenza®, which contains dexamethasone 0.4 mg for the treatment of postoperative inflammation and pain. However, this format is not available in the European market.

The transfer of these types of devices and implants to the setting of ophthalmic compounding formulation is unlikely because of the complexity of their preparation and sterilization, which would require equipment not currently available in hospital pharmacy services.

Drug delivery systems to the posterior segment

In the field of ophthalmology, intravitreal administration has become one of the most widely performed procedures for the administration of anti-VEGF antibodies (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept) in patients with age-related vascular degeneration (AMD)⁶⁶.

Intravitreal injections

In intravitreal administration, the needle is inserted perpendicular to the sclera, between the horizontal and vertical rectus muscles, in order to release the drug in the vitreous chamber where it is distributed and reaches different targets in the posterior eye segment⁶⁷ (Figure 1). Depending on the nature of the drug and the formulation used, the vitreous humor can act as an important barrier to the release of the drug or its influence may be insignificant¹⁵.

After intravitreal administration, drug concentrations at the blood-ocular barriers are clearly higher than those obtained after topical or systemic administration. At this level, drug clearance can occur through the anterior or posterior pathways. Any drug can pass through the anterior route by diffusion through the vitreous humor to the posterior chamber, where the aqueous humor is located, and then eliminated through the trabecular meshwork. However, the posterior route is only available to those drugs that are capable of crossing the endothelium and epithelium that form the blood-ocular barriers. Although these blood-ocular barriers do not allow the passage of proteins and large molecules, they do allow the passage of small molecules¹⁵. As a consequence, the clearance of small molecules from the vitreous is much faster than that of molecules with high molecular weights^{15,53,68}.

A priority in AMD research is to decrease the number of visits to the ophthalmologist and the number of intravitreal injections administered⁶⁹. In this sense, the need to develop new intravitreal drug delivery systems is based on the fact that reductions in the frequency of administration decreases the risk of associated adverse effects and optimizes healthcare costs⁵. Thus, the vast majority of intravitreal drug delivery systems have been studied using anti-VEGF drugs.

Ocular inserts in the posterior segment

There are various challenges related to the design of new intravitreal drug delivery systems. On the one hand, the size of these systems must be of the order of micrometers or nanometers to fit inside the vitreous chamber, however, they must be also able to contain the appropriate dose to obtain effective concentrations over long periods of time. On the other hand, sustained-release antibody formulations have to maintain antibody stability and bioactivity during storage and release in vivo, which represents another relevant challenge to their development⁷⁰. Therefore, although numerous intravitreal delivery systems are under research, most of them are in very early stages and only a few have been tested in clinical trials⁵. Intravitreal anti-VEGF drug delivery systems in development include hydrogels, liposomes, microparticles, nanoparticles, implants, and composite systems (i.e. combinations of two of the foregoing systems)⁷¹.

At the clinical level, implants are the only delivery systems that have been marketed for intravitreal administration. They are small solid devices that are surgically implanted or injected into the vitreous humor⁴⁶. In Europe, commercial implants are currently available that provide the prolonged release of dexamethasone (Ozurdex®), fluocinolone (Iluvien®), and ganciclovir (Vitrasert® 4.5 mg, not marketed in Spain) (Table 3). However, there are no implants with anti-VEGF antibodies currently on the market⁷¹.

Some implants for the treatment of AMD are under research. The NT/503 cell line is loaded into an encapsulated-cell technology delivery system, implanted into the vitreous cavity every 12 weeks, and produces VEGF antagonists that are released into the retina. This device underwent phase I/II clinical trials: however, although the procedure seemed well tolerated, the phase II trial was halted due to lack of reproducible long-term efficacy⁷². We also draw attention to the Port Delivery System, which is a permanent and reusable drug reservoir that is surgically implanted through an incision in the sclera. It is loaded with ranibizumab solution 20 µL (100 mg/mL) that is released into the vitreous through a semipermeable membrane by passive diffusion. The device carries a customized needle that cleans the device and refills it with ranibizumab. This device is currently being tested in the ARCHWAY phase-III clinical trial (NCT03677934)⁷³.

Table 3. Intravitreal implants marketed in Europe

Implant	Type of system	Drug	Duration, months	Indication
Ozurdex® 700 µg	Matrix (biodegradable)	Dexamethasone	4	Diabetic macular edema
Iluvien® 190 µg	Reservoir (nonbiodegradable)	Fluocinolone	36	Diabetic macular edema
Vitraser® 4.5 mg	Polymeric (nonbiodegradable)	Ganciclovir	3	Cytomegalovirus retinitis

Periocular administration: subconjunctival, suprachoroidal, and transscleral routes

Periocular administration routes deliver drugs into the periocular tissues, producing local effects or providing access to intraocular tissues. Periocular administration includes the peribulbar, posterior juxtасcleral, and retrobulbar routes, which are generally used to administer anesthetics; and the subtenon, subconjunctival, suprachoroidal, and transscleral routes, which are commonly used to administer drugs to the posterior segment² (Figure 1).

The subconjunctival route refers to the administration of an injection or an implant below the conjunctiva. In the case of injection, an initial accumulation of the drug is formed that acts as a depot that undergoes slow depletion. In this route, the drug avoids elimination by the conjunctival blood and lymphatic circulation and must cross the sclera and choroid to reach the retina⁷⁴. A small incision in the conjunctiva must be made in order to deliver subconjunctival/episcleral implants. Surodex™ is a biodegradable anterior chamber insert approved in Singapore and China, among other countries⁷⁵. It is made of poly(lactic-co-glycolic acid) (PLGA) that provides the sustained release of dexamethasone for approximately 10 days for the treatment of inflammation after cataract surgery⁴².

Drugs administered through the suprachoroidal route slowly diffuse from the suprachoroidal space to the choroid and retina, minimizing systemic adverse effects and those related to the intravitreal route (endophthalmitis, retinal detachment, and cataract formation). Compared to subconjunctival injection, this administration route provides increased greater bioavailability due to its proximity to the retina and choroid¹⁵, does not interfere with the optical route, and is less invasive than the transscleral route^{2,76}. Prolonged action is needed for this administration route to be attractive in a clinical setting. Controlled drug release formulations have been tested for suprachoroidal administration mainly in the form of implants, micro-needles⁷⁷, and micro/nano formulations to provide sustained release. All these approaches are still in preclinical and clinical phases⁷⁸. Of these, we draw attention to the MicroPump®, a rechargeable nonbiodegradable implant comprising a microelectromechanical system that provides a constant release of a set volume of drug in the order of nanolitres⁷⁶. Several phase-III clinical trials are currently underway of the suprachoroidal injection of triamcinolone acetonide in combination with various anti-VEGF agents for the treatment of AMD and posterior uveitis (NCT03203447, NCT02980874, NCT01789320)⁴⁶.

The transscleral route bypasses the anterior segment barrier. Drugs administered through this route encounter the barriers of the sclera, choroidal blood flow, and retinal pigment epithelium. The transscleral route is less invasive and safer than the intravitreal route, but provides less intraocular bioavailability. This is because the removal path of the vitreous chamber moves outward while the drug moves inward (against the natural flow). These drawbacks can be overcome by modifications to the formulation^{2,79}. Implants and iontophoretic devices are being developed to address this issue. Transscleral iontophoresis is a less invasive and well-tolerated method that allows drugs to be actively administered through the sclera. A mild electric current is used to allow the diffusion of the active ingredient from the reservoir to the site of action (retina/choroid). Within this approach we highlight the Visulex® iontophoretic device, which can release different corticosteroids via mild electrical currents. It has undergone a phase I/II clinical trial (NCT02309385) for the treatment of anterior uveitis. The success of iontophoresis-mediated drug delivery depends on several factors, such as charge density of the intended mole-

cule, electric current applied, the duration of treatment application, and position of electrode placement⁴⁶.

Systemic administration

Systemically administered drugs are distributed at the ocular level mainly in the choroid, iris, ciliary body, and retina. Specifically, the choroid receives around 85% of the ocular blood flow and has fenestrated blood vessels, allowing good extravascular distribution of drugs at this level. However, the passage of drugs from the choroid to the retina is obstructed by the pigment epithelial barrier⁸⁰. In addition, the walls of the blood vessels of the iris and retina have very tight junctions between the endothelial cells, which slow down drug penetration. Consequently, small lipophilic compounds administered systemically can cross blood-ocular barriers, reaching and distributing to eye tissues, whereas the penetration of hydrophilic compounds and large molecules is highly restricted⁸¹.

In certain situations, systemic drug administration can be used to treat certain ocular pathologies. For example, antimicrobials can be administered for the treatment of endophthalmitis. Specifically, levofloxacin, moxifloxacin, linezolid, and meropenem are the best-documented agents that achieve therapeutic levels in the vitreous and penetrate to the site of action^{53,82}. In addition, oral acetazolamide is administered for the treatment of glaucoma, systemic corticosteroids and anti-TNF antibodies for uveitis, and intravenous mannitol infusions for ocular hypertension. It is often the case that high doses of these drugs need to be administered such that they reach the ocular tissues in sufficient concentrations to exert the desired pharmacological effect. As a consequence, systemic adverse effects may appear⁸¹.

Verteporfin (Visudyne®) is currently available on the market for the treatment of exudative or wet AMD or systemic pathological myopia. This drug is administered by intravenous infusion and must be activated by light⁸³.

The passage of substances from the bloodstream to the ocular tissues implies that they are sometimes exposed to systemically administered drugs that are not used for the treatment of ocular disease. This circumstance may lead to adverse effects at the ocular level, especially in highly polymedicated elderly patients. Drugs that cause toxicity at the retinal level after systemic administration include chloroquine, sildenafil, chlorpromazine, carmustine, and vigabatrin. Most of these adverse effects are relatively rare and transient under acute drug administration, but they can become more severe and frequent under chronic or long-term administration^{81,84}.

Conclusions

Ocular drug delivery remains a major challenge for ophthalmology. Traditional formulations offer short drug residence times in the site of action, leading to the need for frequent administration, which directly affects therapeutic adherence and ultimately treatment success. Over the last few decades, some improvements have become commercially available, such as the use of emulsions, suspensions, and ointments, although none of these delivery systems achieve sufficiently long residence times. Recent studies have addressed new formulation techniques, such as the use of nanocarriers, medicated contact lenses, and implant/insert-type devices. Despite this activity, only a small number of these administration systems have been marketed for the treatment of diseases that affect the anterior chamber or the

posterior chamber. For this reason, it remains relevant to continue investing in research on the development of new therapeutic strategies in order to improve the treatment and quality of life of patients and their use in routine clinical practice.

Funding-Acknowledgments

We would like to thank the Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (AISEFH 2019) and the Fundación Mutua Madrileña (XVI Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud) for their commitment and funding of research-innovation projects addressing new developments in ophthalmic compounding for the treatment of rare diseases.

Thanks are also due to the Instituto de Salud Carlos III for its support for biomedical research and funding research grants (AF-F-Juan Rodés JR18/0004; CM-G-Río Ortega CM18/00090), and the P117/00940 project, together with the RETICS thematic network (Ofiared, RD16/0008/0003 and RD12/0034/0017) co-funded by FEDER.

We would also like to thank the Spanish Ministry of Science, Innovation, and Universities funding the RTI2018-099597B-I00 project for the development of new intravitreal anti-VEGF release devices.

Conflict of interest

No conflicts of interest.

Bibliography

- Cabrera FJ, Wang DC, Reddy K, Acharya G, Shin CS. Challenges and opportunities for drug delivery to the posterior of the eye. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1679-84.
- Nayak K, Misra M. A review on recent drug delivery systems for posterior segment of eye. *Biomed Pharmacother*. 2018;107:1564-82. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.138
- Agrahari V, Agrahari V, Mandal A, Pal D, Mitra AK. How are we improving the delivery to back of the eye? Advances and challenges of novel therapeutic approaches. *Expert Opin Drug Deliv*. 2017;14(10):1145-62. DOI: 10.1080/17425247.2017.1272569
- Ranta VP, Mannerman E, Lumppuro K, Subrizi A, Laukkanen A, Antopol'skaya M, et al. Barrier analysis of periocular drug delivery to the posterior segment. *J Control Release*. 2010;148(1):42-8. DOI: 10.1016/j.jconrel.2010.08.028
- Subrizi A, del Amo EM, Korzhikov-Vlakh V, Tennikova T, Ruponen M, Urtti A. Design principles of ocular drug delivery systems: importance of drug payload, release rate, and material properties. *Drug Discov Today*. 2019;24(8):1446-57. DOI: 10.1016/j.drudis.2019.02.001
- Millar TJ, Schuett BS. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface of the tear film – A review. *Exp Eye Res*. 2015;137:125-38. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.002
- Wang J, Fonn D, Simpson TL, Jones L. Precorneal and pre- and postlens tear film thickness measured indirectly with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(6):2524. DOI: 10.1167/iov.02-0731
- Ragland SA, Criss AK. From bacterial killing to immune modulation: Recent insights into the functions of lysozyme. *PLoS Pathog*. 2017;13(9):e1006512. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006512
- Prausnitz MR, Noonan JS. Permeability of cornea, sclera, and conjunctiva: A literature analysis for drug delivery to the eye. *J Pharm Sci*. 1998;87(12):1479-88. DOI: 10.1021/js9802594
- Fernández-Ferreiro A, Barcia M, Gil-Martínez M, Méndez J, Luaces-Rodríguez A, Tomé V, et al. Critical factors involved in the determination of the optimal concentration of ophthalmic anti-infective compounded drugs. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2016;1. DOI: 10.15344/2456-3501/2016/122
- Del Monte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588-98. DOI: 10.1016/j.jcrs.2010.12.037
- Moiseev RV, Morrison PWJ, Steele F, Khutoryanskiy VV. Penetration enhancers in ocular drug delivery. *Pharmaceutics*. 2019;11(7):321. DOI: 10.3390/pharmaceutics11070321
- Agrahari V, Mandal A, Agrahari V, Trinh HM, Joseph M, Ray A, et al. A comprehensive insight on ocular pharmacokinetics. *Drug Deliv Transl Res*. 2016;6(6):735-54. DOI: 10.1007/s13346-016-0339-2
- González Barcia M, Esteban Cartelle H. Formulación magistral en oftalmología. En: Aspectos prácticos de la farmacotecnia en un Servicio de Farmacia. Madrid: Master Line & Prodigio; 2011. p. 245-74.
- Del Amo EM, Rimpelä AK, Heikkinen E, Kari OK, Ramsay E, Lajunen T, et al. Pharmacokinetic aspects of retinal drug delivery. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:134-85. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2016.12.001
- Miyamoto N, de Kozak Y, Normand N, Courtois Y, Jeanny JC, BenEzra D, et al. PIGF-1 and VEGFR-1 Pathway Regulation of the External Epithelial Hemato-Ocular Barrier. *Ophthalmic Res*. 2008;40(3-4):203-7. DOI: 10.1159/000119877
- Reimondez-Troitiño S, Csaba N, Alonso MJ, de la Fuente M. Nanotherapies for the treatment of ocular diseases. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;95(Pt B):279-93. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.02.019
- Bertens CJF, Gijs M, van den Biggelaar FJHM, Nuijts RMMA. Topical drug delivery devices: A review. *Exp Eye Res*. 2018;168:149-60. DOI: 10.1016/j.exer.2018.01.010
- Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro A. Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.
- Mehta S, Armstrong BK, Kim SJ, Toma H, West JN, Yin H, et al. Long-term potency, sterility, and stability of vancomycin, ceftazidime, and moxifloxacin for treatment of bacterial endophthalmitis. *Retina*. 2011;31(7):1316-22. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31820039af
- Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047
- Awwad S, Mohamed Ahmed AHA, Sharma G, Heng JS, Khaw PT, Brocchini S, et al. Principles of pharmacology in the eye. *Br J Pharmacol*. 2017;174(23):4205-23. DOI: 10.1111/bph.14024
- Fernández-Ferreiro A, Luaces-Rodríguez A, Lamas-Díaz MJ. La formulación magistral de antiinfecciosos tópicos en oftalmología. En: Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 21-32.
- Edwards A, Prausnitz MR. Predicted permeability of the cornea to topical drugs. *Pharm Res*. 2001;18(11):1497-508. DOI: 10.1023/a:1013061926851
- Ho LC, Conner IP, Do CW, Kim SG, Wu EX, Wollstein G, et al. In vivo assessment of aqueous humor dynamics upon chronic ocular hypertension and hypotensive drug treatment using gadolinium-enhanced MRI. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(6):3747-57. DOI: 10.1167/iov.14-14263
- Shikamura Y, Yamazaki Y, Matsunaga T, Sato T, Ohtori A, Tojo K. Hydrogel ring for topical drug delivery to the ocular posterior segment. *Curr Eye Res*. 2016;41(5):653-61. DOI: 10.3109/02713683.2015.1050738
- Zhang W, Prausnitz MR, Edwards A. Model of transient drug diffusion across cornea. *J Control Release*. 2004;99(2):241-58. DOI: 10.1016/j.jconrel.2004.07.001
- Pelkonen L, Tengvall-Unadake U, Ruponen M, Kidron H, del Amo EM, Reinisalo M, et al. Melanin binding study of clinical drugs with cassette dosing and rapid equilibrium dialysis inserts. *Eur J Pharm Sci*. 2017;109:162-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.07.027
- Carreon TA, Edwards G, Wang H, Bhattacharya SK. Segmental outflow of aqueous humor in mouse and human. *Exp Eye Res*. 2017;158:59-66. DOI: 10.1016/j.exer.2016.08.001
- Del Amo EM, Urtti A. Rabbit as an animal model for intravitreal pharmacokinetics: Clinical predictability and quality of the published data. *Exp Eye Res*. 2015;137:111-24. DOI: 10.1016/j.exer.2015.05.003
- Goel M, Picciani RG, Lee RK, Bhattacharya SK. Aqueous humor dynamics: A review. *Open Ophthalmol J*. 2010;4:52-9. DOI: 10.2174/1874364101004010052
- Loewen RT, Brown EN, Roy P, Schuman JS, Sigal IA, Loewen NA. Regionally discrete aqueous humor outflow quantification using fluorescein analogs. *PLOS ONE*. 2016;11(3):e0151754. DOI: 10.1371/journal.pone.0151754
- Bonfiglio A, Lagazzo A, Repetto R, Stocchino A. An experimental model of vitreous motion induced by eye rotations. *Eye Vis*. 2015;2(1):10. DOI: 10.1186/s40662-015-0020-8
- Stocchino A, Repetto R, Cafferata C. Eye rotation induced dynamics of a Newtonian fluid within the vitreous cavity: the effect of the chamber shape. *Phys Med Biol*. 2007;52(7):2021-34. DOI: 10.1088/0031-9155/52/7/016

35. Guo T, Sampathkumar S, Fan S, Morris N, Wang F, Toris CB. Aqueous humor dynamics and biometrics in the ageing Chinese eye. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1290-6. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309883
36. Li J, Lan B, Li X, Sun S, Lu P, Cheng L. Effect of intraocular pressure (IOP) and choroidal circulation on controlled episcleral drug delivery to retina/vitreous. *J Control Release*. 2016;243:78-85. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.001
37. Ambati J, Canakis CS, Miller JW, Gragoudas ES, Edwards A, Weissgold DJ, et al. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):1181-5.
38. Bauer NJ, Motamedi M, Wicksted JP, March WF, Webers CA, Hendrikse F. Non-invasive assessment of ocular pharmacokinetics using confocal raman spectroscopy. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15(2):123-34. DOI: 10.1089/jop.1999.15.123
39. Hughes PM, Olejnik O, Chang-Lin JE, Wilson CG. Topical and systemic drug delivery to the posterior segments. *Adv Drug Delivery Reviews*. 2005;57(14):2010-32. DOI: 10.1016/j.addr.2005.09.004
40. Lee SJ, Kim SJ, Kim ES, Geroski DH, McCarey BE, Edelhauser HF. Trans-scleral permeability of Oregon Green 488®. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2008;24(6):579-86. DOI: 10.1089/jop.2008.0050
41. Järvinen K, Järvinen T, Urtti A. Ocular absorption following topical delivery. *Adv Drug Delivery Reviews*. 1995;16(1):3-19. DOI: 10.1016/0169-409X(95)00010-5
42. Yavuz B, Kompella UB. Ocular Drug Delivery. En: Whitcup SM, Azar DT, editores. *Pharmacologic therapy of ocular disease. Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 242. Springer International Cham; 2017; p. 57-93. DOI: 10.1007/164_2016_84
43. Kidron H, Del Amo EM, Vellonen KS, Urtti A. Prediction of the vitreal half-life of small molecular drug-like compounds. *Pharm Res*. 2012;29(12):3302-11. DOI: 10.1007/s11095-012-0822-5
44. Ahmed I, Patton TF. Importance of the noncorneal absorption route in topical ocular drug delivery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(4):584-7.
45. Fernández-Ferreiro A, González Barcia M, Gil-Martínez M, Vieites-Prado A, Lema I, Argibay B, et al. In vitro and in vivo ocular safety and eye surface permanence determination by direct and magnetic resonance imaging of ion-sensitive hydrogels based on gellan gum and kappa-carrageenan. *Eur J Pharm Biopharm*. 2015;94:342-51. DOI: 10.1016/j.ejpb.2015.06.003
46. Gote V, Sikder S, Sicotte J, Pal D. Ocular drug delivery: Present innovations and future challenges. *J Pharmacol Exp Ther*. 2019;ijpet.119.256933. DOI: 10.1124/jpet.119.256933
47. Luaces-Rodríguez A, Díaz-Tomé V, González-Barcia M, Silva-Rodríguez J, Herranz M, Gil-Martínez M, et al. Cysteamine polysaccharide hydrogels: Study of extended ocular delivery and biopermanence time by PET imaging. *Int J Pharm*. 2017;528(1):714-22. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2017.06.060
48. Yellepeddi VK, Palakurthi S. Recent advances in topical ocular drug delivery. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2016;32(2):67-82. DOI: 10.1089/jop.2015.0047
49. Souto EB, Dias-Ferreira J, López-Machado A, Etcheto M, Cano A, Camins Espuny A, et al. Advanced formulation approaches for ocular drug delivery: State-of-the-art and recent patents. *Pharmaceutics*. 2019;11(9):460. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090460
50. Fernández-Ferreiro A, Bargiela NF, Varela MS, Martínez MG, Pardo M, Ces AP, et al. Cyclodextrin-polysaccharide-based, in situ-gelled system for ocular antifungal delivery. *Beilstein J Org Chem*. 2014;10(1):2903-11. DOI: 10.3762/bjoc.10.308
51. Díaz-Tomé V, Luaces-Rodríguez A, Silva-Rodríguez J, Blanco-Dorado S, García-Quintanilla L, Ilovo-Taboada J, et al. Ophthalmic econazole hydrogels for the treatment of fungal keratitis. *J Pharm Sci*. 2018;107(5):1342-51. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.028
52. Fernández-Ferreiro A, González-Barcia M, Gil-Martínez M, Santiago-Varela M, Pardo M, Blanco-Méndez J, et al. Evaluation of the in vitro ocular toxicity of the fortified antibiotic eye drops prepared at the Hospital Pharmacy Departments. *Farm Hosp*. 2016;40(5):352-70. DOI: 10.7399/fh.2016.40.5.10416
53. Luaces-Rodríguez A, González-Barcia M, Blanco-Teijeiro MJ, Gil-Martínez M, González F, Gómez-Ulla F, et al. Review of intraocular pharmacokinetics of anti-infectives commonly used in the treatment of infectious endophthalmitis. *Pharmaceutics*. 2018;10(2):66. DOI: 10.3390/pharmaceutics10020066
54. García-Millán E, Castro-Balado A, Fernández-Ferreiro A, Otero-Espinar FJ. Contact lenses as drug delivery systems. En: Arno F, Rein E. *Recent progress in eye research*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2017. p. 91-154.
55. Maulvi FA, Soni TG, Shah DO. A review on therapeutic contact lenses for ocular drug delivery. *Drug Delivery*. 2016;23(8):3017-26. DOI: 10.3109/10717544.2016.1138342
56. Álvarez-Lorenzo C, Anguiano-Igea S, Varela-García A, Vivero-López M, Concheiro A. Bioinspired hydrogels for drug-eluting contact lenses. *Acta Biomater*. 2018;5;84:49-62. DOI: 10.1016/j.actbio.2018.11.020
57. Calles JA, Bermúdez J, Vallés E, Allemanni D, Palma S. *Polymers in ophthalmology*. En: Puoci F, editor. *Advanced polymers in medicine* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [accessed 10/25/2019]; p. 147-76. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-12478-0_6
58. Ghate D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006;3(2):275-87. DOI: 10.1517/174252473.2.275
59. Rajasekaran A, Kumaran K, Preetha JP, Karthika K. A comparative review on conventional and advanced ocular drug delivery formulations. *International Journal of PharmTech Research*. 2010;2(1):668-74.
60. Luchs JJ, Nelinson DS, Macy JJ; Group L-0701 S. Efficacy of hydroxypropyl cellulose ophthalmic inserts (LACRISERT) in subsets of patients with dry eye syndrome: findings from a patient registry. *Cornea*. 2010;29(12):1417-27. DOI: 10.1097/ICO.0b013e3181e3f05b
61. Papangkorn K, Truett KR, Vitale AT, Jhaveri C, Scales DK, Foster CS, et al. Novel dexamethasone sodium phosphate treatment (DSP-Visulex) for noninfectious anterior uveitis: A randomized phase I/II clinical trial. *Curr Eye Res*. 2019;44(2):185-93. DOI: 10.1080/02713683.2018.1540707
62. Cagini C, Caricato A, Tosi G, Pascale A, Cesari C, Fiore T. Evaluation of the efficacy and safety of the ophthalmic insert mydrisert in patients undergoing retinal angiography. *Eur J Ophthalmol*. 2014;24(5):728-34. DOI: 10.5301/ejo.5000444
63. Pijs RT, Sonderkamp T, Daube GVV, Krebber R, Hanssen HHL, Nuijts RMM, et al. Studies on a new device for drug delivery to the eye. *Eur J Pharm Biopharm*. 2005;59(2):283-8. DOI: 10.1016/j.ejpb.2004.08.011
64. Pijs RT. *The OphthaCoil: a new vehicle for the delivery of drugs to the eye*. Maastricht: Maastricht University; 2007.
65. Brandt JD, Sall K, DuBiner H, Benza R, Alster Y, Walker G, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert: Results of a phase II randomized controlled study. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-94. DOI: 10.1016/j.ophtha.2016.04.026
66. García-Quintanilla L, Luaces-Rodríguez A, Gil-Martínez M, Mondelo-García C, Maroñas O, Mangas-Sanjuán V, et al. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in age-related macular degeneration. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):365. DOI: 10.3390/pharmaceutics11080365
67. Rezaei KA, Wen JC. Intravitreal injection technique. *MedEdPORTAL*. 2016;12:10502. DOI: 10.15766/mep_2374-8265.10502
68. Castro-Balado A, Mondelo-García C, González-Barcia M, Zarra-Ferro I, Otero-Espinar FJ, Ruibal-Morell Á, et al. Ocular biodistribution studies using molecular imaging. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):237. DOI: 10.3390/pharmaceutics11050237
69. Okada M, Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:184-97. DOI: 10.1016/j.ajo.2018.05.026
70. Delplace V, Payne S, Shoichet M. Delivery strategies for treatment of age-related ocular diseases: From a biological understanding to biomaterial solutions. *J Control Release*. 2015;219:652-68. DOI: doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.09.065
71. Luaces-Rodríguez A, Mondelo-García C, Zarra-Ferro I, González-Barcia M, Aguiar P, Fernández-Ferreiro A, et al. Intravitreal anti-VEGF drug delivery systems for age-related macular degeneration. *Int J Pharm*. 2020;573:118767. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118767
72. Adamson P, Wilde T, Dobrzynski E, Sychterz C, Polsky R, Kurali E, et al. Single ocular injection of a sustained-release anti-VEGF delivers 6 months pharmacokinetics and efficacy in a primate laser CNV model. *J Control Release*. 2016;244:1-13. DOI: 10.1016/j.jconrel.2016.10.026
73. Campochiaro PA, Marcus DM, Awh CC, Regillo C, Adamis AP, Bantseev V, et al. The port delivery system with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Results from the randomized phase 2 Ladder clinical trial. *Ophthalmology*. 2019;126(8):1141-54. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.03.036
74. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J*. 2010;12(3):348-60. DOI: 10.1208/s12248-010-9183-3
75. Shah TJ, Conway MD, Peyman GA. Intracameral dexamethasone injection in the treatment of cataract surgery induced inflammation: design, development, and place in therapy. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2223-35. DOI: 10.2147/OPHT.S165722
76. Gutiérrez-Hernández JC, Caffey S, Abdallah W, Calvillo P, González R, Shih J, et al. One-year feasibility study of replenish micropump for intravitreal drug delivery: A pilot study. *Transl Vis Sci Technol*. 2014;3(4):8. DOI: 10.1167/tvst.3.4.1
77. Patel SR, Berezovsky DE, McCarey BE, Zarnitsyn V, Edelhauser HF, Prausnitz MR. Targeted administration into the suprachoroidal space using a microneedle for drug delivery to the posterior segment of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(8):4433-41. DOI: 10.1167/iov5.12-9872
78. Rai UDJP, Young SA, Thrimawithana TR, Abdelkader H, Alani AWG, Pierscionek B, et al. The suprachoroidal pathway: a new drug delivery route to

- the back of the eye. *Drug Discov Today*. 2015;20(4):491-5. DOI: 10.1016/j.drudis.2014.10.010
79. Eljarrat-Binstock E, Pe'er J, Domb AJ. New techniques for drug delivery to the posterior eye segment. *Pharm Res*. 2010;27(4):530-43. DOI: 10.1007/s11095-009-0042-9
80. Cunha-Vaz J. The blood-ocular barriers. *Surv Ophthalmol*. 1979;23(5):279-96. DOI: 10.1016/0039-6257(79)90158-9
81. Vellonen KS, Soini EM, del Amo EM, Urtti A. Prediction of ocular drug distribution from systemic blood circulation. *Mol Pharm*. 2016;13(9):2906-11. DOI: 10.1021/acs.molpharmaceut.5b00729
82. Brockhaus L, Goldblum D, Eggenschwiler L, Zimmerli S, Marzolini C. Revisiting systemic treatment of bacterial endophthalmitis: a review of intravitreal penetration of systemic antibiotics. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(11):1364-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2019.01.017
83. Battaglia Parodi M, La Spina C, Berchicci L, Petrucci G, Bandello F. Photosensitizers and photodynamic therapy: Verteporfin. *Dev Ophthalmol*. 2016;55:330-6. DOI: 10.1159/000434704
84. Miguel A, Henriques F, Azevedo LF, Pereira AC. Ophthalmic adverse drug reactions to systemic drugs: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(3):221-33. DOI: 10.1002/pds.3566



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate

A new definition and refocus of pharmaceutical care: the Barbate Document

Ramón Morillo-Verdugo¹, Miguel Ángel Calleja-Hernández²,
María de las Aguas Robustillo-Cortés¹, José Luis Poveda-Andrés³,
y Grupo de trabajo Documento de Barbate

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España.

Autor para correspondencia

Ramón Morillo-Verdugo
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Virgen de Valme.
AGS Sur de Sevilla
Avda. Bellavista s/n.
41014, Sevilla, España.

Correo electrónico:
ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 14 de diciembre de 2019;
aceptado el 31 de enero de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11389

Cómo citar este trabajo

Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL, y Grupo de trabajo Documento de Barbate. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62.

Resumen

Objetivo: Proponer una definición actualizada de atención farmacéutica, basada en el modelo capacidad-motivación-oportunidad (CMO), así como los elementos clave y las actividades óptimas para su desarrollo que garanticen los más altos niveles de calidad y excelencia en esta actividad profesional.

Método: Se constituyó un grupo de trabajo compuesto por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y farmacéuticos de diferentes ámbitos asistenciales. Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed sobre la evidencia científica disponible acerca de modelos de atención farmacéutica y actividades con mayor impacto y facilidad de implantación. Se elaboró una propuesta de definición y se extrajeron las iniciativas elegidas como elementos clave, distribuyéndolas en cada pilar del modelo propuesto. Tras unificar un primer listado de actividades y términos, el grupo de trabajo revisó y realizó correcciones o propuso nuevas actividades. Se consensuaron, adicionalmente, las definiciones de los tres elementos clave del modelo CMO: capacidad-motivación-oportunidad. El borrador final fue enviado a las diferentes sociedades científicas, farmacéuticas y médicas, así como a las asociaciones de pacientes con las que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tiene convenio de colaboración, a fin de incorporar nuevas sugerencias y aportaciones antes del consenso final.

Abstract

Objective: To propose an updated definition of Pharmaceutical Care based on the Capacity-Motivation-Opportunity (CMO) model and on the key elements and optimal activities for its development that guarantee the highest levels of quality and excellence in this professional activity.

Method: The consensus was developed by a working group composed of members of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and other pharmacists from different healthcare fields. A literature review of PubMed was conducted of the available scientific evidence on pharmaceutical healthcare models and activities with the greatest impact and ease of implementation. A working definition was developed and the initiatives chosen as key elements were collected and included in each pillar of the proposed model. After creating an initial list of activities and terms, the working group reviewed it and made corrections or proposed new activities. In addition, the definitions of the three key elements of the CMO model were agreed upon: Capacity-Motivation-Opportunity. In order to incorporate all appropriate suggestions and contributions before finalizing the consensus, the final draft was sent to the different scientific, pharmaceutical, and medical societies as well as patient associations with which the Spanish Society of Hospital Pharmacy has a collaboration agreement.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Farmacia; Valoración de resultados en salud; Prestación de atención sanitaria; Farmacia clínica; Farmacéutico; Farmacia hospitalaria.

KEYWORDS

Pharmaceutical Care; Pharmacy; Patient Outcomes Assessment; Healthcare Delivery; Clinical Pharmacy Service; Pharmacist; Hospital Pharmacy Service.



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.

Resultados: La definición de atención farmacéutica consensuada fue "La actividad profesional por la cual el farmacéutico se vincula con el paciente (y/o cuidador) y el resto de profesionales sanitarios, para atender a este en función de sus necesidades, planteando las estrategias para alinear y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo en relación a la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías y medios disponibles para llevar a cabo una interacción continuada con el mismo, con el fin de mejorar los resultados en salud". Se han identificado 27 elementos clave, distribuidos entre los tres pilares del modelo, para desarrollar esta actividad.

Conclusiones: Se ha consensuado una nueva definición de atención farmacéutica que permitirá reenfocar esta actividad profesional y avanzar desde el trabajo multidisciplinar hacia el enfoque longitudinal y multidimensional del paciente.

Introducción

Cuando a principios de los años 90 el concepto de atención farmacéutica (AF) sentaba sus bases y daba sus primeros pasos, pocos autores pensaban, aun siendo muy optimistas, las grandes aportaciones que ha generado, no solo para los pacientes, sino para la profesión farmacéutica a lo largo de estas décadas¹. Sin embargo, el contexto ha cambiado a nivel mundial de forma radical en todos los sentidos. El arsenal farmacológico es mucho más complejo y especializado, existe un nuevo marco asistencial y normativo e, incluso, un marco social diferente. Los pacientes actuales son mucho más activos, disminuyendo la actitud paternalista de los profesionales hacia ellos. Incluso las nuevas tecnologías juegan hoy un papel tan relevante que dejarlas al margen de esta actividad sería un grave error.

Desde hace unos años, diversos autores han coincidido en que el concepto más tradicional de AF de Hepler y Strand ya ha "tocado techo" y es necesario transformarlo, que no cambiarlo, marcando el camino para replantear una definición de esta actividad, mucho más acorde a los tiempos y necesidades de los pacientes^{2,5}. Es evidente, además, la necesidad de nuestra participación para la mejora de los resultados terapéuticos. Para ello debemos afrontar diversos retos, como el de los tratamientos complejos para patologías crónicas que requieren de pacientes activos y formados para su autocuidado, fuera del entorno protegido y controlado como puede ser el entorno hospitalario. Además, debemos evitar pérdidas de efectividad por mala adherencia o persistencia o la iatrogenia debida a interacciones evitables en regímenes de polifarmacia. Por último, también hay nuevos conceptos a incorporar como el envejecimiento, la inmunosenescencia, la fragilidad, la desprescripción, o el elevado impacto económico de algunos medicamentos que obligan a una cuidadosa gestión y a optimizar los resultados al máximo^{6,7}.

En estos años, el avance de la profesión farmacéutica, en sus múltiples vertientes, ha hecho que algunos entornos profesionales se hayan ido adaptando a los retos asistenciales según sus posibilidades. En algunos casos, la normativa vigente en cada momento y el entorno político han generado una preocupante variabilidad asistencial. Esto ha de considerarse, como mínimo, una debilidad en nuestro modelo profesional, que, por tanto, no garantiza nuestra contribución a obtener los mejores resultados de salud en los pacientes.

Blackburn *et al.*⁸ propusieron que la definición más clásica de AF se orientara hacia los pacientes de mayor prioridad, diferenciando a los pacientes e incluyendo otras características más allá de su farmacoterapia. Otros autores y sociedades también han abogado por redefinir su actividad en base a esto⁹.

Aunque parece obvio que es necesario un replanteamiento de la actividad asistencial, no está tan clara la estrategia a seguir para afrontar este reto y poder dar las respuestas oportunas. En este aspecto se ha profundizado poco a nivel internacional.

Así, en España, en 2014, en el seno de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) nació el proyecto MAPEX: "Mapa estratégico para la atención al paciente externo". Esta iniciativa surgió en el entorno de la AF a pacientes en consultas externas de los servicios de farmacia hospitalarios, básicamente, como respuesta a una necesidad de transformación de la actividad, ante una situación asistencial y profesional

Results: The definition of consensual Pharmaceutical Care was "Any professional activity by which the pharmacist is linked to the patient (and/or caregiver) and other healthcare professionals, to attend to the patient according to their needs, setting out strategies to align and achieve the short and medium-/long-term objectives of pharmacotherapy and incorporating new technologies and the means available to continuously interact with the patients in order to improve their health outcomes". In addition, agreement was reached on the definitions of the three key elements of the CMO model. Finally, 27 key elements for the development of pharmaceutical activity were identified and included in the three pillars of the model.

Conclusions: A new definition of Pharmaceutical Care has been agreed upon that refocuses this professional activity, allowing us to advance within the multidisciplinary working approach toward a longitudinal and multidimensional approach to the patient.

extrema: por el incremento en el número de pacientes que debían ser atendidos y que no vino acompañado, en paralelo, de un incremento de recursos ni estructurales ni profesionales. En su inicio, este proyecto partió con una visión consensuada muy clara: "la de ser el puente que une al paciente con sus resultados en salud y al sistema sanitario con la máxima eficiencia". En la actualidad ya han colaborado más de 200 hospitales de todo el país y otros tantos farmacéuticos, con la ayuda y participación adicional de otros profesionales sanitarios de diversa índole, creando y desarrollando múltiples iniciativas concretas en los entornos del paciente oncohematológico, neurodegenerativo, de enfermedades inmunomediadas y de patologías víricas¹⁰. Desde el principio se evidencia la necesidad de que las actuaciones a llevar a cabo requieren acciones a nivel micro (entornos locales), meso (organismos políticos o decisiones a nivel legal) y macro (identificando y actuando en las tendencias en salud que influirán en los próximos años en esta actividad profesional). Por otra parte, los instrumentos, procesos y resultados pretenden, con este nuevo modelo de trabajo, situar al paciente como centro de nuestra actividad. Entre los elementos clave del nuevo modelo debían incorporarse: la orientación a las necesidades individuales y poblacionales, la eficiencia, la calidad técnica, la implicación, corresponsabilización, accesibilidad y la integración profesional. Así emanó, dentro del proyecto MAPEX, el nuevo modelo de AF que, en base a los pilares fundamentales que marcan su desarrollo asistencial, se denominó CMO: capacidad-motivación-opportunidad¹¹.

Por último, además de la proyección de trabajo multidisciplinar, se ha evidenciado la necesidad, cada vez más importante, de trabajar de manera coordinada entre niveles asistenciales y con un enfoque multidimensional en la relación con los pacientes^{2,13}.

En base a los pilares fundamentales del modelo CMO, el objetivo de este documento es proporcionar una definición actualizada de la AF y las actividades óptimas para su realización, garantizando los más altos niveles de calidad y excelencia. Adicionalmente, se definieron y diferenciaron de forma unívoca cada uno de los tres pilares sobre los que asentar esta definición.

Métodos

Se constituyó un grupo de trabajo compuesto por miembros de la SEFH y farmacéuticos de diferentes ámbitos asistenciales (especializada, comunitaria y primaria), pertenecientes a diversas sociedades científicas farmacéuticas y médicas.

Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed sobre la evidencia científica disponible de modelos de AF, actividades con mayor impacto y facilidad de implantación, independientemente del nivel asistencial donde se realice la actividad. Se utilizaron las siguientes palabras claves combinadas entre sí: atención farmacéutica/*pharmaceutical care*, farmacia/*pharmacy*, farmacia hospitalaria/*hospital pharmacy*, entrevista motivacional/*motivational interview*, tecnologías para la salud/*healthcare technologies*, resultados en salud/*healthcare outcomes*. El periodo de búsqueda fue desde enero de 2010 hasta abril de 2019.

Se elaboró, posteriormente, una propuesta de definición y se extrajeron las iniciativas elegidas como elementos clave, incluyéndolas en cada pilar del modelo propuesto.

Tras unificar un primer listado de actividades, el borrador del documento fue revisado, evaluado y consensado por todos los participantes. El documento borrador final fue enviado a las diferentes sociedades científicas, farmacéuticas y médicas, así como a asociaciones de pacientes con las que la SEFH tiene convenio de colaboración, para incorporar todas las sugerencias y aportaciones oportunas. Finalmente, se elaboró un documento con la definición y las actividades seleccionadas que fue aprobado por todo el grupo de trabajo. El documento fue presentado en la jornada científica de AF aCadeMiO, el 31 de mayo de 2019¹⁴.

Resultados

La definición de AF consensuada fue: "La actividad profesional por la cual el farmacéutico se vincula con el paciente (y/o cuidador) y el resto de profesionales sanitarios, para atender a este en función de sus necesidades, planteando las estrategias para alinear y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo en relación a la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías y los medios disponibles para llevar a cabo una interacción continuada con el mismo, con el fin de mejorar los resultados en salud".

Adicionalmente, se definió "capacidad" como: "La provisión de la AF al paciente teniendo en cuenta sus necesidades individuales". Se incorporó la orientación sobre "motivación", entendida como: "La capacidad de alinear los objetivos a corto con objetivos a medio y largo plazo, para cada paciente y en colaboración con el resto de profesionales que lo atienden, planificando las actuaciones e intervenciones necesarias para su consecución". Por último, el concepto "oportunidad", entendida esta como: "Estar cerca del paciente cuando lo necesite, respondiendo a sus necesidades en tiempo real o útil, a través de las nuevas tecnologías".

Las actividades y elementos clave para el desarrollo de la AF, según cada uno de los pilares identificados, se incluyeron en las tablas 1 a 3.

Discusión

El modelo de trabajo que hasta ahora hemos seguido se ha apoyado de forma excesiva en el medicamento, obviando la singularidad de cada paciente. Esta concepción, implícitamente, centraba nuestro enfoque en la búsqueda de la intervención individual y transversal. En el momento actual no podemos obviar que los pacientes son y tienen necesidades diferentes (ello constituye el primer pilar del modelo CMO) y hay que tener en cuenta,

Tabla 1. Elementos clave para el desarrollo de la atención farmacéutica según el pilar de capacidad

- Todos los pacientes deben recibir una AF, así como actividades e iniciativas ligadas a la misma, acorde a sus necesidades farmacoterapéuticas y de otro tipo en relación con su salud.
- Todos los pacientes deberán tener un farmacéutico de referencia para que les realice una AF acorde a sus necesidades.
- La AF deberá realizarse siempre de la forma más planificada, programada y estandarizada posible.
- La AF se realizará siempre con una visión longitudinal, evitando la actividad episódica y ligada al inicio o cambios de la farmacoterapia dispensada.
- La AF será realizada siempre con una visión de trabajo multidisciplinar y, siempre que se requiera, a través de los diferentes niveles asistenciales en el ámbito sanitario.
- Todos los pacientes deberán estar incorporados a un nivel de estratificación en las actividades a llevar a cabo para su correcto seguimiento farmacoterapéutico.
- Se deberá estratificar a la población, de acuerdo con los modelos publicados para cada tipología de paciente y sus patologías principales o predominantes.
- El resto de los profesionales sanitarios involucrados en la atención a pacientes conocerán, siempre que los sistemas de información lo faciliten, el nivel de estratificación otorgado a cada tipo de paciente atendido para la realización de AF.
- La información generada a partir de las actividades de AF se compartirá en los sistemas de información e historia clínica electrónicos, respetando la normativa actual vigente en materia de protección de datos, confidencialidad y ética deontológica.
- La AF se proveerá en contacto directo con el paciente, tanto presencialmente como remota. Para ello se utilizarán todas las herramientas disponibles para asegurar el contacto permanente con los pacientes.
- La AF se realizará con una visión integral y no parcial de la farmacoterapia de los pacientes, incluyendo una evaluación metódica de los tratamientos para obtener los mejores resultados en salud.
- La AF deberá medir su impacto en términos de resultados en salud y eficiencia para el sistema sanitario y la sociedad.
- La AF utilizará la taxonomía de registro de intervenciones adecuada para compartir la información de las actividades realizadas con el resto de los profesionales, de acuerdo con la estandarización de la información.

AF: atención farmacéutica.

Tabla 2. Elementos clave para el desarrollo de la atención farmacéutica según el pilar de motivación

- La AF estará centrada en el paciente y sus objetivos con relación a la farmacoterapia, siendo éstos los que determinarán las acciones y actividades a llevar a cabo para asegurar los resultados en salud previstos para cada tipo de paciente.
- Los farmacéuticos deben tener la capacidad de alinear los objetivos farmacoterapéuticos a corto, a medio y largo plazo de los pacientes que atienden, siempre con una visión clínica y de utilización eficiente de los recursos.
- La entrevista motivacional deberá incorporarse como herramienta fundamental para la realización de la AF a los pacientes.
- La AF deberá identificar el nivel de activación de los pacientes en relación con su farmacoterapia, velando siempre por intentar conseguir los niveles más altos en relación con este aspecto.
- La AF velará porque los diferentes tipos de adherencia (primaria y secundaria) de los pacientes sean siempre los adecuados y necesarios para alcanzar sus objetivos en relación con la farmacoterapia.
- La AF deberá incorporar, siempre que así se precise, la medición de la calidad de vida y los *patient report outcomes* como elementos indispensables para conocer los beneficios y su impacto en los pacientes.

AF: atención farmacéutica.

Tabla 3. Elementos clave para el desarrollo de la atención farmacéutica según el pilar de oportunidad

- A todos los pacientes deberá proporcionárseles las herramientas tecnológicas acordes a su nivel de competencias digitales, tanto de la información y la comunicación, como del aprendizaje y el conocimiento, para mantener un contacto en tiempo real con su farmacéutico.
- Los farmacéuticos que atiendan a pacientes donde se requiera una AF entre niveles asistenciales velarán porque ésta se lleve a cabo de forma coordinada y conjunta.
- Los farmacéuticos velarán por la potenciación de la educación sanitaria y fomentar el empoderamiento de los pacientes.
- La AF realizada deberá asegurar siempre la mejora en la experiencia del paciente en relación con el sistema sanitario.
- La AF se realizará siempre en un entorno de estrategia de incorporación, diseño y potenciación de la humanización asistencial.
- Los farmacéuticos velarán por su actualización permanente y la incorporación a su práctica de AF de los avances e innovaciones contrastados según la evidencia científica para la mejora de su actividad.
- La AF y sus avances metodológicos deberán ser divulgados tanto en el ámbito de las enseñanzas como en el postgrado y ámbitos ligados a la especialización.
- Los farmacéuticos se comprometerán a investigar permanentemente y, siempre que sea posible, de forma conjunta, multicéntrica, multinivel, multidisciplinar y multidimensional, con el fin de generar los resultados necesarios para demostrar los beneficios individuales y colectivos de la AF.

AF: atención farmacéutica.

además de la farmacoterapia, otros factores (educativos, estado cognitivo-funcional, demográficos, utilización de recursos sanitarios, etc.) que deben considerarse a fin de aportar más valor a aquellos pacientes que más necesidades tienen.

Ha surgido, por tanto, la necesidad de estratificar o segmentar a nuestra población para ser capaces de organizar y priorizar recursos. De esta manera, pasamos de un modelo centrado en el medicamento a otro centrado en el paciente. Esto se ha incorporado en este documento como "capacidad". Con ese enfoque ya hay publicados y disponibles modelos de estratificación, con sus puntuaciones e intervenciones específicamente definidas, para pacientes crónicos, con VIH, VHC, pediátricos, oncohematológicos y con enfermedades inmunomediadas¹⁵⁻¹⁷.

Los resultados de trabajar con esta orientación diferencial se verán en los próximos años cuando se incorporen de rutina a la práctica profesional farmacéutica, aunque algunos autores ya han publicado resultados^{18,19}. En esta línea, el modelo de práctica clínica de la American Society of Health-System Pharmacist abogaba por utilizar criterios de complejidad farmacoterapéutica a la hora de seleccionar pacientes para realizar una AF más intensiva²⁰. Herramientas como el *Medication Regimen Complexity Index* son imprescindibles en cualquier modelo de estratificación y permiten pasar de un enfoque más tradicional de la polifarmacia a uno más cualitativo y discriminador, aunque todavía poco conocido por el resto del equipo multidisciplinar, como es la complejidad farmacoterapéutica²¹.

Otra idea diferenciadora con respecto al modelo tradicional es que el enfoque de trabajo ya no se plantea como de actuación transversal, sino que es longitudinal en el tiempo. Se aboga, pues, por abandonar el enfoque del medicamento y pasar a un trabajo centrado en el paciente y sus objetivos en relación con la farmacoterapia. Desde esa perspectiva, la entrevista clínica, habitualmente utilizada en los modelos más tradicionales, debe dejar paso, según las evidencias disponibles, a la entrevista motivacional. Esta herramienta de trabajo nos va a permitir actuar no solo sobre aquellos pacientes que no alcanzan sus objetivos farmacoterapéuticos, sino también sobre aquellos que sí lo consiguen para poder mantener las fortalezas internas identificadas durante las entrevistas y que estas perduren en el tiempo. Nuestra actividad debe avanzar, en el futuro, en habilidades y competencias en la comunicación y relación con los pacientes para conseguir que alcancen, tanto a corto como a medio-largo plazo, los objetivos farmacoterapéuticos establecidos para los medicamentos que tienen prescritos, mejorando así la adherencia terapéutica en el tiempo^{19,22}. Es más, incluso esa actividad tan tradicional también debe replantearse para abordar nuevos conceptos como la adherencia primaria y secundaria, e ir mucho más allá, conociendo el nivel de activación de los pacientes en relación con su farmacoterapia, que conduce a identificar qué pacientes utilizan mejor todos los recursos sanitarios, no solamente los medicamentos^{23,24}.

La AF no solo se realiza de manera presencial, sino también cuando los pacientes se encuentran fuera de los ámbitos sanitarios, en su entorno

habitual. Debemos pasar del concepto de que la AF se realiza con el paciente físicamente presente y en el centro sanitario, a realizar nuestra actividad desde el centro sanitario, no de forma "episódica", sino "continua", no solo conforme a nuestras necesidades, sino sobre todo a las del paciente. La posibilidad de tomar decisiones en "tiempo real" o "tiempo útil" nos permitirá, sin duda, ser mucho más eficientes e influyentes. Probablemente, el ámbito de actuación con mayor proyección para los próximos años sea el desarrollo de proyectos que mejoren el denominado concepto de "oportunidad". Para ello, es imprescindible la utilización de recursos que permitan el empoderamiento y mejoren el autocuidado de los pacientes, particularmente de aquellos incluidos en los estratos basales de los modelos de estratificación, incluyendo tecnologías de la información, la comunicación y el aprendizaje, el conocimiento y las herramientas clave, como la telefarmacia²⁵.

Este nuevo consenso y enfoque de la AF va a permitir avanzar desde el trabajo multidisciplinar hacia el multidimensional en torno al paciente. En esta línea, se entiende que esta definición es perfectamente aplicable a cualquier entorno asistencial y país del mundo y responderá a algunos de los retos más importantes de futuro, como es la toma de decisiones compartidas entre profesionales y pacientes²⁶.

Sin duda, tal como emana de este documento, el establecimiento de un servicio planificado, integrado y compartido, que trabaje a través de los niveles asistenciales, potenciará de manera exponencial los resultados y beneficios en salud a conseguir²⁷. Incluso, profundizando sobre la medición de nuevos conceptos más centrados en el paciente como la experiencia farmacoterapéutica y la mejora de la experiencia asistencial, siendo otro de los elementos que se han visto mejorados con este modelo²⁸.

Como toda innovación disruptiva, entendemos que no será fácil expandir esta nueva forma de trabajar. Estratégicamente es imprescindible empezar por la formación, a todos los niveles, pero especialmente ya desde los estudios de grado y los especialistas en formación. Entre los primeros conceptos a impartir estará la propia taxonomía de las intervenciones realizada a cada tipo de paciente, un elemento fundamental para interpretarlas y expresarlas de manera unívoca²⁹.

Sin lugar a dudas, ante los nuevos retos profesionales que tendremos que afrontar, esta nueva forma de trabajar con los pacientes nos dará la capacidad de dar la respuesta óptima, permitir que tanto nuestros pacientes como nosotros mismos estemos más motivados y seamos más eficientes y oportunos a la hora de intervenir³⁰.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Grupo de trabajo Documento de Barbate

María Jakelin Galvis-Díaz. Regente de Farmacia. Universidad de Antioquia. Colombia.
 María Isabel Guzmán Ramos. Facultativo Especialista de Área. Hospital de Puertollano. Ciudad Real.
 Mercedes Manzano-García. Facultativo Especialista de Área, Farmacia Hospitalaria Hospital de Mérida. Badajoz.
 José Manuel Martínez-Sesmero. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Clínico. Madrid.
 Emilio Monte-Boquet. Jefe de Sección. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
 Baltasar Pons-Thomas. Licenciado en Farmacia. Presidente de ASPROFA.

Adhesiones

El presente documento cuenta con el respaldo de las siguientes asociaciones o sociedades científicas (por orden alfabético):

- Alianza General de Pacientes.
- Asociación de Profesionales de la Farmacia (ASPROFA).
- Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cádiz.
- Foro Español de Pacientes.
- Fundación Humans para la promoción de la humanización en la asistencia sanitaria.
- Fundación Mas que Ideas.
- Instituto para la Investigación y Formación en Salud (IFSA Salud).
- Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.
- Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA).
- Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- Societat Catalana de Farmacia Clínica.
- Sociedad Valencia de Farmacia Hospitalaria.

Bibliografía

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
2. Wilson S, Tordoff A, Beckett G. Pharmacy professionalism: a systematic analysis of contemporary literature (1998-2009). *Pharm Educ.* 2010;10:27-31.
3. Ahmadi K, Ahmad Hassali MA. Professionalism in pharmacy: a continual societal and intellectual challenge. *Am J Pharm Educ.* 2012;76(4):72. DOI: 10.5688/ajpe76472
4. Dubai H, Adelstein BA, Taylor S, Shulruf B. Definition of professionalism and tools for assessing professionalism in pharmacy practice: a systemic review. *J Educ Eval Health Prof.* 2019;16:22. DOI: 10.3352/jehp.2019.16.22
5. Moltó-Puigmarí C, Vonk R, van Ommen G, Hegger I. A logic model for pharmaceutical care. *J Health Serv Res Policy.* 2018;23(3):148-57.
6. Ten threats to global health in 2019 [página web]. Ginebra, Swiss; 01/12/2007 [fecha de consulta 14/01/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
7. Frenk J, Moon S. Governance challenges in global health. *N Engl J Med.* 2013;368:936-42. DOI: 10.1056/NEJMra1109339
8. Blackburn DF, Yakiwchuk EM, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a redefinition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46:447-9.
9. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):544-55. DOI: 10.1007/s11096-014-9933-x
10. Spanish strategic map for outpatient care of the Spanish Society of Hospital Pharmacist [página web]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [25/10/2019; 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php>
11. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Euromedici; 2016.
12. Modelo de mejora continua de la integración del farmacéutico especialista en el equipo asistencial [página web]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [fecha de consulta 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
13. American Pharmacists Association Foundation and American Pharmacists Association. Consortium recommendations for advancing pharmacists' patient care services and collaborative practice agreements. *J Am Pharm Assoc.* 2013;53:e132-41.
14. aCadeMiO [página web]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [fecha de consulta 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/jornada/academiobarbate>
15. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, De Miguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp.* 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
16. Modelo de estratificación y atención farmacéutica para pacientes con enfermedades inmunomediadas [página web]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [fecha de consulta 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
17. Modelo de estratificación y atención farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas [página web]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [fecha de consulta 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
18. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HI patients on antiretroviral therapy. The INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother.* 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
19. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):40-9.
20. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(12):1148-52. DOI: 10.2146/ajhp110060
21. Wimmer BC, Bell JS, Fastboom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother.* 2016;50:89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
22. Miller W, Rollnick S. Motivational interviewing: preparing people for change. 2ª ed. New York: Guilford Press; 2002.
23. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the patient activation measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res.* 2004;39:1005-26.
24. Moriates C, Shah N, Arora V. Primary nonadherence with prescribed medication. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):678. DOI: 10.7326/L14-5021
25. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74:e236-41.
26. Open Communication and Shared Decision-Making in Pharmacy [página web]. New York: Mayo Clinic; 17/10/2017 [fecha de consulta 09/01/2020]. Disponible en: <https://shareddecisions.mayoclinic.org/2017/10/10/open-communication-and-shared-decision-making-in-pharmacy/>
27. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6. DOI: 10.7399/fh.10771
28. Cantillana-Suárez MG, Manzano-García M, Robustillo-Cortés MLA, Morillo-Verdugo R. Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical care based on AMO-methodology. *Farm Hosp.* 2018;42(5):200-3. DOI: 10.7399/fh.10947
29. Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo AL, Álvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortés MA. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp.* 2016;40:544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
30. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés MA. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hospital Pharmacy.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

A new definition and refocus of pharmaceutical care: the Barbate Document

Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate

Ramón Morillo-Verdugo¹, Miguel Ángel Calleja-Hernández²,
María de las Aguas Robustillo-Cortés¹, José Luis Poveda-Andrés³,
and working group Barbate Document

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla, Spain. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Fe, Valencia, Spain.

Author of correspondence

Ramón Morillo-Verdugo
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario Virgen de Valme.
AGS Sur de Sevilla
Avda. Bellavista s/n.
41014, Sevilla, Spain.

Email:
ralejandromorillo.sspa@juntadeandalucia.es

Received 14 December 2019;
Accepted 31 January 2020.
DOI: 10.7399/fh.11389

How to cite this paper

Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL, and working group Barbate Document. A new definition and refocus of pharmaceutical care: the Barbate Document. Farm Hosp. 2020;44(4):158-62.

Abstract

Objective: To propose an updated definition of Pharmaceutical Care based on the Capacity-Motivation-Opportunity (CMO) model and on the key elements and optimal activities for its development that guarantee the highest levels of quality and excellence in this professional activity.

Method: The consensus was developed by a working group composed of members of the Spanish Society of Hospital Pharmacy and other pharmacists from different healthcare fields. A literature review of PubMed was conducted of the available scientific evidence on pharmaceutical healthcare models and activities with the greatest impact and ease of implementation. A working definition was developed and the initiatives chosen as key elements were collected and included in each pillar of the proposed model. After creating an initial list of activities and terms, the working group reviewed it and made corrections or proposed new activities. In addition, the definitions of the three key elements of the CMO model were agreed upon: Capacity-Motivation-Opportunity. In order to incorporate all appropriate suggestions and contributions before finalizing the consensus, the final draft was sent to the different scientific, pharmaceutical, and medical societies as well as patient associations with which the Spanish Society of Hospital Pharmacy has a collaboration agreement.

KEYWORDS

Pharmaceutical Care; Pharmacy; Patient Outcomes Assessment; Healthcare Delivery; Clinical Pharmacy Service; Pharmacist; Hospital Pharmacy Service.

PALABRAS CLAVE

Atención farmacéutica; Farmacia; Valoración de resultados en salud; Prestación de atención sanitaria; Farmacia clínica; Farmacéutico; Farmacia hospitalaria.

Resumen

Objetivo: Proponer una definición actualizada de atención farmacéutica, basada en el modelo capacidad-motivación-oportunidad (CMO), así como los elementos clave y las actividades óptimas para su desarrollo que garanticen los más altos niveles de calidad y excelencia en esta actividad profesional.

Método: Se constituyó un grupo de trabajo compuesto por miembros de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y farmacéuticos de diferentes ámbitos asistenciales. Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed sobre la evidencia científica disponible acerca de modelos de atención farmacéutica y actividades con mayor impacto y facilidad de implantación. Se elaboró una propuesta de definición y se extrajeron las iniciativas elegidas como elementos clave, distribuyéndolas en cada pilar del modelo propuesto. Tras unificar un primer listado de actividades y términos, el grupo de trabajo revisó y realizó correcciones o propuso nuevas actividades. Se consensaron, adicionalmente, las definiciones de los tres elementos clave del modelo CMO: capacidad-motivación-oportunidad. El borrador final fue enviado a las diferentes sociedades científicas, farmacéuticas y médicas, así como a las asociaciones de pacientes con las que la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria tiene convenio de colaboración, a fin de incorporar nuevas sugerencias y aportaciones antes del consenso final.



Results: The definition of consensual Pharmaceutical Care was “Any professional activity by which the pharmacist is linked to the patient (and/or caregiver) and other healthcare professionals, to attend to the patient according to their needs, setting out strategies to align and achieve the short- and medium-/long-term objectives of pharmacotherapy and incorporating new technologies and the means available to continuously interact with ment was reached on the definitions of the three key elements of the CMO model. Finally, 27 key elements for the development of pharmaceutical activity were identified and included in the three pillars of the model.

Conclusions: A new definition of Pharmaceutical Care has been agreed upon that refocuses this professional activity, allowing us to advance within the multidisciplinary working approach toward a longitudinal and multidimensional approach to the patient.

Introduction

At the beginning of the 1990s, when the concept of Pharmaceutical Care (PhC) laid its foundations and took its first steps, few authors, even the most optimistic ones, thought that in the intervening decades PhC would contribute so much not only to patients, but to the pharmaceutical profession itself. However, in every sense, the context has undergone radical changes worldwide. The pharmacological arsenal is much more complex and specialized, there is a new healthcare and regulatory framework, and even a different social framework. Currently, patients are far more active in their treatment, leading to a softening in paternalistic attitudes on the part of professionals toward them. Furthermore, new technologies today play such a relevant role that it would be a serious error to omit them from PhC activity.

In recent years, several authors have agreed that Hepler and Strand's classic definition of PhC has already “hit a ceiling” and needs transforming rather than changing, marking the way to reenvisioning the definition of this activity such that it is much more in line with the times and the needs of the patients^{2,5}. There is also an obvious need for our participation in improving therapeutic outcomes. Thus, we have to meet several challenges, such as complex treatments for chronic diseases that require active patients trained in self-care outside the protected and controlled environment of the hospital setting. In addition, we have to avoid loss of effectiveness due to poor adherence or persistence and prevent iatrogenic events due to avoidable interactions in polypharmacy regimes. Finally, new issues have to be taken into account, such as aging, immunosenescence, fragility, deprescription, or the high economic impact of certain medications requiring careful management in order to optimize outcomes^{6,7}.

Over this period, the advancement of the pharmaceutical profession, in all its aspects, has meant that some professional environments have adapted to healthcare challenges according to their own capacities. In some cases, the regulations that are in force at any one time and the political environment have led to worrying variations in healthcare. At the very least, this situation has to be considered a weakness of our professional model, which, therefore, does not guarantee our contribution to obtaining the best health outcomes in patients.

Blackburn *et al.*⁸ proposed that the classic definition of PhC should be redefined to refocus on high-priority patients, differentiate between patients, and include other characteristics beyond their pharmacotherapy. Based on this viewpoint, other authors and societies have also advocated redefining their role⁹.

Although it seems obvious that we need to rethink healthcare activity, what is less clear is the strategy to follow to face this challenge and be able to provide suitable responses. However, at the international level, little has been done to address this issue in more depth.

Thus, in Spain in 2014, the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) implemented the MAPEX project (“Strategic map for outpatient care”). This initiative arose in the setting of PhC for patients attending outpatient clinics of hospital pharmacy services. Fundamentally, it was a response to a need to transform PhC activity in the face of an alarming professional and healthcare situation, which was due to increasing numbers of patients needing treatment and that was not matched by increases

Resultados: La definición de atención farmacéutica consensuada fue “La actividad profesional por la cual el farmacéutico se vincula con el paciente (y/o cuidador) y el resto de profesionales sanitarios, para atender a este en función de sus necesidades, planteando las estrategias para alinear y alcanzar los objetivos a corto y medio/largo plazo en relación a la farmacoterapia e incorporando las nuevas tecnologías y medios disponibles para llevar a cabo una interacción continuada con el mismo, con el fin de mejorar los resultados en salud”. Se han identificado 27 elementos clave, distribuidos entre los tres pilares del modelo, para desarrollar esta actividad.

Conclusiones: Se ha consensado una nueva definición de atención farmacéutica que permitirá reenfoque esta actividad profesional y avanzar desde el trabajo multidisciplinar hacia el enfoque longitudinal y multidimensional del paciente.

in structural or professional resources. In the beginning, the MAPEX project had a very clear consensual vision: “that of being the bridge that links the patient to their health outcomes and to the healthcare system with maximum efficiency”. In Spain, with the help and participation of other healthcare professionals, more than 200 hospitals and a large number of pharmacists have already collaborated in creating and developing a range of specific initiatives for patients in oncohematologic, neurodegenerative, immune-mediated, and viral disease settings¹⁰. From the very beginning, it was clear that the actions to be conducted required working at the micro level (local settings), meso level (political bodies or regulatory decisions), and macro level (identifying and acting on health trends that would affect this professional activity in the near future). In addition, the instruments, processes, and outcomes within this new work model are aimed at placing the patient at the centre of our activity. The new work model should include the following key elements: an orientation toward individual and population needs, efficiency, technical quality, involvement, co-responsibility, accessibility, and professional coordination. Thus, within the MAPEX project, the new PhC model was based on three fundamental pillars —Capacity-Motivation-Opportunity— and was thus called the CMO model¹¹.

Finally, in addition to the relevance of multidisciplinary work, there is evidence of the increasingly important need for coordination between different healthcare levels and a multidimensional approach to the relationships with patients^{12,13}.

Based on the three pillars of the CMO model, the objective of this document is to provide an updated definition of PhC and the optimal activities required to fulfil this definition while guaranteeing the highest levels of quality and excellence. In addition, we clearly define and differentiate each of the three pillars on which this updated definition is based.

Methods

A working group was formed comprising members of the SEFH and pharmacists from different healthcare fields (specialties, community, and primary care) belonging to various pharmaceutical and medical scientific societies.

A literature search of PubMed was conducted of the available scientific evidence on PhC models as well as PhC activities with the greatest impact and ease of implementation regardless of the level of care where such activity is conducted. The following equivalent Spanish and English keywords were used in combination with each other: Atención Farmacéutica/Pharmaceutical care, Farmacia/Pharmacy, Farmacia Hospitalaria/Hospital Pharmacy, entrevista motivacional/motivational interview, tecnologías para la salud/healthcare technologies, resultados en salud/healthcare outcomes. The search was conducted from January 2010 to April 2019.

Subsequently, a working definition was developed and the initiatives chosen as key elements were collected and included in each pillar of the proposed model.

After creating an initial list of activities, the draft document was reviewed, assessed, and agreed on by all participants. In order to incorporate all appropriate suggestions and contributions, the final draft document was sent

to the different scientific, pharmaceutical, and medical societies as well as patient associations with which the SEFH has a collaboration agreement. Finally, a document was prepared, which included the definition and the selected activities, and approved by the entire working group. The document was presented at the aCadeMiO PhC scientific conference on May 31, 2019¹⁴.

Results

The consensus definition of PhC was as follows: "Any professional activity by which the pharmacist is linked to the patient (and/or caregiver) and other healthcare professionals, to attend to the patient according to their needs, setting out strategies to align and achieve the short- and medium-/long-term objectives of pharmacotherapy and incorporating new technologies and the means available to continuously interact with the patients in order to improve their health outcomes".

Furthermore, "Capacity" was defined as follows: "The provision of PhC to the patient taking into account their individual needs" "Motivation" was defined as follows: "The ability to align the short-term and medium-/long-term objectives for each patient in collaboration with the other professionals who attend them, planning the actions and interventions needed to achieve them". Finally, "Opportunity" was defined as follows: "Being available to the patient when needed and responding to their needs in real time or in a timely way through the use of new technologies".

Tables 1-3 show the activities and key elements for the development of PhC according to each of the three pillars, respectively.

Discussion

The working model that we have followed up to the present has relied heavily on the concept of the primacy of medication while neglecting the

Table 1. Key elements for the development of pharmaceutical care relating to the pillar "capacity"

- All patients should receive PhC as well as PhC-related activities and initiatives according to their pharmacotherapeutic needs and other health-related needs.
- All patients should have a reference pharmacist for PhC according to their needs.
- PhC should always be conducted in the most planned, programmed, and standardized way possible.
- PhC will always be conducted in a longitudinal manner, rather than in an episodic way, and linked to the onset or changes in the dispensed medication.
- PhC will always be conducted within a multidisciplinary perspective and, whenever required, through the different care levels in the healthcare setting.
- All patients must be stratified before the PhC interventions to be conducted for appropriate pharmacotherapeutic follow-up.
- The population should be stratified according to the published models for each type of patient and their main or predominant diseases.
- All other health professionals involved in patient care will know the level of stratification granted to each type of patient receiving PhC, provided that the available information systems meet this requirement.
- The information generated by PhC interventions will be shared in the electronic medical records systems in line with current regulations in force regarding data protection, confidentiality, and ethical standards.
- PhC will be provided in contact with the patient, both in person and remotely. Thus, all available tools will be used to ensure permanent contact with patients.
- PhC will be conducted within a comprehensive and non-partial perspective of patient pharmacotherapy, including a systematic assessment of treatments to obtain the best health outcomes.
- The impact of PhC must be measured in terms of health outcomes and efficiency outcomes related to the health system and society.
- PhC will use the appropriate taxonomy for recording interventions in order to share information on activities conducted with all other professionals according to standardized information.

PhC: Pharmaceutical Care.

Table 2. Key elements for the development of pharmaceutical care relating to the pillar "motivation"

- PhC will be focused on the patient and their pharmacotherapy-related objectives, which will be those that determine the actions and activities to be conducted to ensure the expected health outcomes for each type of patient.
- Pharmacists must have the ability to align the short-term and medium-/long-term pharmacotherapeutic objectives of the patients they serve, always within a clinical perspective while prioritizing the efficient use of resources.
- The motivational interview should be incorporated as a fundamental tool to provide patients with PhC.
- PhC should identify the level of patient involvement in their pharmacotherapeutic needs, always ensuring that they try to achieve the highest levels of such involvement.
- PhC will ensure that the different types of patient adherence (primary and secondary) are always those appropriate and needed to achieve their pharmacotherapy-related objectives.
- Whenever needed, PhC should incorporate quality-of-life metrics and patient-reported outcomes as essential elements to determine health benefits and their impact on patients.

PhC: Pharmaceutical Care.

Table 3. Key elements for the development of pharmaceutical care relating to the pillar "opportunity"

- In order to maintain real-time contact with their pharmacist, all patients should be provided with technological tools according to their level of digital competence in information, communication, learning, and knowledge technologies.
- Pharmacists who attend patients who need PhC across healthcare levels will ensure that it is conducted in a coordinated and joint manner.
- Pharmacists will actively promote patient health education and patient empowerment.
- PhC should always focus on improving the patient's experience of the healthcare system.
- PhC will always be conducted within a strategy that incorporates, targets, and empowers humane healthcare.
- In order to improve their activity, pharmacists will ensure their own continuous education and the incorporation of proven advances and innovations in their practice according to scientific evidence.
- PhC and its methodological advances should be disseminated both in educational settings and during postgraduate studies and other specialist training.
- Pharmacists will continuously conduct research and, whenever possible, this will be conducted by joint, multicentre, multilevel, multidisciplinary, and multidimensional teams to achieve the outcomes needed to demonstrate the individual and collective benefits of PhC.

PhC: Pharmaceutical Care.

uniqueness of each patient. This perspective implicitly centred our focus on the search for individual and transversally focused interventions. Currently, we cannot ignore the fact that patients are individuals and have different needs (this aspect is first pillar of the CMO model) and that there are other factors (educational, cognitive-functional state, demographic, health resource use, etc.) that must be taken into account to provide more value to those patients who have more requirements.

Thus, the need has arisen to stratify or segment our population such that we can organize and prioritize resources. In this way, we are moving from a medication-centered model to a patient-centered model. This concept is understood in this document as "Capacity". Stratification models based on this approach are available along with their specifically defined scores and interventions for chronic, HIV, HCV, pediatric, oncohematologic, and immune-mediated disease patients^{15,17}.

The outcomes of working under this new perspective will be seen in coming years when it is fully incorporated into standard professional pharmaceutical practice. In fact, some authors have already published the results of working within the CMO model^{18,19}. In this line, the clinical practice model of the American Society of Health-System Pharmacists promoted the use of a pharmacotherapeutic complexity index when selecting patients for more intensive PhC²⁰. Tools such as the "Medication Regimen Complexity Index" are essential in any stratification model and facilitate the changeover from a more traditional approach to polypharmacy to a more qualitative and targeted one. Such an approach capable of including pharmacotherapeutic complexity is still little known to other members of multidisciplinary teams in general²¹.

In contrast to the traditional model, another differentiating aspect is that the working approach is no longer considered as transversally focused intervention, but as longitudinal intervention. Thus, it urges us to relinquish the medication-centered approach and move to a patient-centered perspective and its pharmacotherapy-related objectives. Based on this new perspective and the available evidence, the clinical interview, which is commonly used in more traditional models, should give way to the motivational interview. This working tool will allow us to intervene not only on those patients who do not reach their pharmacotherapeutic objectives, but also on those who do so in order to preserve the internal strengths identified during the interviews and ensure they will last over time. In the future, our activity must include the development of communication and interpersonal skills and competencies to help patients achieve short- and medium-long term pharmacotherapeutic objectives, thereby improving therapeutic adherence over time^{19,22}. Moreover, even such a traditional aspect as adherence must be redefined to include new concepts such as primary and secondary adherence. We should go even further: by establishing the level of patient involvement in their pharmacotherapeutic needs, we could identify those patients who make best use of all healthcare resources rather than those who are simply adherent to medication^{23,24}.

Pharmaceutical care is not only performed face-to-face, but is also conducted outside the healthcare settings (i.e. in the patient's environment). We have to move away from the idea that PhC is only conducted when the patient is physically present, and in the healthcare centre. We should provide PhC from the healthcare centre in an "ongoing" manner rather than in an "episodic" manner, and not just according to our needs, but above all according to the patient's needs. The possibility of making decisions in "real time" or in a "timely manner" will undoubtedly allow us to be much more efficient and influential. In the near future, the scope of action with the greatest potential is probably the development of projects that improve the so-called concept of "opportunity". To this end, it is essential to use resources that empower and improve self-care among patients, particularly those included in the baseline levels of the stratification models, and that include information, communication, and learning technologies, knowledge, and key tools, such as telepharmacy²⁵.

This new consensus and approach to PhC will allow us to advance within the multidisciplinary working approach toward the multidimensional setting of the patient. It is understood that this definition is completely applicable to any healthcare environment and country in the world and will be a way to deal with some of the most important future challenges, such as shared decision making between professionals and patients²⁶.

What clearly emerges from this document is that the establishment of a planned, integrated, and shared service that functions through the different healthcare levels will lead to exponential improvements in desired health outcomes and benefits²⁷. Going deeper, this model has even improved the measurement of new patient-centered concepts, such as the pharmacotherapeutic experience and improvements to the healthcare experience²⁸.

Like any disruptive innovation, we are conscious that it will not be easy to disseminate this new way of working. In strategic terms, education must begin at all levels, but especially during degree studies and specialist training. One of the first concepts to be taught would be the approach to classifying the pharmaceutical interventions conducted in each patient, because this would represent a key step in interpreting and explaining them in an unambiguous way²⁹.

Given the new professional challenges to be faced, this new way of working with patients will clearly give us the ability to provide the optimal response and to encourage our patients and ourselves to be more motivated, efficient, and timely during pharmacotherapeutic interventions³⁰.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Working group Barbate Document:

María Jakelin Galvis-Díaz. Regente de Farmacia. Universidad de Antioquia. Colombia.
 María Isabel Guzmán Ramos. Facultativo Especialista de Área. Hospital de Puertollano. Ciudad Real.
 Mercedes Manzano-García. Facultativo Especialista de Área, Farmacia Hospitalaria Hospital de Mérida. Badajoz.
 José Manuel Martínez-Sesmero. Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Clínico. Madrid.
 Emilio Monte-Boquet. Jefe de Sección. Hospital Universitario La Fe. Valencia.
 Baltasar Pons-Thomas. Licenciado en Farmacia. Presidente de ASPROFA.

Supporting bodies

This document was supported by the following associations or scientific societies (in alphabetical order):

- Alianza General de Pacientes.
- Asociación de Profesionales de la Farmacia (ASPROFA).
- Colegio Oficial de Farmacéuticos de Cádiz.
- Foro Español de Pacientes.
- Fundación Humans para la promoción de la humanización en la asistencia sanitaria.
- Fundación Mas que Ideas.
- Instituto para la Investigación y Formación en Salud (IFSA Salud).
- Sociedad Andaluza de Farmacia Hospitalaria.
- Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA).
- Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC).
- Societat Catalana de Farmacia Clínica.
- Sociedad Valencia de Farmacia Hospitalaria.

Bibliography

1. Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47(3):533-43.
2. Wilson S, Tordoff A, Beckett G. Pharmacy professionalism: a systematic analysis of contemporary literature (1998-2009). *Pharm Educ.* 2010;10:27-31.
3. Ahmadi K, Ahmad Hassali MA. Professionalism in pharmacy: a continual societal and intellectual challenge. *Am J Pharm Educ.* 2012;76(4):72. DOI: 10.5688/ajpe76472
4. Dubaii H, Adelstein BA, Taylor S, Shulruf B. Definition of professionalism and tools for assessing professionalism in pharmacy practice: a systemic review. *J Educ Eval Health Prof.* 2019;16:22. DOI: 10.3352/jeehp.2019.16.22
5. Moltó-Puigmartí C, Vonk R, van Ommeren G, Hegger I. A logic model for pharmaceutical care. *J Health Serv Res Policy.* 2018;23(3):148-57.
6. Ten threats to global health in 2019 [web page]. Ginebra, Swiss; 12/01/2007 [consultation date 01/14/2020]. Available at: <https://www.who.int/emergencies/ten-threats-to-global-health-in-2019>
7. Frenk J, Moon S. Governance challenges in global health. *N Engl J Med.* 2013;368:936-42. DOI: 10.1056/NEJMa1109339
8. Blackburn DF, Yakivchuk EM, Jorgenson D, Mansell KD. Proposing a redefinition of pharmaceutical care. *Ann Pharmacother.* 2012;46:447-9.
9. Allemann SS, van Mil JW, Botermann L, Berger K, Griese N, Hersberger KE. Pharmaceutical care: the PCNE definition 2013. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):544-55. DOI: 10.1007/s11096-014-9933-x
10. Spanish strategic map for outpatient care of the Spanish Society of Hospital Pharmacist [web page]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [consultation date 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php>
11. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Barcelona: Euromedici; 2016.
12. Modelo de mejora continua de la integración del farmacéutico especialista en el equipo asistencial [web page]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [consultation date 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
13. American Pharmacists Association Foundation and American Pharmacists Association. Consortium recommendations for advancing pharmacists' patient care services and collaborative practice agreements. *J Am Pharm Assoc.* 2013;53:e132-41.
14. aCadeMiO [web page]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [consultation date 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/eventos/jornada/academiobarbate>
15. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, De Miguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp.* 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
16. Modelo de estratificación y atención farmacéutica para pacientes con enfermedades inmunomediadas [web page]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [consultation date 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
17. Modelo de estratificación y atención farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas [web page]. Madrid, Spain; 01/01/2015 [consultation date 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
18. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HI patients on antiretroviral therapy. The INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother.* 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
19. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):40-9.
20. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(12):1148-52. DOI: 10.2146/ajhp110060
21. Wimmer BC, Bell JS, Fastbom J, Wiese MD, Johnell K. Medication regimen complexity and polypharmacy as factors associated with all-cause mortality in older people: a population-based cohort study. *Ann Pharmacother.* 2016;50:89-95. DOI: 10.1177/1060028015621071
22. Miller W, Rollnick S. Motivational interviewing: preparing people for change. 2.º ed. New York: Guilford Press; 2002.
23. Hibbard JH, Stockard J, Mahoney ER, Tusler M. Development of the patient activation measure (PAM): conceptualizing and measuring activation in patients and consumers. *Health Serv Res.* 2004;39:1005-26.
24. Moriates C, Shah N, Arora V. Primary nonadherence with prescribed medication. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):678. DOI: 10.7326/L14-5021
25. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2017;74:e236-41.
26. Open Communication and Shared Decision-Making in Pharmacy [web page]. New York: Mayo Clinic; 10/17/2017 [consultation date 01/09/2020]. Available at: <https://shareddecisions.mayoclinic.org/2017/10/10/open-communication-and-shared-decision-making-in-pharmacy/>
27. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, et al. Implantación de Consultas Externas Monográficas de Atención Farmacéutica en un Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2017;41(6):660-6. DOI: 10.7399/fh.10771
28. Cantillana-Suárez MG, Manzano-García M, Robustillo-Cortés MLA, Morillo-Verdugo R. Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical care based on AMO-methodology. *Farm Hosp.* 2018;42(5):200-3. DOI: 10.7399/fh.10947
29. Morillo Verdugo R, Villarreal Arévalo AL, Álvarez De Sotomayor M, Robustillo Cortés MA. Development of a taxonomy for pharmaceutical interventions in HIV+ patients based on the CMO model. *Farm Hosp.* 2016;40:544-68. DOI: 10.7399/fh.2016.40.6.10567
30. Morillo Verdugo R, Calleja Hernández MA, Robustillo Cortés MA. A new pharmaceutical care concept: More capable, motivated and timely. *Hospital Pharmacy.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657



DOCUMENTO DE CONSENSO

Artículo bilingüe inglés/español

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral

Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy

Ramón Morillo-Verdugo¹, Rosa Polo², Hernando Knobel³; en representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes al Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Anexo I).

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen de Valme, Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla, Sevilla, España. ²Área Asistencial y de Investigación, Plan Nacional sobre el sida, Ministerio de Sanidad, Madrid, España. ³Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital del Mar, Barcelona, España.

Autor para correspondencia

Rosa Polo
Área Asistencial y de Investigación
Plan Nacional sobre el Sida
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado 18-20
28014 Madrid, España.

Correo electrónico:
rpolor@mscbs.es

Recibido el 11 de marzo de 2020;
aceptado el 6 de abril de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11441

Cómo citar este trabajo

- Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H; en representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes al Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA) y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).
- Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. Farm Hosp. 2020;44(4):163-73.

Resumen

La adherencia al tratamiento en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana sigue siendo foco de atención de profesionales sanitarios e investigadores. Sin embargo, el perfil del paciente y el arsenal terapéutico disponible han cambiado enormemente en la última década. La adherencia inadecuada, no solo al tratamiento antirretroviral sino también a otros fármacos prescritos, sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. Existen diversos factores asociados a la mala adherencia y otros que facilitan la misma, de ahí la importancia de identificar y manejar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Asimismo, se debe reevaluar periódicamente la adherencia durante el seguimiento del tratamiento antirretroviral y del resto de los fármacos prescritos.

En la actualidad no existe un método único para medir la adherencia de forma fiable. Por ello se hace necesario utilizar varios métodos combinados

Abstract

Adherence to treatment in patients living with HIV remains the focus of attention of health professionals and researchers. However, patient profiles and the available therapeutic arsenal have changed greatly over the last decade. Inadequate adherence not only to antiretroviral therapy but also to other prescribed drugs remains the main cause of therapeutic failure. There are several factors associated with poor adherence and others that facilitate it, hence the importance of identifying, managing and correcting situations that may hinder adherence. Likewise, adherence should be periodically reassessed during the follow-up of ART and other prescribed drugs.

It has so far proved impossible to find a single method capable of providing a reliable measurement of adherence. That is why it is necessary to use a combination of multiple easy-to-implement methods. Additionally,

PALABRAS CLAVE

Adherencia; VIH; Tratamiento antirretroviral; Farmacoterapia; Equipos multidisciplinares.

KEYWORDS

Medication adherence; HIV; Highly active antiretroviral therapy; Pharmacotherapy; Interdisciplinary health team.



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 fácil realización. Adicionalmente, una buena relación entre el personal sanitario y los pacientes facilita la obtención de una adecuada información sobre la adherencia. Las intervenciones para mejorar la adherencia deben ser multidisciplinarias, individualizadas y ajustadas a los nuevos patrones de transmisión de la infección, y es fundamental incluir el control de la adherencia a otros fármacos prescritos al paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana.

El presente documento actualiza las recomendaciones publicadas en 2008 tras una revisión de la literatura científica, lo que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora de la adherencia al tratamiento. El objetivo principal es ayudar a todos los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales) a mejorar la adherencia a toda la farmacoterapia que tengan prescrita.

Introducción

En el año 1999^{1,2}, el Plan Nacional sobre el Sida (PNS), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el Grupo de Estudio del SIDA (GeSIDA) publicaron por primera vez una serie de recomendaciones para mejorar la adherencia, que fueron actualizadas en 2004 y 2008^{3,4}. La adherencia al tratamiento sigue siendo foco de atención de profesionales sanitarios e investigadores, por lo que se ha considerado oportuno efectuar una revisión y actualización de dicho documento de consenso, basada en las actuales recomendaciones respecto al tratamiento antirretroviral (TAR)⁵.

La adherencia inadecuada, no solo al TAR en el adulto, sino también a otros fármacos prescritos en un paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. Existen diversos factores asociados a la mala adherencia y otros que facilitan la misma, de ahí que antes de iniciar el TAR conviene preparar al paciente, identificar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Asimismo, se deberá evaluar periódicamente la adherencia durante el seguimiento del TAR y del resto de los fármacos prescritos.

Presentamos un resumen del documento que actualiza las recomendaciones publicadas en 2008, tras una revisión de la literatura científica, que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora de la adherencia. Se hace hincapié en aquellos aspectos más novedosos o no incluidos en recomendaciones anteriores. El objetivo es ayudar a todos los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de los pacientes con el VIH a mejorar la adherencia a toda la farmacoterapia prescrita.

El PNS, en colaboración con las diferentes sociedades científicas implicadas, seguirá actualizando este documento periódicamente en función de la evolución de los conocimientos sobre la adherencia al tratamiento. No obstante, se recuerda que, dado que éstos cambian muy rápidamente, es conveniente que los lectores consulten también otras fuentes de información.

Métodos

El panel redactor estuvo integrado por clínicos expertos en la infección por el VIH y el TAR designados por el PNS y las Juntas Directivas de GeSIDA y de la SEFH. Estos expertos se distribuyeron en grupo redactor y revisor, que se responsabilizaron de actualizar el documento. Tres miembros del Panel (representando al PNS, GeSIDA y SEFH) han actuado, adicionalmente, como coordinadores, cuyo cometido ha sido revisar el documento. El coordinador del PNS se ha encargado de ordenar todas las secciones del documento, redacción y edición final del mismo. Los redactores revisaron los datos más relevantes de las publicaciones científicas (PubMed y Embase; español e inglés), desde la última actualización del documento, en 2008, hasta el 30 de noviembre de 2019. El texto elaborado por los redactores se sometió a la consideración de los revisores, incorporándose las aportaciones aceptadas por consenso. Una vez ordenadas todas las secciones, el documento se ha discutido y consensado en una reunión por audioconferencia del panel. Tras la incorporación de las modificaciones aprobadas en dicha reunión, el documento se expuso durante 15 días en las páginas web del PNS, GeSIDA y

a good relationship with the patient facilitates the conveyance of adequate information on adherence. It is currently considered that interventions to improve adherence should be multidisciplinary, individualized and adjusted to the new patterns of infection transmission, and that controlling adherence to other drugs prescribed to patients with HIV should be part of such interventions.

This document provides an update on the recommendations published in 2008 based on a review of the scientific literature. The main goal is to help healthcare professionals dedicated to the clinical and therapeutic management of HIV patients (doctors, pharmacists, nurses, psychologists and social workers) improve adherence of such patients to all the drugs prescribed to them as treatment for their HIV infection.

SEFH para que cualquier interesado pudiera hacer sugerencias, que tras su estudio y debate se integraban o no en el documento final. Cada una de las recomendaciones se basaron en la evidencia científica y la opinión de expertos, clasificándose con una letra que indica su necesidad de implantación [A (debe ofrecerse siempre), B (en general debe ofrecerse) o C (debe ofrecerse opcionalmente)] y un número que expresa las pruebas que sustentan la recomendación [I (resultados obtenidos a partir de uno o más ensayos clínicos aleatorizados o un metaanálisis), II (uno o más ensayos no aleatorizados o datos observacionales de cohortes) o III (basado en la opinión de expertos)].

Resultados

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, dado el nuevo perfil y enfoque de trabajo con el paciente con infección por el VIH, se podría definir adherencia como: "la capacidad del paciente de implicarse correctamente en la elección, inicio y control de toda la farmacoterapia que tenga prescrita, permitiendo así alcanzar, en la medida de lo posible, los objetivos farmacoterapéuticos planteados en cada momento, acorde a su situación clínica y expectativas de salud".

Esta definición que pivota sobre el TAR como elemento fundamental de la terapéutica en el paciente con infección por el VIH pone de manifiesto la cada vez más frecuente e importante toma de medicación concomitante prescrita⁶.

La adherencia incorrecta no se refiere solamente a las dosis de medicamentos no tomadas, sino que intervienen otros factores que se comentan a continuación⁷. La adherencia a corto y medio-largo plazo es el resultado de un proceso que se desarrolla a través de diferentes etapas: la aceptación del diagnóstico, la percepción de la necesidad de realizar el tratamiento correctamente, la motivación para hacerlo, la disposición y entrenamiento de habilidades para realizarlo, la capacidad de superar las barreras o dificultades que aparezcan y el mantenimiento de los logros alcanzados con el paso del tiempo⁸.

Anteriormente, para hablar de no adherencia se había clasificado la misma en intencionada y no intencionada, para hacer referencia a la voluntariedad del paciente en la toma incorrecta de los fármacos. En la actualidad, la no adherencia puede dividirse en primaria (el tiempo que pasa desde que se realiza la prescripción hasta que el paciente dispone del fármaco prescrito) y secundaria (mide el grado de utilización del medicamento por el paciente a lo largo del tiempo, de acuerdo con las recomendaciones realizadas). Es importante tener en cuenta que la falta de adherencia puede ocurrir en cualquiera de estos ámbitos o en ambos a la vez⁹. Por tanto, a la hora de llevar a cabo evaluaciones para mejorar la adherencia al tratamiento se debe incluir no sólo la terapia antirretroviral, sino también todos los fármacos prescritos al paciente.

Este documento consta de los siguientes apartados:

- I. Factores que influyen en la adherencia.
- II. Métodos para valorar la adherencia.
- III. Estrategias del equipo interdisciplinar para mejorar la adherencia.
- IV. Procedimiento para la prescripción, dispensación y seguimiento del tratamiento.

I. Factores que influyen en la adherencia

Existen muchas limitaciones que hacen difícil generalizar los resultados de los diferentes estudios sobre los factores que influyen en la adherencia, el método utilizado para medirla, los aspectos evaluados, la población

estudiada y el diseño del estudio. Los factores pueden clasificarse en: relacionados con el individuo, con el tratamiento y con el equipo asistencial y sistema sanitario (Tabla 1). En la tabla 2 se resumen las recomendaciones y grado de implantación de medidas para afrontar los factores relacionados con la adherencia al tratamiento en el paciente adulto y adolescente.

Tabla 1. Factores relacionados con la adherencia incorrecta al tratamiento antirretroviral

PACIENTE		PERSONAL SANITARIO	TRATAMIENTO
Características	Actitudes		
Ausencia de soporte social o familiar*	Desconfianza (sobre la eficacia del tratamiento)	Interés por el tema	Número de fármacos*
Nivel socioeconómico	Hostilidad (hacia los profesionales)	Satisfacción profesional	Frecuencia de dosificación*
Nivel educativo	Vergüenza (estigma social)	Estilo comunicación (directivo/interactivo)	Duración del tratamiento*
Vivienda inestable	Temor (efectos adversos)	Accesibilidad (consulta de dudas o problemas)	Restricciones alimentarias*
Uso activo de drogas*	Fatalismo (pesimismo sobre la evolución)	Prejuicios	Efectos adversos*
Alcoholismo*	Invulnerabilidad	Disponibilidad de recursos	Intrusividad en el estilo de vida
Depresión, comorbilidad psiquiátrica*	Baja percepción de autoeficacia*		Tipo de tratamiento
Calidad de vida relacionada con la salud	Insatisfacción con la atención sanitaria y relación sanitario-paciente		
Conocimientos y creencias acerca del tratamiento			
Edad			
Sexo			
Raza			
Idioma**			

* Características que de forma más contundente se han relacionado con dificultad para la adherencia.

** Además del desconocimiento del idioma, se consideran las barreras de acceso al sistema sanitario (cultura sanitaria diferente, desconocimiento del sistema).

Tabla 2. Recomendaciones y grado de implantación de medidas para afrontar los diferentes factores relacionados con la adherencia al tratamiento en el paciente adulto y adolescente

Paciente	Factor	Recomendación y grado en que es necesario implantarlo
Adultos	Con el individuo	Identificar y tratar aspectos como ansiedad, depresión, uso de drogas o alcohol, estigma y violencia de pareja; especialmente en jóvenes y mujeres. (B-II) Proporcionar soporte emocional y conductual a través de una red familiar, comunitaria o de entidades no gubernamentales. (B-I)
	Enfermedad y comorbilidades	El estadio de la infección y los niveles de linfocitos CD4 al inicio no deberían influir en la elección del TAR respecto a la adherencia. (B-II) Descartar cuadros depresivos en los pacientes, ya que se asocian a una peor adherencia. (B-II)
	Tratamiento	Para conseguir una adherencia óptima, se recomienda que las pautas del TAR sean, en la medida de lo posible, de uno o dos comprimidos al día, en una única dosis de administración, sin restricciones dietéticas, efectos secundarios y sin interferencias con los hábitos de vida. (A-II) En pacientes con evidencia o riesgo de mala adherencia selectiva se recomienda administrar pautas de antirretrovirales en comprimido único por ser la estrategia más eficiente para prevenirla. (A-II) En presencia de fallo virológico se debe valorar el grado de adherencia y su relación con efectos adversos o tratamientos concomitantes. (B-III)
	Equipo asistencial	La evaluación de los posibles factores para conseguir adherencia óptima deberá ser de carácter multifactorial y multidisciplinar. (C-II) Favorecer la estabilidad de equipos asistenciales, ya que influyen positivamente en la mejoría de la adherencia. (C-III)
Adolescentes		El adolescente debe tomar parte activa en la aceptación del TAR. La adherencia al tratamiento y la detección de dificultades deben ser evaluadas y discutidas en cada visita. (A-III) Tener en cuenta el empleo de estrategias adecuadas a este grupo de edad para mejorar la adherencia. (A-III) Usar pautas de una vez al día, con pocos efectos secundarios y las coformulaciones, así como adaptar el tratamiento a las necesidades del adolescente para mejorar la adherencia. (B-III) Ante problemas persistentes en la adherencia se debe realizar un abordaje que incluya la detección de trastornos mentales y dificultades adaptativas y explore el consumo de sustancias adictivas. Es importante en estos casos la atención psicológica. (B-II)

TAR: tratamiento antirretroviral.

Es importante indicar que el paciente adolescente con infección por el VIH tiene más dificultades para la adherencia al tratamiento y al sistema de salud que el adulto debido a una menor autonomía y privacidad¹⁰. Los adolescentes tienen comprometida la adherencia debido a que conceden gran importancia al presente inmediato y a su aceptación de su grupo de iguales, sin priorizar ni valorar el riesgo que conlleva para su salud la falta de adherencia². Además, la infección supone un estigma en la sociedad, lo cual, a su vez, puede influir en la toma del TAR. Se debe priorizar un tratamiento que permita realizar una actividad igual que sus pares, intentar simplificarlo a una toma diaria y menor número de comprimidos que los que tomaba en su infancia, coformulaciones y sin efectos secundarios^{11,12}.

El adolescente de infección perinatal se le hace difícil tomar la medicación. Estos han mostrado riesgos de factores psicosociales y salud conductual, lo cual se ha asociado a un peor cumplimiento¹³⁻¹⁵.

Se pueden usar terapias directamente observadas, ayuda psicológica, apoyo de programa de pares, seguimiento de farmacia, herramientas de la tecnología de la información y la comunicación (TIC) consistentes en alarmas en los dispositivos electrónicos, mensajes de texto, programas gratuitos para aplicaciones móviles^{16,17}.

II. Métodos para valorar la adherencia

El método ideal debería ser altamente sensible y específico, permitir una medida cuantitativa y continua, fiable, reproducible, capaz de detectar cambios de adherencia en el tiempo y aplicable en diferentes situaciones, rápido y económico. Sin embargo, el método ideal no existe, por lo que debemos conocer las fortalezas y limitaciones de cada uno de los métodos que aplicamos.

Los métodos para valorar la adherencia pueden clasificarse en directos e indirectos.

1. Directos

1.1. Concentraciones plasmáticas

Aunque se considera el método más objetivo, presenta muchas e importantes limitaciones. De acuerdo con los estudios publicados, hay controversias con este método. A pesar de observarse niveles de fármacos inferiores en los pacientes no adherentes y una buena correlación entre las concentraciones y los cuestionarios, se han encontrado niveles plasmáticos considerados como adecuados en un porcentaje importante de pacientes con una baja adherencia autorreferida^{18,19}. En otros estudios, considerando exclusivamente este método como criterio de adherencia, no se han encontrado diferencias significativas respecto al control virológico^{20,22}. Algunos, sin embargo, demuestran que el nivel de fármacos es una variable que predice de forma independiente la respuesta virológica, mientras que otros han encontrado una aceptable sensibilidad, pero baja especificidad para identificar la respuesta virológica^{23,25}.

Es importante también considerar que existen muchas variables intra e interindividuales que condicionan el comportamiento cinético de los fármacos antirretrovirales. El establecimiento de un umbral estándar para clasificar a los pacientes como adherentes o no adherentes resulta cuestionable. Serían necesarias varias determinaciones en cada paciente, estudios farmacocinéticos poblacionales y un conocimiento preciso de aquellos factores que afectan al perfil cinético de cada fármaco o, al menos, a los grupos farmacológicos a los que pertenezcan. Si bien se han conseguido avances en estos campos, aún no es posible disponer de datos precisos fuera del ámbito de la investigación²⁶.

Por último, cabe destacar que este método requiere unas técnicas analíticas caras y complejas, por lo que no es aplicable en la práctica diaria.

Se han ensayado otros métodos de determinación analítica para estimar adherencia y/o exposición acumulativa de medicamentos en muestras de sangre: gota de sangre seca y/o cabello con resultados variables, pero con utilidad potencial en zonas cuyos recursos son limitados.

1.2. Evolución clínica y datos analíticos

La evolución clínica y el resultado virológico e inmunológico no deberían considerarse métodos de estimación de la adherencia, sino más bien la consecuencia de ésta.

La carga viral indetectable no es un indicador perfecto de alta adherencia al TAR y además no informa de los patrones de adherencia. En pacien-

tes con supresión virológica y una adherencia subóptima se han observado niveles más altos de marcadores de inflamación y coagulopatía²⁷. Por último, el seguimiento inmunoviroológico como medida de estimación de adherencia no aplica al uso de Profilaxis Pre-exposición (PrEP).

2. Indirectos

En la tabla 3 se incluyen cada uno de los métodos indirectos con sus ventajas y limitaciones.

3. Modelos predictivos

Numerosos estudios han intentado explorar las diferentes variables explicativas de la falta de adherencia al tratamiento en personas con infección por el VIH, aunque no muchos de ellos con el objetivo de desarrollar modelos predictivos validados que permitan diseñar estrategias dirigidas²⁸⁻³⁰. Además, hasta ahora, la capacidad predictiva de estos modelos en general no ha sido óptima y existe una significativa heterogeneidad entre ellos, haciendo difícil su aplicación generalizada. Se han desarrollado en poblaciones concretas con tamaños muestrales pequeños, diferencias en la definición y en el umbral de adherencia, los tratamientos utilizados en el momento, la forma de medir la adherencia y los tipos de variables incluidas.

Los métodos estadísticos clásicos no resultan adecuados para el análisis de grandes volúmenes de datos (*big data*), por lo que se ha desarrollado el denominado análisis predictivo, incluyendo técnicas como el aprendizaje automático (*machine learning*) y la minería de datos (*data mining*), que permiten analizar un elevado número de variables en amplios conjuntos de pacientes y detectar asociaciones inesperadas³¹. La aplicación de este nuevo enfoque en el entorno de la adherencia al tratamiento de la infección por el VIH en el futuro podrá contribuir al desarrollo de modelos de predicción útiles. En nuestro entorno, se ha elaborado una escala predictiva de adherencia, muy sencilla de utilizar y con alta sensibilidad y especificidad, destacando su alto valor predictivo negativo (<http://artshiv-calculator.humimar.org/es>), aunque para su uso generalizado debería ser evaluada en diferentes escenarios clínicos³².

III. Estrategias del equipo interdisciplinar para mejorar la adherencia

Se consideran las siguientes:

1. Apoyo y ayuda.
2. Intervención, educativas, motivacionales y conductuales.
3. Pauta terapéutica.
4. TIC, Tecnologías de aprendizaje y conocimiento (TAC) y 2.O.
5. Específicas para la PrEP.

1. Estrategias de apoyo y ayuda

1.1. Papel del médico especialista

a) Prescripción del TAR y medicación concomitante

Es importante valorar de forma individual el momento de inicio del TAR y los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, sopesando las ventajas e inconvenientes de cada una de las opciones. En su elección hay que considerar las comorbilidades que presenta el paciente, los fármacos concomitantes, así como el consumo de drogas de uso recreativo valorando de forma exhaustiva la posibilidad de interacciones. Se debe seleccionar el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida y comorbilidades, valorando el riesgo de mala adherencia³³. Tomada la decisión de iniciar el TAR, la prescripción pasa por tres fases diferenciadas: informativa, consenso y compromiso y mantenimiento y soporte.

b) Seguimiento del TAR y medicación concomitante

El envejecimiento de la población con infección por el VIH ha aumentado la aparición de comorbilidades no relacionadas específicamente con la infección como la enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, insuficiencia renal, osteopenia y osteoporosis o trastornos psiquiátricos³⁴. Como consecuencia, ha aumentado la prescripción crónica de fármacos no antirretrovirales y la polifarmacia. A pesar de que la polifarmacia puede estar justificada, su uso se asocia con un potencial riesgo de interacciones medi-

Tabla 3. Recomendaciones, grado de necesidad de implantación, ventajas y limitaciones de los métodos de medición de la adherencia en el paciente VIH

Métodos	Recomendaciones y grado en que es necesario implantarlo	Ventajas	Limitaciones
Directos	Considerar su utilización sólo en el ámbito de la investigación. (B-II) La viremia plasmática debe analizarse siempre que se estudie la adherencia, pero no debe considerarse como un método de estimación de ésta, sino como una consecuencia. (B-III)		Los métodos directos suelen adolecer de baja especificidad, por lo que no deben utilizarse individualmente.
Indirectos			
Valoración del personal sanitario	Evitar la valoración directa y subjetiva por parte del profesional sanitario como único método de valoración. (B-II) El control de la carga viral es un método indirecto útil en la práctica asistencial para la valoración de la adherencia. (C-III)	Sencillez.	Conocida sobreestimación, puede provocar decisiones subóptimas.
Sistemas de control electrónico	Utilizar los sistemas de control electrónico de apertura de los envases como método de referencia en la validación de otros métodos. (A-I)	Ha demostrado una mayor fiabilidad y correlación con eficacia virológica. Permite conocer patrones de adherencia en el tiempo.	Coste elevado. Uso sólo en investigación. Infraestimación/o sobreestimación de la adherencia. Vulnerable a fallos tecnológicos.
Recuento de medicación sobrante	El recuento de medicación sobrante es un método aceptable, pero es conveniente utilizarlo en combinación con otros métodos. (B-II)	Bajo coste. Correlación con eficacia virológica.	Sobreestimación de la adherencia. Necesidad de colaboración del paciente. Se asume que el paciente no acumula medicación.
Registros de dispensación	Utilizarlos en combinación con otros métodos debido a que disponer de la medicación no implica necesariamente tomarla o hacerlo de forma adecuada. (B-II)	Sencillez de aplicación, objetividad y bajo coste. Sencillo de implementar. Correlación con resultados clínicos. Mide adherencia longitudinal.	Sobreestimación de la adherencia. No fiable si el paciente comparte la medicación. Se asume que la recogida equivale a adherencia.
Cuestionarios o adherencia autorreferida	Utilizarlos combinados con otros métodos de valoración, siempre que se haya procedido a su validación y adaptación al ámbito concreto de aplicación. (A-II)	Bajo coste y facilidad de implementación. Correlación con resultados virológicos. Permite calcular adherencia cualitativa, cuantitativa y motivos de no adherencia.	Falta de estandarización, elevada heterogeneidad. Pocos validados. Sobreestimación de la adherencia. Sesgo de memoria. Baja sensibilidad.
Combinaciones de métodos	Puede considerarse un mínimo aceptable asociar un cuestionario validado y el registro de dispensación obtenidos trimestralmente. (B-II) En un contexto de estudio clínico que pueda incluso incluir intervenciones para mejorar la adherencia, se recomienda utilizar, al menos, un método objetivo: sistema MEMS, determinación de concentraciones plasmáticas o recuento de medicamentos. (C-III)		
Modelos predictivos	Es necesario desarrollar modelos predictivos con el objetivo de identificar pacientes en riesgo y desarrollar estrategias de soporte para prevenir fallos futuros del tratamiento. (C-III)		

camentosas, acontecimientos adversos, falta de adherencia al tratamiento, un mayor riesgo de hospitalizaciones, caídas y muerte. Actualmente, el abordaje del paciente VIH debe ir más allá del tratamiento de la infección y manejo de su TAR. Es fundamental realizar una revisión completa de toda la medicación y la complejidad del tratamiento, monitorizar la adherencia de todos los medicamentos que toma el paciente de forma periódica y fomentar hábitos de vida saludable.

1.2. Papel del farmacéutico especialista

Uno de los temas prioritarios en las consultas de atención farmacéutica (AF) es el abordaje de la adherencia. En los últimos años se han desarrollado el "Mapa Estratégico de Atención al paciente Externo" y el modelo de "Atención Farmacéutica CMO" (capacidad-motivación-oportunidad), que han reforzado la importancia en la orientación farmacéutica hacia las necesidades individuales de cada paciente^{35,36}.

El farmacéutico especialista es clave en la valoración sistemática y en la mejora de la adherencia tanto al TAR como al resto de medicación. La AF especializada en el momento de la dispensación del tratamiento es una intervención esencial para monitorizar la adherencia y desarrollar intervenciones educativas, motivacionales y conductuales que permitan reforzarla³⁷. En la consulta, el farmacéutico especialista ofrece un clima de confidencialidad y confianza con el paciente que facilita la comunicación, así como la identificación y manejo precoz de todos los factores de riesgo que puedan relacionarse con una adherencia subóptima. Para el desarrollo adecuado de esta labor resulta fundamental la estratificación de sus necesidades, la entrevista de motivación y el uso de las nuevas tecnologías para un contacto permanente, de manera que puedan identificarse y solucionarse aquellas situaciones que puedan comprometer una adherencia óptima.

El farmacéutico debe ejercer un papel de consultor y asesor, motivando al paciente y ofreciendo la información necesaria para que pueda tomar las decisiones adecuadas. Es fundamental generar vínculos de confianza suficientes para que el paciente exprese sus dudas, dificultades y preocupaciones y poder así individualizar las intervenciones en función de las barreras detectadas. Para ello, es muy importante la formación en entrevista motivacional. Durante la consulta de AF se debe resaltar la importancia que tiene la adherencia al tratamiento en su totalidad, no únicamente al TAR, identificar posibles barreras y potenciar los aspectos positivos para mantener una buena adherencia. Asimismo, reforzará la necesidad de realizar un correcto seguimiento en las consultas programadas³⁸.

Es clave disponer de una herramienta de estratificación que permita la identificación de subgrupos con diferentes niveles de riesgo y perfiles de necesidad de AF diferenciados, y definir recomendaciones para cada uno de estos subgrupos. Por último, las nuevas tecnologías permiten realizar AF a distancia, de forma continua y adaptada a las necesidades del paciente, monitorizar la adherencia y ayudar al paciente con la toma de su medicación mediante alarmas y servicios de mensajería^{39,40}.

En la tabla 4 se resumen los objetivos de la consulta de AF.

1.3. Papel del profesional de enfermería

La consulta de enfermería especializada debe crear una relación de empatía, confidencialidad, confianza y respeto para entender al paciente en todo su contexto, permitiéndose conocer su disposición y recursos para abordar las causas, factores o barreras que puedan condicionar la adherencia y el cumplimiento terapéutico, mejorando, por tanto, la eficacia del mismo. La disponibilidad y flexibilidad que se proporciona facilita la accesibilidad y conexión del paciente con el resto del equipo multidisciplinar, favoreciendo la vinculación a las unidades de VIH, resultando de gran ayuda la aparición y uso generalizado de las nuevas tecnologías, que facilitan la comunicación continuada. Se aplican planes de cuidados dirigidos a educar y empoderar en el autocuidado con intervenciones que modifiquen conductas y comportamientos para promover la autonomía, compromiso, responsabilidad, autocontrol y refuerzo conductual, con estrategias centradas en la realidad y necesidades, tanto física como psíquica y social de cada paciente⁴².

1.4. Papel del psicólogo y/o psiquiatra

El psicólogo puede intervenir para que el paciente pueda realizar un proceso adecuado de adaptación a la enfermedad a través de las distintas situaciones que se presenten. Al inicio, la intervención psicológica puede ayudar a un mejor ajuste del diagnóstico, previniendo así la posibilidad de

que se instauren estrés, ansiedad o depresión que puedan influir en que el/la paciente no cuide bien de su salud. El desarrollo de un crecimiento postraumático tras recibir el diagnóstico se ha relacionado con un mejor ajuste y una mayor satisfacción⁴³.

En cuanto al psiquiatra, su intervención será fundamental cuando se diagnostique patología psiquiátrica asociada o no a la enfermedad que requiera control farmacológico. Los pacientes con enfermedades psiquiátricas que no están estables no podrán alcanzar ni mantener la necesaria adherencia al tratamiento. Además, debe colaborar con el resto de profesionales para detectar precozmente la patología psiquiátrica.

2. Estrategias de intervención, educativas, motivacionales y conductuales

Son numerosos los estudios que se han desarrollado a lo largo del tiempo para evaluar la eficacia de las diferentes estrategias de intervención en la mejora o mantenimiento de una adecuada adherencia al TAR.

Un resumen de las intervenciones del equipo interdisciplinar para mejorar la adherencia se ofrece en la tabla 5.

3. Estrategias en la pauta terapéutica

En los últimos años, los esquemas de TAR han evolucionado, mayoritariamente, a pautas con fármacos coformulados en un solo comprimido y con una farmacocinética que soporta el uso de una sola toma al día (QD). La excelente tolerancia y la escasa toxicidad de estos tratamientos hacen que se facilite enormemente la adherencia con respecto a los antiguos.

Por otra parte, pacientes que por razones múltiples tienen prescritos esquemas de tratamiento más complejos se pueden beneficiar de simplificar su tratamiento asegurando la supresión virológica (fundamental a la hora de simplificar un régimen terapéutico).

La nanotecnología y la posibilidad de coformular principios activos en forma de nanopartículas permiten tratamientos parenterales de larga duración (*long acting*)^{44,45}. En la actualidad se están realizando ensayos clínicos en los que pautas de dos fármacos por vía intramuscular cada mes o cada dos meses demuestran la no inferioridad frente a esquemas en triple terapia por vía oral. Está por dilucidar qué tipo de pacientes se beneficiarían de estas pautas y cuál será el beneficio en la adherencia.

4. Estrategias TIC, TAC y 2.0

Las intervenciones basadas en tecnología digital han surgido como una herramienta de utilidad para la asistencia al paciente con infección por el VIH combinadas con la asistencia estándar. Entre ellas, iniciativas basadas en eSalud (utilización de Internet en el ámbito de la salud),

Tabla 4. Objetivos de la consulta de atención farmacéutica

Fase	Objetivos
Prospección	<ul style="list-style-type: none"> Averiguar el nivel de conocimientos del paciente sobre su enfermedad y tratamiento para resolver dudas y aclarar conceptos erróneos. Conocer el estilo de vida del paciente, horarios y actividades cotidianas para poder, posteriormente, establecer un esquema individualizado de toma de medicación. Averiguar y revisar el resto de fármacos que está tomando el paciente (incluyendo automedicación, medicina alternativa, etc.) y monitorizar las posibles interacciones. Analizar todos los condicionantes que pueden influir en la adherencia. Monitorizar la adherencia al tratamiento antirretroviral y a la medicación concomitante.
Educación/ Motivación	<ul style="list-style-type: none"> Transmitir al paciente los conocimientos suficientes para conseguir una correcta utilización de los medicamentos y, por tanto, obtener el máximo beneficio optimizando así el tratamiento antirretroviral. Proporcionar información oral y escrita sobre el tratamiento y la planificación de éste según las necesidades y hábitos particulares del paciente. La información básica debe incluir el nombre del fármaco, dosis, frecuencia, acción del medicamento, consideraciones y consejos sobre la administración, condiciones especiales de conservación, interacciones relevantes y efectos adversos más importantes o aquellos que tengan más probabilidad de aparecer. Resaltar la importancia de la adherencia al tratamiento y motivar al paciente para tomar adecuadamente la medicación. Establecer la estrategia más eficaz para mejorar la adherencia tanto al tratamiento antirretroviral como a la medicación concomitante de forma individualizada de acuerdo con las características del paciente.
Dispensación	<ul style="list-style-type: none"> Dispensación del medicamento/s.
Planificación siguiente cita	<ul style="list-style-type: none"> Planificación de la siguiente visita a la consulta de atención farmacéutica en coordinación con el resto de visitas del paciente.

Tabla 5. Resumen de intervenciones del equipo interdisciplinar para mejorar la adherencia

	Causas potenciales de adherencia inadecuada	Posibles intervenciones
Factores relacionados con el paciente	No aceptación. Rechazo del diagnóstico. Rechazo del tratamiento (creencias y actitudes). Olvidos y barreras. Insuficiente comprensión de la enfermedad y su tratamiento. Insuficiente entendimiento de la relación riesgo/beneficio. Motivos de dosificación y cumplimiento. Comorbilidad psiquiátrica. Uso y abuso de drogas.	Analizar relación paciente-profesional sanitario y mejorar la efectividad de la relación. Negociar y consensuar el plan terapéutico. Fomentar la percepción de indicadores de la necesidad de tratamiento. Informar sobre riesgos y beneficios del tratamiento. Asociar tomas de medicación con actividades cotidianas. Técnicas especiales y ayudas para el cumplimiento (alarmas, teléfonos, etc.). Mejorar la comunicación paciente-profesional sanitario. Información referente a la enfermedad y el tratamiento, motivo de la dosificación, riesgo del incumplimiento. Información oral y escrita. Verificar comprensión. Derivar para intervención psicológica en áreas disfuncionales o intervención psiquiátrica si se detecta patología psiquiátrica.
Factores sociales, económicos, educativos	Falta de apoyo social y/o familiar. Escasos recursos. Bajo nivel educativo.	Buscar alianza con familia y allegados. Conocer necesidades sociales. Reclutar organizaciones comunitarias. Educación intensiva, explicaciones claras y comprensibles y adaptadas.
Factores relacionados con el tratamiento	Efectos adversos, número de dosis diarias. Intrusismo en la vida del paciente. Falta de adaptación a las preferencias y necesidades del paciente.	Simplificar el régimen terapéutico. Individualizar tratamiento. Comorbilidad, preferencias, interacciones. Ayudar a desarrollar mecanismos de reacción (por ejemplo, anticipación y manejo de efectos adversos).
Factores del equipo asistencial	Falta de recursos. Atención masificada e impersonal. Ausencia de coordinación entre diferentes servicios de apoyo a la asistencia. Insuficiente formación en terapia antirretroviral. Falta de accesibilidad. Deficiente formación en relación personal sanitario-paciente.	Accesibilidad y continuidad de la asistencia. Equipo multidisciplinar. Recursos materiales y humanos suficientes y coordinados. Formación sólida en terapia antirretroviral y en atención al paciente. Plantear terapia directamente observada en determinados ámbitos asistenciales.

mSalud (uso de dispositivos móviles) o telesalud (tecnologías de la comunicación para dar soporte sanitario a larga distancia), demostrando potencialidad en la adherencia al tratamiento. En relación con la adherencia, además de registrarla y medirla, existe consenso en considerar que la tecnología digital puede ser efectiva para mejorarla, si bien las evidencias publicadas ofrecen resultados contradictorios. En general, se considera que las intervenciones basadas en mSalud, especialmente a través de mensajes de texto o llamadas telefónicas, son las más eficaces. Algunas intervenciones basadas en vídeos, cuestionarios o iniciativas en el entorno web también han demostrado su utilidad⁴⁶⁻⁴⁸. Por otra parte, diversos estudios llevados a cabo con poblaciones específicas han demostrado que los usuarios demandan un perfil más social de las intervenciones, que permita la interacción entre iguales y con los profesionales sanitarios⁴⁹. En este sentido, algunas intervenciones basadas en redes sociales pretenden crear grupos y comunidades útiles para motivar a los pacientes a mantener una buena adherencia al tratamiento. También las redes sociales pueden ayudar a la monitorización de la adherencia, ya que muchos pacientes comparten información personal (incluyendo comportamientos relacionados con el VIH y el tratamiento) que, analizada de forma agregada, puede aportar información valiosa para entender y predecir comportamientos en relación con la adherencia al tratamiento⁵⁰. Otra posibilidad que brindan los canales digitales es la puesta en marcha de programas *online* entre iguales (programas de paciente experto), cuya eficacia sobre la mejora de la adherencia ha sido puesta de manifiesto en algunas evaluaciones preliminares⁵¹⁻⁵³.

5. Estrategias para mejorar la adherencia a la PrEP

La eficacia de la PrEP está estrechamente vinculada a niveles elevados de adherencia¹. Los ensayos clínicos sobre eficacia de la PrEP en las poblaciones diana han medido de diversas formas esta adherencia, y en ocasiones ha resultado subóptima, por lo que es necesario desarrollar estrategias para mejorarla⁵⁴.

Existen limitaciones en la fuerza de la evidencia sobre la eficacia real de estas intervenciones, dado que hay pocos ensayos clínicos publicados hasta el momento. Se han pilotado intervenciones de tipo cognitivo-conductual como el *counseling* y el seguimiento personalizado, indicando que este tipo de intervenciones influyen positivamente en la adherencia⁵⁵.

Estudios cualitativos indican que otras estrategias, como la integración de la PrEP en una rutina diaria, utilización de pastilleros, recordatorios a través de *smartphones*, llevar la medicación en todo momento o el apoyo de parejas o pares, tienen cierta efectividad. En función de las dificultades para una correcta adherencia, se podría considerar implementar en cada paciente una o varias de las estrategias⁵⁶. Las intervenciones del tipo mSalud a través de mensajes de texto han logrado una buena aceptación de los usuarios y efectividad, observándose en algunos casos una disminución de hasta el 50% en el olvido de las tomas⁵⁴.

Al prescribir la PrEP se debe orientar al paciente en la toma de decisiones informadas sobre el uso del preservativo, e identificar estrategias individualizadas para maximizar la adherencia en este contexto. En el caso de usuarios de *chemsex*, algunos estudios encuentran que una forma de favorecer la adherencia sería tener en cuenta los patrones de uso de drogas sexuales y recreativas, realizando una recomendación de PrEP personalizada⁵⁴.

Otros colectivos en los que se ha encontrado una mayor frecuencia de interrupción de la PrEP son los de mujeres y los de personas jóvenes. En cambio, las mujeres adherentes indicaron, además de motivaciones personales como la reducción del riesgo y el interés por el resultado de la investigación, otras estrategias como recordatorios y el apoyo de su entorno familiar y comunitario⁵⁴.

Se deben tener en cuenta la dinámica de los comportamientos y el riesgo de adquirir infección por el VIH a la hora de establecer la estrategia más adecuada para un individuo determinado, con intervenciones adaptadas que aborden, a diferentes niveles, las barreras a las que puedan enfrentarse.

IV. Procedimiento para la prescripción, dispensación y seguimiento del tratamiento

El tiempo que transcurre entre el diagnóstico hasta la primera visita con el médico para evaluar al paciente y prescribir el tratamiento debe ser corto (se aconseja que sea inferior a dos semanas, aunque lo óptimo sería menos de una semana). El acortar el tiempo mejora la retención de la información recibida, facilita el apoyo psicológico de forma rápida y el acceso a una información rápida y veraz. Se debe atender de forma rápida a la(s) pareja(s) y planificar los estudios complementarios, analíticas y resto de pruebas, estudio

de contactos, cribado de infecciones de transmisión sexual, etc. Debe pactarse con el paciente la forma de comunicación en el futuro.

El siguiente punto es el inicio del TAR. Aunque en algunas ocasiones se podría iniciar el primer día, las guías recomiendan que se comience cuando el paciente esté preparado, lo cual ocurre en la mayoría de los pacientes en la segunda visita, y no debería demorarse más de dos semanas, para disminuir lo antes posible el riesgo de transmisión. Durante estas dos visitas el médico debe comprobar si el paciente presenta un perfil que dificultará la adherencia y continuación del tratamiento³³.

La consulta médica y la de atención farmacéutica deberían estar coordinadas y compartir información para evitar visitas innecesarias o adicionales, es decir, potenciando el acto único asistencial.

Para los pacientes con factores de mala adherencia es recomendable introducir herramientas informáticas de alerta activa a partir de los sistemas de información, prescripción y dispensación para identificarlos. Dicha información debe compartirse entre todos los profesionales implicados para establecer las medidas individualizadas más adecuadas que permitan revertir dicha situación. Asimismo, debe estar establecida la forma de actuación y haberse definido perfectamente la persona asignada para ello. Todo ello debe ser registrado en la historia clínica del paciente^{33,57}.

Por otra parte, la actuación farmacéutica para la mejora de la adherencia puede dividirse en tres etapas: valoración inicial del paciente, educación terapéutica y planificación personalizada del seguimiento.

En la valoración inicial se debe tener en cuenta que una buena comunicación entre el farmacéutico y el paciente es un requisito necesario para lograr con éxito los objetivos farmacoterapéuticos propuestos. A través de la entrevista con el paciente debe obtenerse información útil que pueda favorecer o comprometer los objetivos farmacoterapéuticos propuestos con el paciente. Estos datos pueden agruparse en socioeconómicos, clínicos, farmacoterapéuticos, relacionados con el entorno sanitario y nivel de conocimiento sobre el tratamiento y la patología.

Recientemente se ha publicado el modelo CMO de atención farmacéutica para mejorar la adherencia en pacientes con infección por el VIH^{36,58,59}.

La optimización de la adherencia terapéutica pasa por planificar las citas presenciales y no presenciales, intentando potenciar el acto único y las nuevas formas de comunicación. La dispensación no debe estar condicionada por el número de comprimidos de los envases de medicamentos, sino por aspectos clínicos, personales y de la relación con el sistema sanitario (citas en el hospital, distancia al hospital, etc.). Así, varios estudios recomiendan la dispensación multimensual teniendo en cuenta la estabilidad de la enfermedad, la tolerancia al tratamiento, la localización de los servicios sanitarios y el tiempo en TAR, con el objetivo de disminuir las barreras de acceso al tratamiento, facilitar el cumplimiento y mejorar la respuesta virológica^{33,60}.

Finalmente, el seguimiento farmacoterapéutico especializado permite valorar el alcance de los objetivos terapéuticos, analizar la seguridad y la adherencia, detectar potenciales interacciones farmacológicas y reorientar el plan farmacoterapéutico si fuera necesario.

Para un correcto seguimiento resulta esencial la integración con el equipo multidisciplinar que atiende al paciente, comunicando la información relevante obtenida en la consulta, así como establecer un circuito óptimo para manejar los efectos adversos del tratamiento, la falta de adherencia al tratamiento, la pérdida de seguimiento del paciente y los reinicios de tratamiento. El *feedback* con los pacientes es un elemento muy importante, ya que permitirá adaptar el programa de seguimiento a sus necesidades y reorientar los objetivos farmacoterapéuticos. La evaluación de los *patient-reported outcomes* permite conocer los síntomas, el estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud, el bienestar o la satisfacción respecto al cuidado o tratamiento recibido desde la perspectiva del paciente.

En la tabla 6 se observan las recomendaciones y grado de implantación de actuaciones a llevar a cabo por cada uno de los miembros del equipo interdisciplinar.

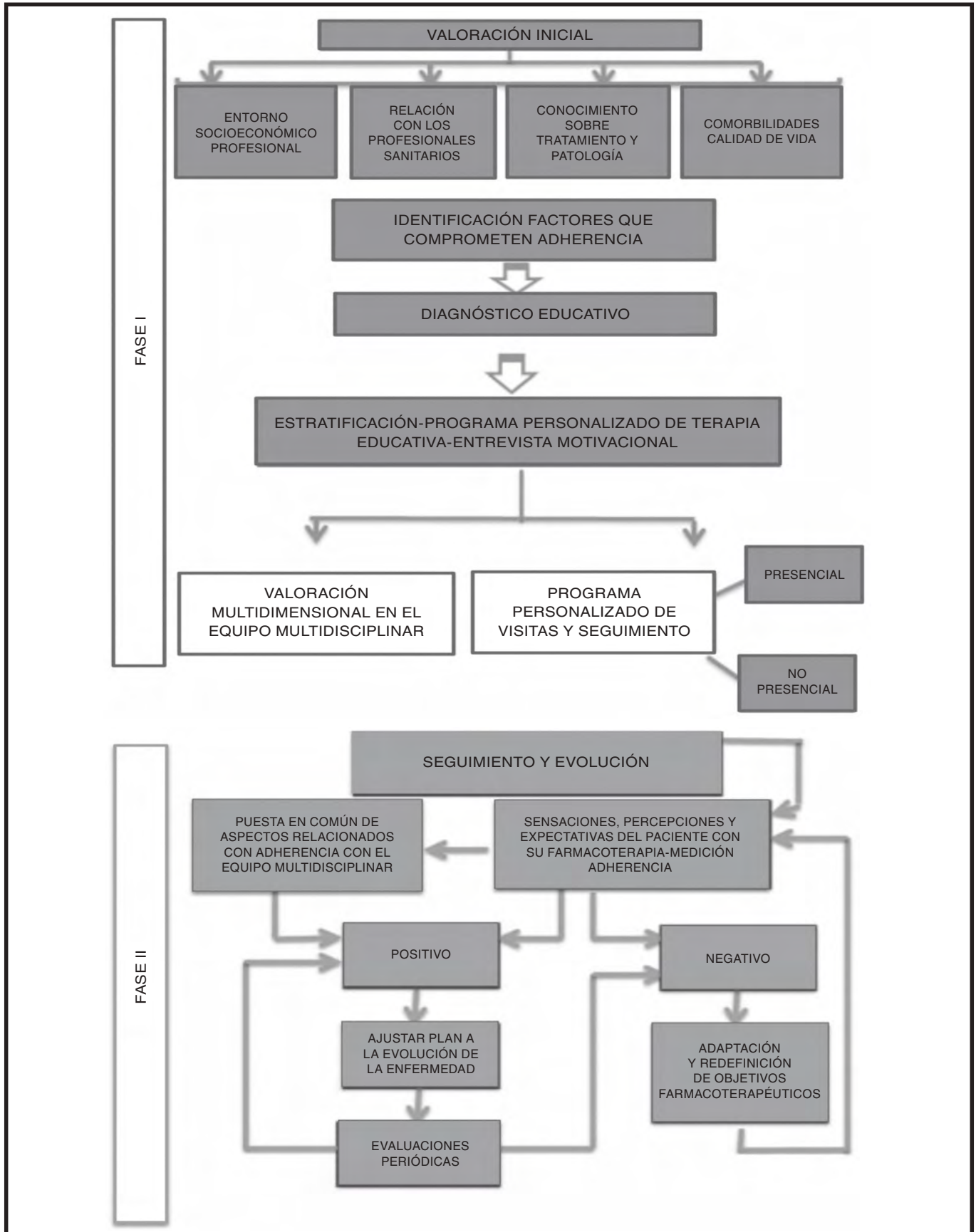
El algoritmo de seguimiento recomendado para la mejora de la adherencia en el entorno multidisciplinar se observa en la figura 1.

Tabla 6. Recomendaciones y grado de implantación de actuaciones a llevar a cabo por cada uno de los miembros del equipo interdisciplinar

Profesional	Recomendación y grado en que es necesario implantarla
Médico	Llevar a cabo evaluaciones para mejorar la adherencia no sólo a la terapia antirretroviral, sino también todos los fármacos prescritos al paciente. (A-III)
Farmacéutico especialista	Se debe implantar la valoración sistemática de la adherencia del paciente, tanto del TAR como del resto de medicación. (A-II) Generar vínculos de confianza suficientes para que el paciente exprese sus dudas, dificultades y preocupaciones y motivar al paciente para mantener una buena adherencia. (A-II) Individualizar las intervenciones para mejorar la adherencia en función de las barreras detectadas. (A-II) Se utilizarán las nuevas tecnologías para el seguimiento del paciente a distancia siempre que sea posible. (A-II) El control de la adherencia debe realizarse mediante la colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales sanitarios implicados. (A-II)
Enfermería	Realizar intervenciones destinadas a informar, motivar, orientar y capacitar para entender y aceptar el diagnóstico y adaptarse a convivir con la infección por el VIH manteniendo la indetectabilidad. (A-II) En pacientes con dificultades de cumplimiento terapéutico, se recomienda un modelo de atención individualizado con un enfoque multidisciplinar, ya que resulta básico para desarrollar las diferentes estrategias de intervención. (A-II) Desde las unidades de VIH se debe favorecer la participación territorial y enlace entre el paciente, la atención primaria y los recursos comunitarios de entidades de ayuda y de organizaciones de pacientes. (A-III)
Psicólogo y/o psiquiatra	Si en la práctica clínica se detecta la presencia de un problema emocional o un trastorno mental es recomendable la derivación al psicólogo o psiquiatra para prevenir o abordar problemas en la adherencia al tratamiento antirretroviral, ya que éste puede verse amenazado por dichos problemas. (A-I) Debe procurarse la máxima disponibilidad posible del equipo asistencial (médicos, farmacéuticos, profesionales de enfermería, psicólogos y psiquiatras) para resolver las dudas y problemas que el paciente presente a lo largo del tratamiento. (A-III) Hay que valorar la existencia de patología psiquiátrica descompensada o factores emocionales que pueden dificultar la adherencia. (A-II)

TAR: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Figura 1. Algoritmo interdisciplinar de mejora de la adherencia.



Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores han firmado una declaración de conflicto de intereses para la redacción del consenso original.

Anexo I

En representación del Grupo de Expertos para el desarrollo del presente documento de consenso, pertenecientes a PNS-GESIDA-SEFH:

Piedad Arazo	Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.
Rosa Badía	Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.
Jordi Blanch	Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Barcelona.
Marta Cobos	Técnico Superior Externo, Plan Nacional sobre el sida, Tragsatec.
Jorge Elizaga Corrales	Servicio de Medicina Interna, Hospital General, Segovia.
Gabriela Fagúndez	Técnico Superior Externo, Plan Nacional sobre el sida, Tragsatec.
Carlos Folguera	Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid.
Carmina R. Fumaz	Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona.
Alicia Lázaro	Servicio de Farmacia, Hospital Universitario, Guadalajara.
Sonia Luque	Servicio de Farmacia, Hospital del Mar, Barcelona.
Maite Martín	Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona.
Emilio Monte	Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
María Luisa Navarro	Servicio de Pediatría, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Enrique Ortega	Servicio de Enfermedades Infecciosas, Consorcio Hospital General, Valencia.
Carmen Rodríguez	Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.
Javier Sánchez-Rubio	Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Madrid.
Jesús Santos González	UGC Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Medicina Preventiva, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. IBIMA.
Jorge Valencia	Unidad Móvil de reducción del daño SMASD, Subdirección General de Adicciones, Madrid.

Bibliografía

- Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 1999;23(4):215-29.
- Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18(1):27-39.
- Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):221-31.
- Recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2008) [consultado 11/12/2019]. Disponible en: <http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf>
- Recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización enero 2019) [consultado 11/12/2019]. Disponible en: http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTAR2019vFinalCONresaltasTablas_V8feb19.pdf
- Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. HIV treatment adherence - A shared burden for patients, health-care providers, and other stakeholders. *AIDS Rev*. 2019;21(1):28-39. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000037
- Allice F, Evarherhe O, Shina S, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:475-90. DOI: 10.2147/PPA.S192735. eCollection 2019.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild C, Fuldeore MJ, Ollendorf DA. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Corless IB, Hoyt AJ, Tyer-Viola L. 90-90-90-Plus: Maintaining adherence to antiretroviral therapies. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;31(5):227-36. DOI: 10.1089/apc.2017.0009
- Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. Conceptual framework for investigating and influencing adherence behavior among HIV-positive populations: An applied social cognition model. *AIDS Rev*. 2019;21(3):23-7. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000069
- Bock P, James A, Nikuze A, Peton N, Sabapathy K, Mills E. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):514-21.
- Adelekan B, Andrew N, Nta I, Gomwalk A, Ndembi N, Mensah C. Social barriers in accessing care by clients who returned to HIV care after transient loss to follow-up. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):17. DOI: 10.1186/s12981-019-0231-5
- Carpenter BS, Hanass-Hancock J. Looking at antiretroviral adherence through a disability lens: a cross-sectional analysis of the intersection of disability, adherence, and health status. *Disabil Rehabil*. 2020 Mar; 42(6):806-13. DOI: 10.1080/09638288.2018.1510048
- Poku RA, Owusu AY, Mullen PD, Markham C, McCurdy SA. Antiretroviral therapy maintenance among HIV-positive women in Ghana: the influence of poverty. *AIDS Care*. 2019 Aug 12:1-6. DOI: 10.1080/09540121.2019.1653434
- Kanters S, Park J, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest JI. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e31-40. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)30206-5
- Brittain K, Asafu-Agyei NA, Hoare J, Bekker LG, Rabie H, Nuttall J, et al. Association of adolescent- and caregiver-reported antiretroviral therapy adherence with HIV viral load among perinatally-infected South African adolescents. *AIDS Behav*. 2018;22(3):909-1.
- Ibarra O, Morillo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Grupo de adherencia terapéutica ADHEPAR de la SEFH. Badalona: Euromedice Vivaactis; 2017.
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayés R, Arnó A, Balagué M. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to

- improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(3):221-8.
20. Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D. Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy? A comparison between patient's self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS Behav*. 2018;22(3):909-17. DOI: 10.1007/s10461-017-2004-2
21. Alcoba M, Cuevas MJ, Pérez-Simón MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, et al.; HAART Adherence Working Group for the Province of Leon, Spain. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(2):253-8.
22. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(18):701-3.
23. Quirós-Roldán E, Torti C, Lapadula G, Ladisa N, Micheli V, Patroni A. Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient CARE STDS*. 2007;21(2):92-9.
24. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):386-92.
25. Fernández X, Luque S, González E. Fracaso virológico de distintos tipos de tratamiento antirretroviral en una cohorte de pacientes con muy baja adherencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):91-2.
26. Castillo-Mancilla JR, Haberler JE. Adherence measurements in HIV: New advancements in pharmacologic methods and real-time monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):49-59. DOI: 10.1007/s11904-018-0377-0
27. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlanson KM. Suboptimal adherence to combination antiretroviral therapy is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1661-7.
28. Cheng Y, Nickman NA, Jamjian C, Stevens V, Zhang Y, Sauer B. Predicting poor adherence to antiretroviral therapy among treatment-naïve veterans infected with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9495. DOI: 10.1097/MD.00000000000009495
29. Vitalis D. Predicting adherence to antiretroviral therapy among pregnant women in Guyana: Utility of the Health Belief Model. *Int J STD AIDS*. 2017;28(8):756-65. DOI: 10.1177/0956462416665989
30. Harris RA, Haberler JE, Musinguzi N, Chang KM, Schechter CB, Doubeni CA. Predicting short-term interruptions of antiretroviral therapy from summary adherence data: Development and test of a probability model. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194713. DOI: 10.1371/journal.pone.0194713. eCollection 2018.
31. Hernández I, Zhang Y. Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(18):1494-500. DOI: 10.2146/ajhp161011
32. Knobel H, Guelar A, Calzado S. Development of a risk score-based on patient's individual factors for predicting non-adherence to antiretroviral therapy. Abstract: TUPED1206, 9TH IAS Conference on HIV Science. 23-26 July 2017. Paris, France.
33. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Actualización febrero 2020 [página web] [consultado 11/12/2019]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/>
34. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour VI. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*. 2013;309(13):1397-405. DOI: 10.1001/jama.2013.2963
35. Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo de la SEFH [página web] [consultado 11/01/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php>
36. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo Cortés MA. A new pharmaceutical care concept: more capable, motivated and timely. *Hosp Pharm*. 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
37. Ryan KL, Jakeman B, Conklin J, Pineda LJ, Deming P, Mercier RC. Treatment of patients with HIV or hepatitis C by pharmacist clinicians in a patient-centered medical home. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(11):821-8. DOI: 10.1093/ajhp/zxz059
38. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HIV patients on antiretroviral therapy: INFAMERICA study. *Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
39. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascón M, et al. Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
40. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ. ASHP statement on telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(9):e236-41. DOI: 10.2146/ajhp170039
41. Quintana Y, González Martorell EA, Fahy D, Safran C. A systematic review on promoting adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients using mobile phone technology. *Appl Clin Inform*. 2018;09(02):450-66. DOI: 10.1055/s-0038-1660516
42. Pisano González M, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enferm Clin*. 2014;24(1):59-66. DOI: 10.1016/j.enfcli.2013.10.006
43. Dibb B. Assessing stigma, disclosure regret and posttraumatic growth in people living with HIV. *AIDS Behav*. 2018;22(12):3916-23. DOI: 10.1007/s10461-018-2230-2
44. Dionne B. Key principles of antiretroviral pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):787-805. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.006
45. Gendelman HE, McMillan J, Bade AN, Edagwa B, Kevadiya BD. The promise of long-acting antiretroviral therapies: From need to manufacture. *Trends Microbiol*. 2019;27(7):593-606. DOI: 10.1016/j.tim.2019.02.009
46. Cao B, Gupta S, Wang J, Hightow-Weidman LB, Muessig KE, Tang W. Social media interventions to promote HIV testing, linkage, adherence, and retention: Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2017;19(11):e394. DOI: 10.2196/jmir.7997
47. Vieira IC, Gimenez MT, de Oliveira H. Information and communication technologies for adherence to antiretroviral treatment in adults with HIV/AIDS. *Int J Med Inform*. 2016;92:54-61. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2016.04.013
48. Jongbloed K, Parmar S, van der Kop M, Spittal PM, Lester RT. Recent evidence for emerging digital technologies to support global HIV engagement in care. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(4):451-61. DOI: 10.1007/s11904-015-0291-7
49. Amico KR. Evidence for technology interventions to promote ART adherence in adult populations: A review of the literature 2012-2015. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12:441-50. DOI: 10.1007/s11904-015-0286-4
50. Bychkov D, Young S. Social media as a tool to monitor adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Clin Transl Res*. 2018;3(Suppl 3):407-10.
51. Simoni J, Huh D, Frick PA, Pearson CR, Andrasik MP, Dunbar PJ, et al. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):465-73.
52. Horvath KJ, Oakes JM, Rosser S, Danilenko G, Vezina H, Amico KR, et al. Feasibility, acceptability and preliminary efficacy of an online peer-to-peer social support ART adherence intervention. *AIDS Behav*. 2013;17(6):2031-44. DOI: 10.1007/s10461-013-0469-1
53. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+. *Revista Multidisciplinar del Sida*. 2015;1(6):40-52.
54. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PrEP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preexposición al VIH en España. Enero 2018 [página web] [consultado 11/01/2020]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PROFILAXIS_PREEEXPOSICION_VIH.pdf
55. Haberler J. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):10-7. DOI: 10.1097/COH.0000000000000220
56. Mayer KH, Safren SA, Elsesser SA, Psaros C, Tinsley JP, Marzinko M, et al. Optimizing pre-exposure antiretroviral prophylaxis adherence in men who have sex with men: Results of a pilot randomized controlled trial of "Life-Steps for PrEP". *AIDS Behav*. 2017;21(5):1350-60. DOI: 10.1007/s10461-016-1606-4
57. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002183. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002183. eCollection 2016 Nov.
58. Calleja MA, Morillo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. *Barcelona: Euromedice Vivacis*; 2016.
59. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):40-9.
60. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, Socias ME, Negussie E, Wu P, et al. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(Suppl 4):2164. DOI: 10.7448/IAS.20.5.21647



CONSENSUS DOCUMENT

Bilingual edition English/Spanish

Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy

Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral

Ramón Morillo-Verdugo¹, Rosa Polo², Hernando Knobel³; on behalf of the PNS-GESIDA-SEFH expert group (Appendix I).

¹Specialist Pharmacist, Hospital Universitario de Valme, Southern Healthcare Area, Sevilla, Spain. ²Clinical and Research Division, Secretariat of the Spanish AIDS Plan, Ministerio de Sanidad, Madrid, Spain. ³Department of Infectious Diseases, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.

Author of correspondence

Rosa Polo
Área Asistencial y de Investigación
Plan Nacional sobre el Sida
Ministerio de Sanidad
Paseo del Prado 18-20
28014 Madrid, Spain.

Email:
rpolor@mscbs.es

Received 11 March 2020;
Accepted 6 April 2020.
DOI: 10.7399/fh.11441

How to cite this paper

Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H; on behalf of the PNS-GESIDA-SEFH expert group. Consensus document on enhancing medication adherence in patients with the human immunodeficiency virus receiving antiretroviral therapy. Farm Hosp. 2020;44(4):163-73.

Abstract

Adherence to treatment in patients living with HIV remains the focus of attention of health professionals and researchers. However, patient profiles and the available therapeutic arsenal have changed greatly over the last decade. Inadequate adherence not only to antiretroviral therapy but also to other prescribed drugs remains the main cause of therapeutic failure. There are several factors associated with poor adherence and others that facilitate it, hence the importance of identifying, managing and correcting situations that may hinder adherence. Likewise, adherence should be periodically reassessed during the follow-up of ART and other prescribed drugs.

It has so far proved impossible to find a single method capable of providing a reliable measurement of adherence. That is why it is necessary to use a combination of multiple easy-to-implement methods. Additionally, a good relationship with the patient facilitates the conveyance of adequate information on adherence. It is currently considered that interventions to improve adherence should be multidisciplinary, individualized and adjusted to the new patterns of infection transmission, and that controlling adhe-

Resumen

La adherencia al tratamiento en el paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana sigue siendo foco de atención de profesionales sanitarios e investigadores. Sin embargo, el perfil del paciente y el arsenal terapéutico disponible han cambiado enormemente en la última década. La adherencia inadecuada, no solo al tratamiento antirretroviral sino también a otros fármacos prescritos, sigue siendo la principal causa de fracaso terapéutico. Existen diversos factores asociados a la mala adherencia y otros que facilitan la misma, de ahí la importancia de identificar y manejar las situaciones que puedan dificultar la adherencia e intentar corregirlas. Asimismo, se debe reevaluar periódicamente la adherencia durante el seguimiento del tratamiento antirretroviral y del resto de los fármacos prescritos.

En la actualidad no existe un método único para medir la adherencia de forma fiable. Por ello se hace necesario utilizar varios métodos combinados de fácil realización. Adicionalmente, una buena relación entre el personal sanitario y los pacientes facilita la obtención de una adecuada información sobre la adherencia. Las intervenciones para mejorar la adherencia deben ser multidisciplinares, individualizadas y ajustadas a los nuevos patrones

KEYWORDS

Medication adherence; HIV; Highly active antiretroviral therapy; Pharmacotherapy; Interdisciplinary health team.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; VIH; Tratamiento antirretroviral; Farmacoterapia; Equipos multidisciplinares.



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.

rence to other drugs prescribed to patients with HIV should be part of such interventions.

This document provides an update on the recommendations published in 2008 based on a review of the scientific literature. The main goal is to help healthcare professionals dedicated to the clinical and therapeutic management of HIV patients (doctors, pharmacists, nurses, psychologists and social workers) improve adherence of such patients to all the drugs prescribed to them as treatment for their HIV infection.

Introduction

In 1999^{1,2} the Secretariat of the Spanish AIDS Plan, the Spanish Society of Hospital Pharmaceutics (SEFH) and GeSIDA (AIDS Study Group) first published a series of recommendations intended to improve adherence to antiretroviral therapy. Such recommendations were updated in 2004 and 2008^{3,4}. Over 10 years on, adherence to treatment remains a priority for healthcare professionals and an area of great interest for researchers. For that reason, providing an update on the latest recommendations published, incorporating the current guidelines regarding antiretroviral treatment (ART), seems a useful endeavor⁵.

Inadequate adherence of adult patients with HIV not just to ART but to other drugs remains the leading cause of therapeutic failure. Given that different factors have been suggested as culprits or at least facilitators of poor adherence, the onset of ART should always be preceded by careful preparation, a systematic identification of factors capable of hindering adherence, and an effort to address them. At the same time, a periodical evaluation of adherence must be made for the duration of treatment with both antiretrovirals and other drugs prescribed.

The present study summarizes the contents of a document that provides an update on the recommendations published in 2008, based on a review of the scientific literature. The said document contains series of consensual recommendations for the enhancement of adherence and lays special emphasis on some innovative aspects not included in the previous set of recommendations. The purpose is to help healthcare professionals dedicated to the clinical and therapeutic control of HIV patients improve adherence to the entire course of medication.

In the future, the Secretariat of the Spanish AIDS Plan will work together with the different scientific societies involved to keep this document updated, thereby reflecting the evolution of the state of the art in the realm of adherence to treatment among HIV patients. Nonetheless, given that research in this area is subject to constant evolution, readers would be well advised to turn to additional sources of information.

Methods

The Secretariat of the Spanish AIDS Plan, the Board of Trustees of GeSIDA and the Spanish Society of Hospital Pharmaceutics (SEFH) entrusted a group of clinicians with experience in HIV infection and ART with the task of updating the 2008 recommendations. Clinicians were distributed into a drafting and a review panel. Three members of the panel (representing the Spanish AIDS Plan, GeSIDA and SEFH) acted as coordinators, with the mission of reviewing the final document. The coordinator appointed by the Spanish AIDS Plan was the one in charge of putting together all the different sections of the document and overseeing the final text. The members of the drafting group reviewed the most significant data contained in English and Spanish-language scientific papers published from 2008 to 30 November 2019 (PubMed and Embase). The text prepared by the drafting group was subjected to the consideration of the reviewers, whose contributions were added on a consensual basis. Once all the sections were put together, the document was discussed and agreed upon during an audio conference call. After incorporation of the changes approved at that meeting, the document was posted on the respective websites of the Spanish Aids Plan, GeSIDA and SEFH for 15 days to seek feedback on the proposed recommendations. The suggestions received were analyzed and debated, and as decision was made regarding their inclusion in the

de transmisión de la infección, y es fundamental incluir el control de la adherencia a otros fármacos prescritos al paciente con el virus de la inmunodeficiencia humana.

El presente documento actualiza las recomendaciones publicadas en 2008 tras una revisión de la literatura científica, lo que ha permitido emitir unas recomendaciones consensuadas para la mejora de la adherencia al tratamiento. El objetivo principal es ayudar a todos los profesionales sanitarios dedicados al control clínico y terapéutico de los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (médicos, farmacéuticos, enfermeras, psicólogos y trabajadores sociales) a mejorar la adherencia a toda la farmacoterapia que tengan prescrita.

final document. Recommendations were based on scientific evidence and expert opinion and classified with a letter that indicated the degree to which they should be implemented: ([A: to be implemented at all times], B [to be implemented as a general rule] and C [to be implemented optionally]), and a number designating the strength of the evidence available (I [results obtained from one or more randomized clinical trials or a meta-analysis]; II [one or more non-randomized trials or observational cohort studies]; and III [expert opinion]).

Results

For want of a universally accepted definition, and given the new patient profiles and the new ways of treating HIV patients, adherence was defined as "the ability of a patient to become appropriately involved in the choice, initiation and monitoring of their pharmacological regimen in such a way as to achieve, wherever possible, the pharmacotherapeutic goals pursued, considering their individual clinical status and health expectations".

This definition, which pivots on the role of ART as the mainstay in the treatment of patients with HIV, underscores the increasingly important role of the concomitantly prescribed medication⁶.

Poor adherence does not only refer to failure to take the prescribed dose of a given drug; other factors also play a decisive role (see below)⁷. Short- and medium-/long-term adherence is the result of a process that comprises several stages: accepting the diagnosis; acquiring the perception of the need to follow the treatment correctly and the personal motivation to do so; developing the willingness and the skills required to comply; demonstrating the ability to overcome any hurdles that may arise; and preserving the achievements made over time⁸.

According to an old classification, non-adherence could be intended or unintended, depending on whether the patient is believed to have made a self-determined decision not take their medication correctly. At present, non-adherence is classified into primary non-adherence, which refers to the period elapsed between the time of prescription and the time the prescribed drug is available to the patient, and secondary non-adherence, which measures the use of the drug by the patient over time, according to the recommendations made. It is important to take into account that non-adherence may occur in either of those areas or in both at the same time⁹. This is why, when conducting evaluations to improve adherence, it is essential to include not only ART but also all the other drugs prescribed to the patient.

This document comprises the following sections:

- I. Factors influencing adherence.
- II. Methods used to determine adherence.
- III. Strategies to improve adherence.
- IV. Prescription, dispensation and monitoring procedures.

I. Factors influencing adherence

There are multiple limitations that make it difficult to extrapolate the results of the different studies attempting to identify the factors influencing adherence, including the method used to determine adherence; the diversity of aspects evaluated; the population considered; and the design of the study itself. Such factors may be related to the subject, the treatment, the clinical team or the healthcare system (table 1). Table 2 summarizes the recommendations and the degree of implementation of the different measures used to address adherence-related issues in adult and adolescent patients.

It is important to point out that adolescents with an HIV infection tend to find it more difficult to adhere to their treatment and the recommendations of the healthcare system than adults, given the lower levels of autonomy and privacy they usually enjoy¹⁰. In those patients, adherence tends to be

compromised because they usually attach great importance to the “here and now” and to being accepted by their peers, without stopping to consider the risk that non-adherence poses for their own health². In addition, infection constitutes a social stigma that could in turn influence their adhe-

Table 1. Factors related with inadequate adherence to antiretroviral treatment

PATIENT		HEALTHCARE STAFF	TREATMENT
Characteristics	Attitudes		
Lack of social or family support*	Mistrust (of the efficacy of the treatment)	Interest in the subject	Number of drugs*
Social or economic level	Hostility (towards healthcare staff)	Professional satisfaction	Dosage frequency*
Educational level	Shame (social stigma)	Communication style (one-directional/ interactive)	Duration of treatment*
Unstable housing status	Fear (adverse events)	Attitude (distant/cordial)	Dietary restrictions*
Active drug abuse*	Fatalism (pessimism about the prognosis)	Accessibility (resolution of doubts or difficulties)	Adverse events*
Alcoholism*	Invulnerability	Prejudice	Intrusion into lifestyle
Depression, psychiatric comorbidities*	Low perceived self-efficacy*	Availability of resources	Type of treatment
Health-related quality of life	Dissatisfaction with healthcare and the staff-patient relationship		
Knowledge and beliefs about the treatment			
Age			
Sex			
Ethnicity			
Language**			

* Characteristics univocally related with poor adherence.

**The language category also involves familiarity with the healthcare culture and the healthcare system of a certain territory.

Table 2. Recommended interventions to address adherence difficulties in adults and adolescents

Patient	Factor	Recommendation
Adult	With the individual	Identification and treatment of events such as anxiety, depression, drug or alcohol abuse, stigma and partner-inflicted violence; particularly among youths and women. (B-II) Delivery of emotional and behavioral support through a family, community or NGO-based network. (B-I)
	Disease and comorbidities	The initial severity of infection and CD4 cell count should not influence adherence to a given ART. (B-II) Depressive symptoms should be proactively addressed as they tend to be associated to poor adherence. (B-II)
	Treatment	For optimal adherence, ART regimens should, if possible, consist of one or two tablets a day administered in one single dose, without dietary restrictions, side effects or interference with the activities of daily living. (A-II) In patients at risk of poor selective adherence, the ART regimen should consist of a single tablet, as this is the most efficient strategy to prevent it. (A-II) In the event of virologic failure, it is essential to determine the patient’s degree of adherence and its relationship with potential adverse events or concomitant medications. (B-III)
	Healthcare team	The evaluation of potential adherence-enhancing factors must be carried out in a multifactorial and multidisciplinary way. (C-II) Stability of healthcare teams should be encouraged as it bears directly on the improvement of adherence. (C-III)
Adolescent		Adolescents should play an active role in the acceptance of ART. Adherence must be evaluated and discussed at every appointment, identifying any potential difficulties experienced by the patient. (A-III) All adherence-enhancing strategies employed must be tailored to the characteristics of this age group. (A-III) Use of once-daily regimens, with few side effects, and compounded formulations, as well as adapting the treatment to the needs of the patient, will result in increased adherence levels. (B-III) In the presence of persistent adherence problems are identified, interventions should include detection of mental problems as well as adaptive difficulties. The potential consumption of addictive substances should also be looked into. In these cases, psychological assistance is required. (B-I)

ART: antiretroviral treatment.

rence to ART. In these patients, the treatment regimen should be simplified to one daily administration; a reduction in the number of tablets they took during childhood; and the use of combined preparations, with a focus on avoiding side effects. This should allow them an activity level akin to that of their peers^{11,12}. Adolescents with a perinatal infection usually experience considerable fatigue as a result of the medication they take. Psychosocial and behavioral factors have been identified in these patients, which have been associated to poorer adherence¹³⁻¹⁵.

Techniques such as directly observed therapy (DOT), psychological support, peer-to-peer support programs, pharmacy department monitoring as well as ICTs such as electronic alarms, text messages or apps can also be used to great advantage with these patients¹⁶⁻¹⁷.

II. Methods used to determine adherence

The ideal method should be highly sensitive and specific. It should allow for quantitative and continuous measurements, it should be reliable, reproducible and capable of detecting changes in adherence over time, and it should be applicable to different situations, as well as fast and economical. However, there is no such thing as an ideal method, which emphasizes the importance of understanding the strengths and limitations of each one of the methods commonly applied.

Methods used to determine adherence can be classified into direct and indirect.

1. Direct methods

1.1. Serum concentrations

Although this is considered the most objective method, it is associated with significant limitations. The literature highlights several controversies regarding this method. Despite multiple reports has found lower serum levels in non-adherent patients and a solid correlation between serum concentrations and questionnaire results, adequate serum levels have been found in a significant number of non-adherent subjects' self-reports^{8,19}. Other studies, where this method is the only one used to determine adherence, did not find significant differences with respect to viral load control^{20,22}. Some authors, however, have shown that drug serum levels constitute a variable capable of predicting a subject's virologic response in an independent way, while others have found that variable to be associated to acceptable sensitivity but low specificity for identification of the virologic response^{23,25}.

It is also important to consider that there are a series of intra- and inter-individual variables that have an impact on the kinetic behavior of antiretroviral drugs. The establishment of a standard threshold to tell adherent from non-adherent patients seems at best questionable. It would be necessary to take several measurements for each patient as well as to conduct population-based pharmacokinetic studies to gain a precise understanding of the factors affecting the kinetic profile of each individual drug, or at least of the pharmacologic groups they may belong to. Although inroads have been made into these areas, it has as yet not been possible to obtain precise data outside the realm of research²⁶.

Lastly, it should be mentioned that this method requires a series of expensive and complex analytical techniques, which precludes its application to everyday practice.

Other analytical methods have been tested in terms of their ability to accurately determine adherence and/or cumulative drug exposure (dry blood spot sampling, hair sampling) with variable results but with potential usefulness in low-resource geographies.

1.2. Clinical evolution and analytical data

Clinical evolution and virologic and immunologic analyses should not be considered adherence determination methods but rather a result of a subject's level of adherence.

Undetectable viral load is not a perfect indicator of high adherence to ART and does not provide any information on adherence patterns. Patients with virologic suppression and suboptimal adherence have been seen to exhibit higher levels of inflammation and coagulopathy markers²⁷. Lastly, immunovirologic monitoring used as an adherence determination method cannot be applied to the use of PrEP.

2. Indirect methods

Table 3 includes the different indirect methods with their advantages and limitations.

3. Predictive models

Although several authors have tried to explore the different variables that might explain non-adherence to treatment in HIV patients, not many of them set out to develop validated predictive models that could result in targeted strategies²⁸⁻³⁰. Moreover, the predictive ability of such models has so far not been optimal, with the significant heterogeneity among them hampering their widespread adoption. The differences between the models included definitions; the adherence threshold; the way adherence was measured; and the types of variables included. These predictive models have only been applied to specific patient populations and limited sample sizes.

Given the inappropriateness of classical statistical methods for analyzing large amounts of data (big data), the so-called predictive analysis has been developed, which includes techniques such as machine learning and data mining, which enable the analysis of a high number of variables in large patient cohorts and the detection of unexpected associations³¹. Application of his new approach to adherence to treatment of VIH infection could in the future contribute to the development of useful prediction models. A simple, easy-to-use highly sensitive and specific predictive adherence scale has been developed in our country that has shown a high negative predictive value (<http://artshiv-calculator.humimar.org/es>). Its generalized use, however, should be deferred until it has been evaluated in different clinical scenarios³².

III. Strategies to be used by the interdisciplinary team to improve adherence

The following strategies have been proposed:

1. Support and assistance.
2. Educational, motivational and behavioral interventions.
3. Regimen-related strategies.
4. ICTs, LKs, and 2.0.
5. PrEP-specific strategies.

1. Support and assistance strategies

1.1. Role of the specialist physician

a) Prescription of ART and concomitant medication

It is important to individually determine when ART must be initiated and the drugs that must constitute the initial regimen, weighing the pros and cons of every alternative. Careful consideration must be given to the patients' comorbidities, any concomitant medication and the consumption of any recreational drugs, not losing sight of potential drug-to-drug interactions. It is essential to select a regimen that is properly adapted to the patient's lifestyle and comorbidities, considering the risk of poor adherence³³. Once a decision to start ART has been made, three stages must be completed: an informative stage, a consensus and engagement stage, and a maintenance and support stage.

b) Monitoring ART and the use of concomitant medication

The aging of HIV patients has increased the incidence of comorbidities not specifically related with HIV such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, renal failure, osteopenia and osteoporosis and psychiatric disorders³⁴. This has resulted in an increase in the chronic prescription of non-antiretroviral drugs and other medications (polypharmacy). Despite polypharmacy may be warranted, its use tends to be associated with potential drug-to-drug interactions, adverse events, non-adherence, and a higher incidence of hospitalization, relapse and death. Currently, the approach to an HIV patient should go beyond treatment of the specific infection and management of the ART. It is essential to carry out a comprehensive review of the medication prescribed and the complexities of the treatment, periodically monitoring adherence to all the drugs taken by the patient and promoting a healthy lifestyle.

Table 3. Methods to measure adherence in VIH patients: specific recommendations, advantages and limitations

Method	Recommendations	Advantages	Limitations
Direct	<p>Their use should be reserved to academic studies. (B-II)</p> <p>All adherence-related studies should include a measurement of serum viremia levels. However, such measurements should not be taken as a reflection of the degree of adherence but rather as a consequence of it.</p>		<p>Direct methods tend to be rather unspecific, which makes them unsuitable for individualized use.</p>
Indirect			
Evaluation by the healthcare staff	<p>Direct subjective evaluations by the healthcare staff should not constitute the only evaluations of adherence in HIV patients. (B-II)</p> <p>Viral load monitoring is a useful indirect method to measure adherence in the clinical setting. (C-III)</p>	Simplicity.	<p>They tend to overestimate adherence, which may result in suboptimal decision-making.</p>
Electronic monitoring	<p>Using a Medication Event Monitoring System (MEMS) as a method of reference to validate other methods. (A-I)</p>	<p>These systems have shown to be more reliable and to provide a better correlation with the treatment's virologic efficacy. They provide information on the evolution of adherence patterns over time.</p>	<p>Costly.</p> <p>Only used in research.</p> <p>Could underestimate/overestimate adherence.</p> <p>Vulnerable to technological failure.</p>
Counting leftover medication	<p>Counting leftover medication is an acceptable method but it should be used together with other methods. (B-II)</p>	<p>Low-cost. Well correlated with virologic efficacy.</p>	<p>Overestimates adherence.</p> <p>Patient's collaboration is required. Patient is assumed not to hoard their medication.</p>
Dispensation registers	<p>These registers should be used together with other methods given that being in possession of the medication does not necessarily imply ingesting it, or doing so in the right way. (B-II)</p>	<p>Easy to use, objective and low-cost.</p> <p>Easy to implement.</p> <p>Well correlated with clinical outcomes.</p> <p>Measures longitudinal adherence.</p>	<p>Overestimates adherence.</p> <p>Not reliable if patients share their medication. It assumes that picking up the tablets is tantamount to ingesting them.</p>
Self-reported adherence questionnaires	<p>These should be used together with other methods, provided that they have been properly validated and adapted to the specific context they will be applied to. (A-II)</p>	<p>Low-cost and easy to implement.</p> <p>Well correlated with virologic outcomes.</p> <p>Allows calculation of qualitative and quantitative adherence, and the reasons for non-adherence.</p>	<p>Lack of standardization; high levels of heterogeneity. Low validation.</p> <p>Overestimates adherence.</p> <p>Memory bias.</p> <p>Low sensitivity.</p>
Combination of different methods	<p>Associating a validated questionnaire to a dispensation registry updated on a quarterly basis may provide as a good measure of adherence. (B-II)</p> <p>In the context of a clinical trial which could even include adherence-enhancing interventions it is recommended to use at least one objective method: a MEMS system, serum concentration determination or a tablet count. (C-III)</p>		
Predictive models	<p>Predictive models should be developed in order to identify patients at risk; support strategies should also be designed to prevent treatment failures in the future. (C-III)</p>		

1.2. Role of the specialist pharmacist

One of the main priorities pharmacy consultation services focus on is adherence. In the last few years, a significant effort has gone into the development of the *strategic outpatient care map* and the *CMO (capability, motivation, opportunity) model for pharmaceutical care*, which have emphasized the need for pharmaceutical services to focus on each patient's individual needs^{35,36}.

The specialist pharmacist plays a decisive role in systematic patient evaluation and improving their adherence to both ART and the other drugs part of their regimen. Specialized pharmacy guidance at the time of dispen-

sation is an essential intervention for monitoring adherence and providing patients with the educational and behavioral support required to reinforce it³⁷. During each consultation, the specialist pharmacist must create a privacy-preserving, trustworthy environment that facilitates communication and early identification and management of any risk factors conducive to suboptimal adherence. For the pharmacist's task to be successful, it is essential that they stratify the patients' needs, conduct a comprehensive motivational interview and use state-of-the-art technologies that allow them to keep permanent contact with patients so as to be able to identify and resolve any issues that may potentially interfere with optimal adherence.

The pharmacist must serve as a consultant and advisor, motivating patients and offering them the information they require to make the right decisions. It is essential to build a trust-based connection so that patients feel free to share their doubts, difficulties and concerns; and design the required interventions based on the barriers identified. Motivational interviews can play an important role in this respect. During consultations, pharmacists should highlight the importance of adherence as a whole, not just to ART but also to other drugs. They should also identify potential barriers and reinforce the positive aspects of medication adherence. Lastly, they should properly monitor all their consultations³⁸.

It is paramount to develop a stratification tool that allows identification of subgroups with different levels of risk and different pharmacy care requirements. This would allow the development of specific recommendations for each of those subgroups. Lastly, new technologies make it possible to provide periodic remote pharmacy consultations adapted to each patient's needs, monitor adherence, and assist patients with taking their medication through alerts and messaging services^{39,40}.

Table 4 provides a summary of the goals of pharmacy consultations.

1.3. The role of the nursing staff

The specialist nursing staff should ensure that empathy, confidentiality and respect are the building blocks of their relationship with patients. It is essential that they understand patients and their circumstances to be able to address the different factors that may interfere with proper adherence so as to improve compliance. Availability and flexibility are key qualities to promote accessibility to patients and help them connect with the multidisciplinary team taking care of them, including the staff from the HIV unit. Use of state-of-the-art technologies plays an important role in this endeavor as they facilitate permanent communication with patients. Adoption of self-care programs geared towards empowering patients is also essential. Such programs should be accompanied by behavior-changing interventions based on each patient's psychological, physical and social needs, with a view to promoting patient autonomy, engagement, responsibility and self-control⁴².

1.4. Role of the psychologist or psychiatrist

A psychologist can play an important role in this context by helping patients adapt to their newly diagnosed disease, considering the specific situation each of them may find themselves in. Initially, psychological interventions may contribute to adjusting the patients' diagnosis, thereby preventing stress, anxiety or depression, which could make them neglect

their health. Achievement of post-traumatic growth following a diagnosis of HIV has been associated with better adaptation and higher levels of satisfaction⁴³.

As far as psychiatrists are concerned, their participation is fundamental when a psychiatric condition is diagnosed, whether associated to the disease requiring pharmacological monitoring or not. Unstable psychiatric patients are not in a position to achieve or maintain medication adherence. Moreover, psychiatrists should collaborate with other professionals to ensure early detection of underlying psychiatric conditions.

2. Educational, motivational and behavioral interventions

Multiple studies have looked into the impact of different intervention strategies on the improvement or maintenance of proper adherence to ART.

Table 5 provides a summary of the interventions the multidisciplinary team should carry out to improve adherence.

3. Regimen-related strategies

In the last few years, most ART regimens have evolved towards regimens consisting of multiple medications in a single tablet, characterized by a pharmacokinetic profile capable of supporting a one-tablet-a-day (QD) dosage. The excellent tolerance and low toxicity of these treatments have resulted in significantly higher adherence levels.

Furthermore, patients who, for whatever reason, are prescribed more complex medication regimens may benefit from simplifying their treatment with a guarantee of full virologic suppression.

Nanotechnology opens the possibility of formulating combinations of active ingredients as nanoparticles, which allow for long-acting parenteral treatment^{44,45}. According to the early results of some clinical trials currently under way, regimens comprising two drugs administered intramuscularly once a month or once every two months are not inferior to orally administered triple-therapy schedules. It remains to be established what kinds of patients may benefit from these regimens and to what extent adherence is likely to improve.

4. ICT, LKT and 2.0. strategies

Interventions based on digital technology are nowadays considered a useful adjunct to traditional interventions in the treatment of HIV patients. Among them, strategies like *eSalud* (based on the use of the internet), *mSalud* (based on mobile devices) or *telesalud* (based on ICTs) have demonstrated significant potential in the realm of adherence. Apart from recording and

Table 4. Goals of the pharmacy consultation services

Phase	Goals
Preliminary analysis	<ul style="list-style-type: none"> Finding out the level of understanding the patient has about their disease and their treatment in order to dispel any doubts and clarify beliefs. Understanding the patient's lifestyle and their daily routines and activities to be able to establish an individualized medication administration schedule. Reviewing any other medication the patient may be taking (including self-medicated drugs, alternative medicine, etc.) and monitoring potential drug-to-drug interactions. Analyzing the different factors that could influence adherence. Monitoring adherence to ART and to concomitant medication.
Education/Motivation	<ul style="list-style-type: none"> Conveying to the patient the knowledge they need to use their medication correctly, thereby optimizing their ART. Providing oral and written information on the treatment administered and on the way it should be administered, as a function of the patient's needs and specific habits. The basic information should include the drug's name, the dose to be administered, the frequency of administration, the purpose of the drug, any advice on how it should be administered and stored, any relevant interactions and the most significant or likely adverse events. Emphasizing the importance of adherence, motivating the patient to take the medication appropriately. Establishing the most effective strategy to enhance adherence both to ART and to the concomitant medication, with due consideration to each patient's individual characteristics.
Dispensation	<ul style="list-style-type: none"> Dispensation of the medication.
Planning of next appointment	<ul style="list-style-type: none"> Planning the patient's next appointment to the pharmacy services, coordinating it with the other appointments the patient is scheduled for.

ART: antiretroviral treatment.

Table 5. Summary of potential adherence-enhancing interventions by the multidisciplinary team

	Main causes of poor adherence	Potential interventions
Patient-related factors	<p>Non-acceptance. Rejection of diagnosis. Rejection of treatment (beliefs and attitudes).</p> <p>Forgetfulness and other barriers. Inadequate understanding of the disease and its treatment. Inadequate understanding of the risk/benefit balance.</p> <p>Dosing and adherence. Psychiatric comorbidity.</p> <p>Drug use and abuse.</p>	<p>Promoting a better understanding of the HCP/patient relationship, making it more effective. Negotiating and agreeing to a therapeutic regimen. Raising awareness about the need of undergoing treatment. Informing about the risks and benefits of treatment. Associating the administration of medication to activities of daily living. Developing techniques to boost compliance (alarms, telephones, etc.). Improving communication between HCP and patient. Providing information on the disease and its treatment, dosing rationale, risks of non-adherence. Oral and written information. Verifying proper understanding. Referring patients to psychological therapy if dysfunctions are detected, or to psychiatric services in the event of a psychiatric condition.</p>
Social, economic and educational factors	<p>Lack of social and/or family support. Low income. Low educational level.</p>	<p>Forging an Alliance with patient's family and friends. Understanding patient's social needs. Working with community-based organizations. Extensive education, clear and easy-to-understand explanations.</p>
Treatment-related factors	<p>Adverse events, number of daily doses. Intrusion into the patient's life. Lack of adaptation to the patient's needs and preferences.</p>	<p>Simplifying the therapeutic regimen. Individualizing the treatment. Comorbidities, preferences, interactions. Development of reaction mechanisms (eg. anticipation and management of adverse events).</p>
Healthcare team-related factors	<p>Lack of resources. Overcrowded and impersonal hospital environment. Lack of coordination between different support services. Inadequate educational interventions to improve adherence to ART. Lack of accessibility. Inadequate understanding of the nature of the HCP.</p>	<p>Accessibility and continuity of care. Multidisciplinary team. Providing sufficient and well-coordinated human and material resources. HCPs should be properly trained in the areas of ART and HIV patient care. Use of directly observed therapy (DOT) wherever required.</p>

measuring adherence, digital technology is generally believed to be capable of improving it. However, the evidence in this respect remains unclear. It is commonly considered that interventions based on *mSalud*, especially those using text messages or telephone calls, are the most effective. Some interventions based on videos, questionnaires or web applications have also proved useful⁴⁶⁻⁴⁸. Moreover, studies performed with specific populations have shown that users expect interventions to have a more social character, allowing interactions not only with healthcare professionals but also with peers⁴⁹. In this respect, some social media-based interventions seek to create groups and communities with a view to encouraging patients to maintain proper adherence. The social media can also help monitor adherence as many patients share personal information with one another (including HIV-related and treatment-related behavior). When analyzed in an aggregate manner, such information may provide valuable data, contributing to a better understanding and more accurate predictions with respect to medication adherence⁵⁰. Another possibility offered by the digital media is the implementation of online peer-to-peer programs (expert patient programs) whose ability to improve adherence has been demonstrated in some preliminary evaluations⁵¹⁻⁵³.

5. Strategies intended to improve adherence to PrEP

The efficacy of PrEP is heavily dependent on high rates of adherence¹. Clinical trials on the efficacy of PrEP in certain target populations, which have used different methods to measure adherence, have in some cases yielded suboptimal adherence scores, pointing to the need to develop strategies directed at increasing it⁵⁴.

The strength of evidence provided by these interventions could be called into question as only a handful of clinical trials have reported on their impact. Certain cognitive-behavioral interventions piloted in the past such as counselling and individualized follow-up showed themselves to exert a positive influence on adherence⁵⁵.

Qualitative studies have indicated that other strategies, such as integration of PrEP into a daily routine, the use of pillboxes, medication reminder apps, carrying the medication at all times and partner or peer support, are also somewhat effective. Depending on the specific adherence-related difficulties, one or more of the strategies above may be applied⁵⁶. Text

message-based interventions under the *mSalud* program, which enjoy wide user acceptance, have achieved high rates of effectivity, with reductions of up to 50% in missed doses⁵⁴.

When prescribing PrEP, it is vital to instruct patients about the importance of making informed decisions on the use of condoms, identifying individualized strategies to maximize adherence in that respect. In the case of chemsex users, some studies have shown that adherence could be boosted by taking into account sex-enhancing and recreational drug use patterns. PrEP-related recommendations should be made in an individualized way⁵⁴.

A group exhibiting a higher incidence of PrEP discontinuation is that of women, although adherent women mentioned that, apart from a personal motivation such as risk reduction and an interest in the results of research, they used adherence-enhancing strategies such as reminder apps and the support of their family members or the community⁵⁴.

Before deciding on the most appropriate strategy for a specific individual, it is essential to take into consideration the different types of behaviors observed as well as each individual subject's risk of acquiring an HIV infection. Interventions should be tailored to each individual patient and should address the different barriers that may exist.

IV. Prescription, dispensation and monitoring procedures

The time between diagnosis and the first appointment with the physician, where the patient is evaluated and their treatment is prescribed, must be short (ideally less than one week). Shortening this time improves patients' retention of the information received, accelerates the delivery of psychological support and provides fast access to truthful information. Patients' partners should also receive prompt attention and any supplementary studies such as blood tests, contact analysis, screening for sexually transmitted infections, etc. should be carefully planned. An agreement should be made with the patient regarding the format of future communications.

The next step is initiation of ART. Although on some occasions it could be started on day one, the guidelines recommend that ART should only be initiated once the patient is ready, which in most cases occurs after the

second appointment. In any event, initiation should not be deferred longer as this would increase the risk of spreading the disease. During the first two appointments, the physician should determine whether the patient may have problems with adherence and staying in treatment³³.

Medical and pharmacy appointments should be coordinated, and both professional teams should share information to avoid unnecessary visits to the hospital, i.e. promoting the idea of a "single clinical act".

Patient with poor adherence indicators should be identified by using active alert technology based on the information, prescription and dispensation systems in place. Such information should be shared across all the staff involved to establish individualized measures capable of improving the patient's adherence. Moreover, protocols of action must be prepared for such cases, and a person in charge of coordinating the measures to be adopted should be appointed. All relevant information must be incorporated into the patient's medical record^{33,57}.

The steps taken by the pharmacy department to improve adherence can be divided into three stages: initial assessment of the patient, therapeutic training and establishment of an individualized follow-up plan.

At the first appointment it is essential to establish a good working relationship with the patient as the latter is an essential piece to achieve the desired pharmacotherapeutic goals. The first interview should be used to garner useful information about factors that may favor or hinder such goals. Such factors may be of a socioeconomic, clinical or pharmacotherapeutic nature, or may be related to the healthcare system or the patient's degree of knowledge about their condition and the treatment to be administered.

The CMO (*capability, motivation, opportunity*) model for pharmaceutical care has recently been published to improve adherence in HIV patients^{36,58,59}.

Optimizing adherence necessarily requires careful planning of physical and virtual appointments as well as the implementation of the single clinical act and new communication technologies. Dispensation should not be governed by the number of tablets included in a package but by clinical, personal and healthcare system-related aspects (appointments, distance to

be traveled, etc.). In this respect, several studies recommend multi-month dispensing, taking into consideration factors like the stability of the condition, tolerance to treatment, ease of access to the healthcare facility, and time on ART, in order to make treatment more accessible, facilitate compliance and enhance the virologic response^{33,60}.

Finally, specialized pharmacotherapeutic monitoring makes it possible to determine whether the therapeutic goals have been achieved, evaluate the safety of and adherence to the treatment administered, detect potential drug-to-drug interactions, and rectify the treatment plan, if required.

Appropriate monitoring requires that all professionals work as a multidisciplinary team so that all the information obtained at the different appointments can be shared and discussed. It is also necessary to establish an optimal circuit for managing any adverse events resulting from the treatment, as well as potential instances of non-adherence, loss of follow-up, or the need to restart treatment. Patient feedback is a valuable source of information as it allows adaptation of the monitoring program to the patients' needs and, if required, reformulation of the pharmacotherapeutic goals. Analysis of patient-reported outcomes provides information about patients' symptoms, functional status, health-related quality of life, wellbeing and satisfaction with the care received.

Table 6 shows the recommended interventions for each member of the multidisciplinary team.

Figure 1 describes the follow-up algorithm recommended for the improvement of adherence in a multidisciplinary environment.

Funding

No funding.

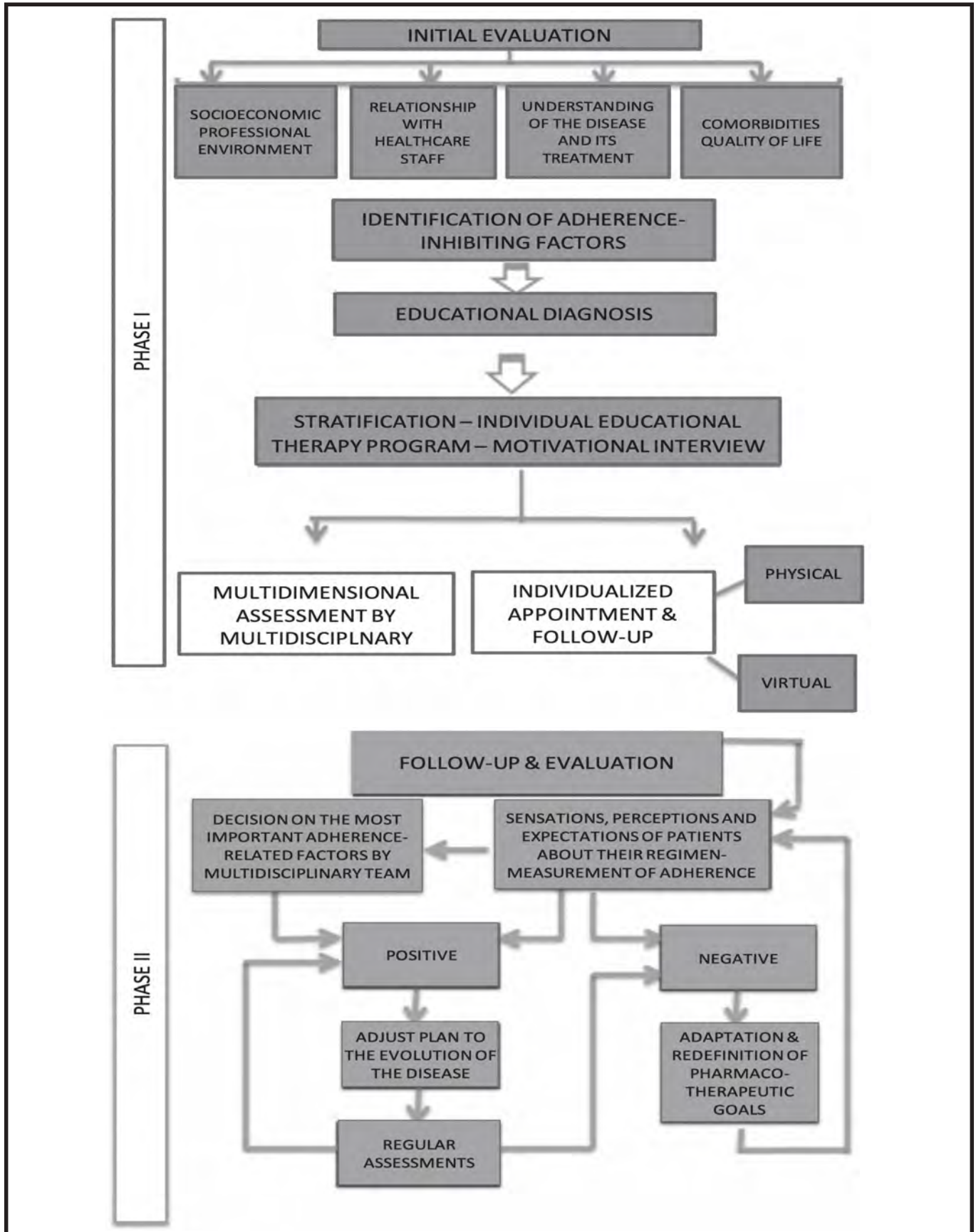
Conflict of interests

No conflict of interest.

Table 6. Recommended interventions for each member of the multidisciplinary team

Team member	Recommended interventions
Physician	Performance of evaluations to improve adherence not just to ART but also to all other drugs prescribed to the patient. (A-III)
Specialist pharmacist	Implementation of systematic evaluations of adherence to both ART and all other drugs prescribed. (A-II)
	Establishment of a trust-based relationship where patients can share their doubts, difficulties and concerns, with a view to promoting proper adherence. (A-II)
	Individualization of all interventions aimed at improving adherence on the basis of the barriers detected in each patient. (A-II)
	Use of new technologies so that patients can be monitored remotely wherever possible. (A-II)
Nursing staff	Adherence control requires multidisciplinary collaboration among the different healthcare professionals involved. (A-II)
	Performance of interventions aimed at informing, motivating, guiding and educating patients, helping them come to grips with their diagnosis and adapt to living with (undetectable levels of) HIV. (A-II)
	Patients with adherence problems should be provided with an individualized care model based on a multidisciplinary approach that contemplates different intervention strategies. (A-II)
Psychologist and/or psychiatrist	HIV units should foster collaboration across different territories and facilitate the flow of communication between the patient, the primary care team and community services such as support groups and patient organizations. (A-III)
	If an emotional problem or a mental disorder are detected in a patient, referral to a psychologist is recommended to prevent or address the potential problems regarding adherence to ART that could arise in such patients. (A-II)
	The clinical team (physicians, pharmacists, nursing staff, psychologists and psychiatrists) should make themselves as available as possible to patients to address any doubts or difficulties they may have in the course of their treatment. (A-III)
	Potential episodes of decompensation or emotional events that may hinder adherence should be investigated. (A-II)

Figure 1. Interdisciplinary algorithm for improving medication adherence.



Appendix I

The above authors participated in the study as representatives of the PNS-GESIDA-SEFH expert group in charge of the project. The group was made up of:

Piedad Arazo	Department of Infectious Diseases. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.
Rosa Badía	Department of Infectious Diseases. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
Jordi Blanch	Department of Psychiatry and Psychology. Hospital Clínic. Barcelona.
Marta Cobos	External Expert. Spanish AIDS Plan. Tragsatec.
Jorge Elizaga Corrales	Department of Internal Medicine. General Hospital. Segovia.
Gabriela Fagúndez	External Expert. Spanish AIDS Plan. Tragsatec.
Carlos Folguera	Department of Pharmacy. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.
Carmina R. Fumaz	Department of Infectious Diseases. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona.
Alicia Lázaro	Department of Pharmacy. University Hospital. Guadalajara.
Sonia Luque	Department of Pharmacy. Hospital del Mar. Barcelona.
Maite Martín	Department of Pharmacy. Hospital Clínic. Barcelona.
Emilio Monte	Department of Pharmacy. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.
María Luisa Navarro	Department of Pediatrics. HGU Gregorio Marañón. Madrid.
Enrique Ortega	Department of Infectious Diseases. Consorcio Hospital General. Valencia.
Carmen Rodríguez	Department of Pharmacy. H.G.U. Gregorio Marañón. Madrid.
Javier Sánchez-Rubio	Department of Pharmacy. Hospital Universitario de Getafe. Madrid.
Jesús Santos González	Department of Infectious Diseases, Microbiology and Preventive Medicine. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.
Jorge Valencia	Mobile health/social care unit; Underdirector General for Addictions. Madrid.

Bibliography

- Codina C, Knobel H, Miró JM, Carmona A, García B, Antela A, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 1999;23(4):215-29.
- Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2000;18(1):27-39.
- Knobel H, Escobar I, Polo R, Ortega L, Martín-Conde MT, Casado JL, et al. Recomendaciones de GESIDA/SEFH/PNS to improve adherence to antiviral treatment (2004). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):221-31.
- Recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (updated January 2008) [accessed 12/11/2019]. Available at: <http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/recomendacionesAdherenciaTrtoAntirretroviral062008.pdf>
- Recomendaciones de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (updated January 2019) [accessed 12/11/2019]. Available at: http://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTAR2019vFinalCONresaltasTablas_V8feb19.pdf
- Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. HIV treatment adherence - A shared burden for patients, health-care providers, and other stakeholders. *AIDS Rev*. 2019;21(1):28-39. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000037
- Allice F, Evarherhe O, Shina S, Beaubrun AC. Adherence to HIV treatment regimens: systematic literature review and meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:475-90. DOI: 10.2147/PPA.S192735. eCollection 2019.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild C, Fuldeore MJ, Ollendorf DA. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*. 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Corless IB, Hoyt AJ, Tyer-Viola L. 90-90-90-Plus: Maintaining adherence to antiretroviral therapies. *AIDS Patient Care STDS*. 2017;31(5):227-36. DOI: 10.1089/apc.2017.0009
- Abdulrahman SA, Ganasegeran K, Rampal L, Martins OF. Conceptual framework for investigating and influencing adherence behavior among HIV-positive populations: An applied social cognition model. *AIDS Rev*. 2019;21(3):23-7. DOI: 10.24875/AIDSRev.19000069
- Bock P, James A, Nikuze A, Peton N, Sabapathy K, Mills E. Baseline CD4 count and adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2016;73(5):514-21.
- Adelekan B, Andrew N, Nta I, Gomwalk A, Ndemi N, Mensah C. Social barriers in accessing care by clients who returned to HIV care after transient loss to follow-up. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):17. DOI: 10.1186/s12981-019-0231-5
- Carpenter BS, Hanass-Hancock J. Looking at antiretroviral adherence through a disability lens: a cross-sectional analysis of the intersection of disability, adherence, and health status. *Disabil Rehabil*. 2020 Mar; 42(6):806-13. DOI: 10.1080/09638288.2018.1510048
- Poku RA, Owusu AY, Mullen PD, Markham C, McCurdy SA. Antiretroviral therapy maintenance among HIV-positive women in Ghana: the influence of poverty. *AIDS Care*. 2019 Aug 12:1-6. DOI: 10.1080/09540121.2019.1653434
- Kanters S, Park J, Chan K, Socias ME, Ford N, Forrest JI. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet HIV*. 2017;4(1):e31-40. DOI: 10.1016/S2352-3018(16)30206-5
- Brittain K, Asafu-Agyei NA, Hoare J, Bekker LG, Rabie H, Nuttall J, et al. Association of adolescent- and caregiver-reported antiretroviral therapy adherence with HIV viral load among perinatally-infected South African adolescents. *AIDS Behav*. 2018;22(3):909-1.
- Ibarra O, Morillo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Grupo de adherencia terapéutica ADHEFAR de la SEFH. Badalona: Euromedice Vivaactis; 2017.
- Tuldra A, Fumaz CR, Ferrer MJ, Bayés R, Arnó A, Balagué M. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to

- improve long-term adherence to highly antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25(3):221-8.
20. Duran S, Solas C, Spire B, Carrieri MP, Fuzibet JG, Costagliola D. Do HIV-infected injecting drugs users over-report adherence to highly active antiretroviral therapy? A comparison between patient's self-reports and serum protease inhibitors concentrations in the French Manif 2000 cohort study. *AIDS Behav*. 2018;22(3):909-17. DOI: 10.1007/s10461-017-2004-2
21. Alcoba M, Cuevas MJ, Pérez-Simón MR, Mostaza JL, Ortega L, Ortiz de Urbina J, *et al*; HAART Adherence Working Group for the Province of Leon, Spain. Assessment of adherence to triple antiretroviral treatment including indinavir: role of the determination of plasma levels of indinavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;33(2):253-8.
22. Pérez-Simón MR, Cuevas MJ, Ortega L, Carro JA, Mostaza JL, Martín V. Valoración de la adherencia al tratamiento antirretroviral: papel de la determinación de la concentración plasmática de los fármacos no análogos de nucleósidos. *Med Clin (Barc)*. 2003;120(18):701-3.
23. Quirós-Roldán E, Torti C, Lapadula G, Ladisa N, Micheli V, Patroni A. Adherence and plasma drug concentrations are predictors of confirmed virologic response after 24-week salvage highly active antiretroviral therapy. *AIDS Patient CARE STDS*. 2007;21(2):92-9.
24. Duong M, Piroth L, Peytavin G, Forte F, Kohli E, Grappin M. Value of patient self-report and plasma human immunodeficiency virus protease inhibitor level as markers of adherence to antiretroviral therapy: relationship to virologic response. *Clin Infect Dis*. 2001;33(3):386-92.
25. Fernández X, Luque S, González E. Fracaso virológico de distintos tipos de tratamiento antirretroviral en una cohorte de pacientes con muy baja adherencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):91-2.
26. Castillo-Mancilla JR, Haberler JE. Adherence measurements in HIV: New advancements in pharmacologic methods and real-time monitoring. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2018;15(1):49-59. DOI: 10.1007/s11904-018-0377-0
27. Castillo-Mancilla JR, Brown TT, Erlandson KM. Suboptimal adherence to combination antiretroviral therapy is associated with higher levels of inflammation despite HIV suppression. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1661-7.
28. Cheng Y, Nickman NA, Jamjian C, Stevens V, Zhang Y, Sauer B. Predicting poor adherence to antiretroviral therapy among treatment-naïve veterans infected with human immunodeficiency virus. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2):e9495. DOI: 10.1097/MD.00000000000009495
29. Vitalis D. Predicting adherence to antiretroviral therapy among pregnant women in Guyana: Utility of the Health Belief Model. *Int J STD AIDS*. 2017;28(8):756-65. DOI: 10.1177/0956462416665989
30. Harris RA, Haberler JE, Musinguzi N, Chang KM, Schechter CB, Doubeni CA. Predicting short-term interruptions of antiretroviral therapy from summary adherence data: Development and test of a probability model. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194713. DOI: 10.1371/journal.pone.0194713. eCollection 2018.
31. Hernández I, Zhang Y. Using predictive analytics and big data to optimize pharmaceutical outcomes. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(18):1494-500. DOI: 10.2146/ajhp161011
32. Knobel H, Guelar A, Calzado S. Development of a risk score-based on patient's individual factors for predicting non-adherence to antiretroviral therapy. Abstract: TUPED1206, 9TH IAS Conference on HIV Science. 23-26 July 2017. Paris, France.
33. Panel de expertos de GeSIDA y Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. Updated february 2020 [webpage] [accessed 12/11/2019]. Available at: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/antirretroviral-vigentes/>
34. Greene M, Justice AC, Lampiris HW, Valcour VI. Management of human immunodeficiency virus infection in advanced age. *JAMA*. 2013;309(13):1397-405. DOI: 10.1001/jama.2013.2963
35. Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al paciente externo de la SEFH [webpage] [accessed 01/11/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php>
36. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MA, Robustillo Cortés MA. A new pharmaceutical care concept: more capable, motivated and timely. *Hosp Pharm*. 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
37. Ryan KL, Jakeman B, Conklin J, Pineda LJ, Deming P, Mercier RC. Treatment of patients with HIV or hepatitis C by pharmacist clinicians in a patient-centered medical home. *Am J Health Syst Pharm*. 2019;76(11):821-8. DOI: 10.1093/ajhp/zxz059
38. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MLA, Martín Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, *et al*. Effect of a structured pharmaceutical care intervention versus usual care on cardiovascular risk in HIV patients on antiretroviral therapy: INFAMERICA study. *Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
39. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, DeMiguel-Cascón M, *et al*. Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
40. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins MT, Long RD, Shipman CJ. ASHP statement on telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(9):e236-41. DOI: 10.2146/ajhp170039
41. Quintana Y, González Martorell EA, Fahy D, Safran C. A systematic review on promoting adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected patients using mobile phone technology. *Appl Clin Inform*. 2018;09(02):450-66. DOI: 10.1055/s-0038-1660516
42. Pisano González M, González Pisano A. La modificación de los hábitos y la adherencia terapéutica, clave para el control de la enfermedad crónica. *Enferm Clin*. 2014;24(1):59-66. DOI: 10.1016/j.enfcli.2013.10.006
43. Dibb B. Assessing stigma, disclosure regret and posttraumatic growth in people living with HIV. *AIDS Behav*. 2018;22(12):3916-23. DOI: 10.1007/s10461-018-2230-2
44. Dionne B. Key principles of antiretroviral pharmacology. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):787-805. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.006
45. Gendelman HE, McMillan J, Bade AN, Edagwa B, Kevadiya BD. The promise of long-acting antiretroviral therapies: From need to manufacture. *Trends Microbiol*. 2019;27(7):593-606. DOI: 10.1016/j.tim.2019.02.009
46. Cao B, Gupta S, Wang J, Hightow-Weidman LB, Muessig KE, Tang W. Social media interventions to promote HIV testing, linkage, adherence, and retention: Systematic review and meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2017;19(11):e394. DOI: 10.2196/jmir.7997
47. Vieira IC, Gimenez MT, de Oliveira H. Information and communication technologies for adherence to antiretroviral treatment in adults with HIV/AIDS. *Int J Med Inform*. 2016;92:54-61. DOI: 10.1016/j.ijmedinf.2016.04.013
48. Jongbloed K, Parmar S, van der Kop M, Spittal PM, Lester RT. Recent evidence for emerging digital technologies to support global HIV engagement in care. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12(4):451-61. DOI: 10.1007/s11904-015-0291-7
49. Amico KR. Evidence for technology interventions to promote ART adherence in adult populations: A review of the literature 2012-2015. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2015;12:441-50. DOI: 10.1007/s11904-015-0286-4
50. Bychkov D, Young S. Social media as a tool to monitor adherence to HIV antiretroviral therapy. *J Clin Transl Res*. 2018;3(Suppl 3):407-10.
51. Simoni J, Huh D, Frick PA, Pearson CR, Andrasik MP, Dunbar PJ, *et al*. Peer support and pager messaging to promote antiretroviral modifying therapy in Seattle: a randomized controlled trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52(4):465-73.
52. Horvath KJ, Oakes JM, Rosser S, Danilenko G, Vezina H, Amico KR, *et al*. Feasibility, acceptability and preliminary efficacy of an online peer-to-peer social support ART adherence intervention. *AIDS Behav*. 2013;17(6):2031-44. DOI: 10.1007/s10461-013-0469-1
53. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+. *Revista Multidisciplinar del Sida*. 2015;1(6):40-52.
54. Plan Nacional Sobre el Sida-Grupo de Expertos PREP. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Profilaxis Preeposición al VIH en España. Enero 2018 [webpage] [accessed 01/11/2020]. Available at: https://www.msbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PROFILAXIS_PREEPOSICION_VIH.pdf
55. Haberler J. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016;11(1):10-7. DOI: 10.1097/COH.0000000000000220
56. Mayer KH, Safren SA, Elsesser SA, Psaros C, Tinsley JP, Marzinke M, *et al*. Optimizing pre-exposure antiretroviral prophylaxis adherence in men who have sex with men: Results of a pilot randomized controlled trial of "Life-Steps for PrEP". *AIDS Behav*. 2017;21(5):1350-60. DOI: 10.1007/s10461-016-1606-4
57. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, *et al*. Patient-reported barriers to adherence to antiretroviral therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002183. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002183. eCollection 2016 Nov.
58. Calleja MA, Morillo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. *Barcelona: Euromedice Vivacis*; 2016.
59. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):40-9.
60. Mutasa-Apollo T, Ford N, Wiens M, Socias ME, Negussie E, Wu P, *et al*. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up on antiretroviral treatment outcomes: a systematic literature review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(Suppl 4):2164. DOI: 10.7448/IAS.20.5.21647



DOCUMENTO DE CONSENSO

Artículo bilingüe inglés/español

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo

Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development

Ramón Morillo-Verdugo^{1,2}, Luis Margusino-Framiñán^{2,3}, Emilio Monte-Boquet^{2,4}, Alberto Morell-Baladrón^{2,5}, Dolores Barreda-Hernández^{6,7}, Xosé Manuel Rey-Piñeiro^{2,8}, Eva Negro-Vega^{9,10}, Olga Delgado-Sánchez^{11,12}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. España. ²Grupo de Trabajo Proyecto MAPEX: Marco Estratégico en Telefarmacia, Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. España. ⁷Grupo de Trabajo Ethos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁸Asesoría Jurídica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Getafe (Madrid). España. ¹⁰Delegada Autonómica de Madrid en la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ¹¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca. España. ¹²Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Autor para correspondencia

Luis Margusino Framiñán
Servicio de Farmacia, 1ª planta
Complejo Hospitalario Universitario A Coruña
c/ As Xubias, 84
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:
luis.margusino.framinan@sergas.es

Recibido el 30 de mayo de 2020;
aceptado el 6 de junio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11515

Cómo citar este trabajo

- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, et al.
- Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo.
- Farm Hosp. 2020;44(4):174-81.

Resumen

En la práctica asistencial de los farmacéuticos de hospital resulta imprescindible la utilización de las tecnologías de la información y comunicación en el ámbito de la *Telefarmacia*. Por lo tanto, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria considera oportuno definir el término y condiciones de *Telefarmacia* y comunicar su posicionamiento institucional a través de este documento de posicionamiento: "*La Telefarmacia es la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación*". La *Telefarmacia* incluye como principales actividades: validación terapéutica, documentación clínica, consulta de atención farmacéutica, monitorización terapéutica, seguimiento de la adherencia, formación/información sobre medicamentos, coordinación con profesionales sanitarios

PALABRAS CLAVE

Telefarmacia; Telemedicina; Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria; Tecnologías de la información en salud; Farmacéutico clínico; Atención centrada en el paciente; Acceso a la atención sanitaria.

KEYWORDS

Telepharmacy; Telemedicine; Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Health information technologies; Clinical pharmacist; Patient-centered care; Access to healthcare.

Abstract

The use of information and communication technologies have nowadays become part and parcel of hospital pharmacy practice. Against this background, it is hardly surprising that *Telepharmacy* has sparked the interest of a large number of stakeholders. In this respect, the Spanish Society of Hospital Pharmacy has developed a definition of the concept and outlined the conditions under which *Telepharmacy* should operate. It has also shared its institutional stance on the subject through a position statement that states that *Telepharmacy is the provision of pharmaceutical care at a distance through information and communication technologies*. *Telepharmacy* practice includes activities such as therapeutic validation, drafting of clinical documents, provision of pharmaceutical



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.

y evaluación de resultados en salud. Los procedimientos asistenciales en el ámbito de la *Telefarmacia* deben regirse por un Procedimiento Normalizado de Trabajo, con documentación en la historia clínica y sin discriminación de acceso a pacientes candidatos. Se consideran cuatro procedimientos principales de *Telefarmacia*: seguimiento farmacoterapéutico; información y/o formación a pacientes y cuidadores; coordinación con el equipo multidisciplinar a nivel intra y extrahospitalario; dispensación y entrega informada de medicamentos a distancia. La implantación de la *Telefarmacia* requiere adecuación de medios humanos (formación, capacitación) y tecnológicos (validación, interoperatividad, confidencialidad). Asimismo, debe dar cumplimiento a la legalidad y normativa vigente, tanto a nivel autonómico como estatal. Los procedimientos de *Telefarmacia* deben también ajustarse a las consideraciones éticas y los códigos deontológicos pertinentes. Debe fomentarse la evaluación de la *Telefarmacia* a través del uso de indicadores y de la investigación de su repercusión sobre los resultados en salud. Por tanto, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria considera que la *Telefarmacia* es una herramienta complementaria y necesaria para la provisión de una Atención Farmacéutica Especializada con el objetivo final de mejorar los resultados en salud y maximizar la seguridad y satisfacción de los pacientes.

Antecedentes

La práctica asistencial de los farmacéuticos de hospital españoles ha evolucionado extraordinariamente durante las últimas décadas y no se concibe actualmente sin la utilización de las tecnologías de la información y comunicación (TIC), en el entorno de la Telemedicina¹, tanto en el ámbito de la gestión farmacoterapéutica como en el de la Atención Farmacéutica (AF). Además, durante los últimos años ha cambiado el perfil de los pacientes, cada vez más proactivos, informados, empoderados y demandantes de un mayor acceso a la información sobre su salud y a los servicios sanitarios en un entorno de transformación digital de la sanidad².

En concordancia con otras asociaciones farmacéuticas internacionales³⁻⁵, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en el año 2008 y bajo el lema "Hacia el futuro, con seguridad", diseñó la *Iniciativa 2020*⁶, un marco con seis líneas estratégicas y 28 objetivos clave que permitieran avanzar en la mejora de la práctica farmacéutica hospitalaria y de los sistemas de salud. La primera línea estratégica, "Desarrollo organizativo", tenía como objetivo "incorporar las nuevas tecnologías para que permitan mejorar la organización y calidad del Servicio de Farmacia, así como la seguridad y cuidado integral en el proceso farmacoterapéutico del paciente". Con similar orientación, se creó el Grupo de Trabajo Tecno de la SEFH, cuyo objetivo es la selección y evaluación de las tecnologías en el ámbito de la utilización de los medicamentos y la valoración de su contribución a la mejora de la salud individual y colectiva⁷. Más recientemente se constituyó el Grupo de Trabajo Fhusion de la SEFH, con el que se pretende, fundamentalmente, impulsar la transformación de la farmacia hospitalaria a través de la innovación digital y la formación en competencias digitales⁸. Paralelamente a estas iniciativas, el Proyecto MAPEX de la SEFH desarrolla el "Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo"⁹, uno de cuyos ejes principales es la "implementación de las nuevas tecnologías en el modelo asistencial". De esa iniciativa ha surgido el nuevo modelo de AF, Capacidad, Motivación y Oportunidad, "Modelo CMO"¹⁰, cuyos tres pilares fundamentales son la estratificación de pacientes, la entrevista motivacional y el trabajo por objetivos farmacoterapéuticos y el contacto permanente con los pacientes a través de las nuevas tecnologías.

En otro orden, las Administraciones europea, central y autonómica se han ido posicionando durante estos años en el apoyo al uso de la Telemedicina como herramienta de mejora de la calidad asistencial. Así, el Proyecto *Momentum*¹¹ tiene como objetivo la elaboración de una guía para la implementación de proyectos de telemedicina en Europa. El *Plan de Calidad*¹² del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España aboga por incorporar la Telemedicina en la práctica de los especialistas de área para facilitar el acceso a dispositivos de diagnóstico y tratamiento a distancia evitando desplazamientos.

Considerando todo lo anteriormente indicado, se ha ido desarrollando, principalmente a lo largo de esta última década, un modelo complementario de práctica asistencial farmacéutica en el entorno de la telemedicina, *Telefarmacia*, que ya se está utilizando en varios ámbitos asistenciales en todo el mundo y cuya evaluación se ha llevado a cabo en numerosos estudios de investigación, tanto desde el punto de vista de resultados en

care, therapeutic follow-up, adherence monitoring, drug education and information, coordination between healthcare providers and evaluation of health outcomes. The clinical tasks performed as part of *Telepharmacy* practice must adhere to a standardized procedure and revolve around the patient's clinical record. Access to *Telepharmacy* must be provided without discrimination. The service comprises four main activities: pharmacotherapeutic follow-up; patient and caregiver-directed education and information-dissemination; coordination with healthcare providers from the same or different hospitals; and remote informed home drug delivery. Implementation of *Telepharmacy* requires an adjustment of human (training and capacity-building) and technological resources (validation, interoperability, confidentiality). It must also comply with the laws and regulations in force both at a regional and a national level. *Telepharmacy* procedures must also be adapted to the relevant ethical standards and codes of good practice. Appropriate indicators must be used to evaluate the performance of *Telepharmacy* and its impact on health outcomes. According to Spanish Society of Hospital Pharmacy *Telepharmacy* is a necessary complementary tool to provide specialized pharmaceutical care and thereby improve health outcomes and maximize patient safety and satisfaction.

salud, como de calidad percibida por los pacientes y de eficiencia asistencial¹³⁻¹⁶. Recientemente la SEFH ha realizado la declaración institucional con el documento sobre "Posicionamiento sobre *Telefarmacia*"¹⁷.

El objetivo de este artículo es comunicar la definición del concepto de *Telefarmacia* y el Posicionamiento de la SEFH, de forma que pueda servir de guía de referencia para su desarrollo en los servicios de farmacia hospitalaria (SFH).

Definición de Telefarmacia

El término *Telefarmacia* es ampliamente utilizado en el ámbito nacional e internacional, orientado a diferentes objetivos, aplicaciones y metodología. Asimismo, distintas asociaciones profesionales de farmacéuticos, tanto del ámbito hospitalario como extrahospitalario, se han posicionado con respecto a su definición³⁻⁵, si bien se constata una gran variabilidad en la misma. En este contexto, la SEFH propone la siguiente definición¹⁷:

"La *Telefarmacia* es la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación".

Considerando la definición propuesta, la *Telefarmacia* abarca como principales actividades llevadas a cabo en los SFH, las siguientes: validación terapéutica, documentación clínica, consulta de AF, monitorización terapéutica de los pacientes, seguimiento de la adherencia, formación e información sobre medicamentos, coordinación con profesionales sanitarios a nivel intra y extrahospitalario y evaluación de resultados en salud. La *Telefarmacia*, como la AF a los pacientes, puede ir o no acompañada de la dispensación y entrega informada de tratamientos, ya sean medicamentos, nutrición, otras terapias o medicamentos en investigación.

Procedimientos en Telefarmacia

Para el desarrollo de las actividades de *Telefarmacia* se considera imprescindible que su realización se haga de acuerdo con un Procedimiento Normalizado de Trabajo (PNT) que, además, se encuentre integrado en la cartera del SFH. El mismo deberá contar con la correspondiente aprobación de la Dirección del centro hospitalario y/o del responsable de la Consejería Autonómica de Salud, y cumplirá con los estándares de calidad de las diferentes normas establecidas al efecto. Igualmente, se considera imprescindible para la correcta implantación asistencial de la *Telefarmacia* la creación de un equipo multidisciplinar para su coordinación y desarrollo, con definición de funciones y responsabilidades y una comunicación permanente en todos los ámbitos asistenciales.

La inclusión de pacientes candidatos en un programa de *Telefarmacia* debe tener en cuenta las consideraciones éticas y, por tanto, estar basada en el concepto de equidad. Por ello, no debe restringirse por patologías ni medicamentos, sino según las necesidades individuales del paciente, desde el punto de vista clínico, farmacoterapéutico y de situación personal y social (autonomía, capacidad tecnológica, riesgo de exclusión social, brecha tecnológica, brecha socioeconómica, dependencia familiar o profesional, preferencia del paciente). En este sentido, pueden tomarse como

referencia para la toma de decisiones los "Modelos de Estratificación y Atención Farmacéutica" de la SEFH¹⁸.

La historia clínica informatizada deberá ser el sistema de información básico para la provisión de actividades mediante la *Telefarmacia*, tanto para la valoración del paciente como para la documentación administrativa y clínica de las actuaciones, recomendaciones e indicaciones del farmacéutico de hospital (FH).

Las evidencias disponibles en la actualidad muestran que, a nivel de AF, la *Telefarmacia* incluye principalmente los siguientes ámbitos de aplicación: seguimiento farmacoterapéutico, información y formación a pacientes y cuidadores, coordinación asistencial con el equipo multidisciplinar y dispensación y entrega informada¹⁷.

Seguimiento farmacoterapéutico

Se considera que la *Telefarmacia* permite realizar una valoración clínico-terapéutica no presencial por parte del FH. De esa manera se contribuye al objetivo fundamental del seguimiento farmacoterapéutico de garantizar la consecución de los objetivos farmacoterapéuticos establecidos para cada tipo de paciente. Por tanto, como norma general, la validación terapéutica presencial o telemática, tanto en pacientes ingresados como en externos atendidos en consultas, deberá incluir las mismas actividades de AF. Es recomendable que el seguimiento farmacoterapéutico se realice de forma programada, planificada y consensuada entre el FH, el resto del equipo multidisciplinar y el propio paciente y/o cuidador.

Es necesario, además, poner en conocimiento del paciente todas las vías de contacto posibles, para que éste pueda comunicarse de forma efectiva con el FH, que permita una comunicación bidireccional, de manera que puedan tomarse decisiones conjuntas en tiempo real o tiempo útil, ante cualquier incidencia o necesidad que el paciente pueda mostrar, dentro del acto de teleconsulta.

El FH, como profesional integrado en el equipo asistencial que atiende al paciente, deberá desarrollar, como mínimo, las siguientes actividades de liderazgo y gestión de la consulta de *Telefarmacia* (Figura 1):

- Garantizar la adecuación de los tratamientos prescritos.
- Asegurar la comprensión del tratamiento, indagando sobre conocimientos, creencias y actitudes en relación con la farmacoterapia prescrita.
- Revisar los perfiles de tratamiento y velar por el cumplimiento de los objetivos farmacoterapéuticos establecidos para cada paciente.

- Establecer criterios e indicadores de uso inadecuado, abuso o falta de adherencia a toda la farmacoterapia prescrita.
- Comunicar al médico responsable del paciente las situaciones detectadas derivadas de un mal cumplimiento de objetivos en relación con la farmacoterapia, tratando de buscar la solución por medio de estrategias conjuntas.
- Estratificar o reestratificar al paciente atendido por vía telemática, en base a los modelos de AF disponibles, de acuerdo con sus sistemáticas y variables correspondientes.

De acuerdo con las evidencias disponibles se recomienda que la entrevista se realice de una forma programada y planificada entre el FH y el propio paciente y/o cuidador en quien delegue, y tendrá la orientación y fases propias de la entrevista motivacional¹⁹.

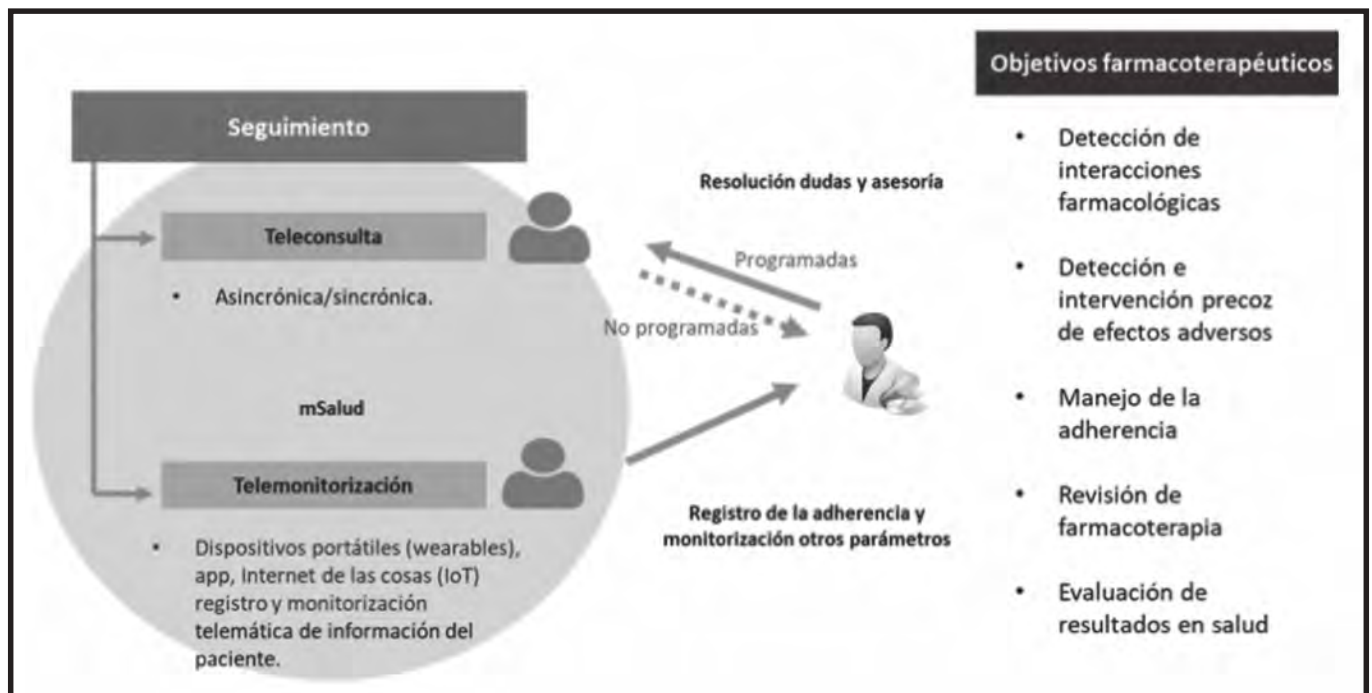
En cada entrevista telemática se proporcionará toda la información necesaria al paciente acerca del tratamiento dispensado, incluyendo, al menos: indicación, dosis, régimen posológico y duración del tratamiento, forma de administración, reacciones adversas y posibles recomendaciones para evitar su aparición, interacciones farmacológicas, objetivos farmacoterapéuticos a alcanzar a corto y medio-largo plazo de acuerdo a las circunstancias clínicas del paciente, adherencia terapéutica y los denominados "datos reportados por los pacientes" (*Patient Reported Outcomes [PRO]*), utilizándose los cuestionarios o herramientas adecuadas a cada situación clínica.

Se recomienda que la entrevista telemática sea adecuada al nivel de complejidad y objetivos farmacoterapéuticos establecidos para cada paciente. Para facilitar el proceso de planificación, se deberá identificar el nivel de estratificación del paciente de acuerdo con los "Modelos de estratificación y AF" de la SEFH¹⁸.

a) Teleconsultas programadas

La programación de este tipo de teleconsultas debe seguir el mismo circuito que las consultas presenciales, mediante cita previa en la agenda de consultas externas del SFH con la prestación correspondiente. Se debe informar al paciente que la cita previa de la teleconsulta requiere el mismo cumplimiento que una consulta presencial. La dinámica de realización de la entrevista clínica durante una teleconsulta debe ser la misma que en consulta presencial y deberá quedar documentada tanto en la historia clínica informatizada como en el registro diario de actividad de citación hospitalaria. En cada teleconsulta, una vez confirmada la situación idónea desde el punto de

Figura 1. Propuesta de actividades de seguimiento farmacoterapéutico mediante *Telefarmacia*¹⁸.



vista del seguimiento farmacoterapéutico, se dará validez a la continuidad en el programa de *Telefarmacia* y se coordinará la siguiente entrega informada del tratamiento, en caso necesario. Se recomienda la dinámica de teleconsultas programadas, consultas presenciales y dispensación de tratamientos incluida en la figura 2, ajustándose al PNT establecido en el propio centro.

b) Teleconsultas no programadas

Se considera que la comunicación entre el FH y el paciente por teleconsulta pueda ser sincrónica (llamada, videollamada) o asincrónica (correo electrónico, web). Las herramientas de telemonitorización que podrán ser utilizadas comprenderán opciones como dispositivos portátiles (wearables) o aplicaciones móviles (apps), permitiendo establecer un registro y monitorización telemática de información proporcionada por el paciente.

Información y formación a pacientes y cuidadores

La *Telefarmacia* es una herramienta que posibilita la formación y la transmisión de información rigurosa, veraz y actualizada a los pacientes. Esta vía de comunicación permitirá una mayor difusión y expansión de la información y el conocimiento. Además, facilitará el desarrollo del *e-learning* (formación mediante canales electrónicos), ofreciendo una formación integral y a distancia, lo que supondrá una oportunidad para optimizar el tiempo y las actuaciones sanitarias.

Se estima que la *Telefarmacia* crea espacios de comunicación, discusión y análisis en salud, permitiendo mejorar la comunicación con los pacientes o conocer mejor sus necesidades en relación con su salud y tratamientos. Adicionalmente permite medir resultados en salud en tiempo real a través de la incorporación en las soluciones tecnológicas de las herramientas para conocer los datos reportados por pacientes respecto a su salud. Ello permite rediseñar las estrategias de seguimiento y monitorización de manera individualizada (Figura 3).

Coordinación asistencial con el equipo multidisciplinar

Se considera que la *Telefarmacia* es una herramienta eficiente y segura para la coordinación del FH con el resto del equipo multidisciplinar que atiende a los pacientes en cualquier ámbito asistencial (Figura 3).

El sistema de comunicación de la información debe estar integrado en los sistemas de información de los centros sanitarios y los procedimientos y actividades consensuados entre los diferentes equipos.

En cada intervención, episodio clínico o consulta de AF, presencial o no, se registrará la información relevante del paciente en la historia clínica informatizada para facilitar la evaluación multidisciplinar de los planes de seguimiento y estrategias terapéuticas a llevar a cabo en los diferentes entornos asistenciales.

Dispensación y entrega informada

Se considera que la incorporación de la *Telefarmacia* permite una dispensación y entrega informada a distancia de la medicación de forma segura. Para ello, deberá realizarse una planificación y organización del circuito, de acuerdo con las posibilidades, estructuras y medios materiales del centro. Para facilitar la coordinación y la optimización de los procedimientos de trabajo en *Telefarmacia*, se potenciará el acto único asistencial coincidente de visitas presenciales al SFH con otras citas médicas hospitalarias. Asimismo, se deberá potenciar el establecimiento de la cita previa y agendas de consultas y prestaciones no presenciales del SFH.

Se deberá establecer el procedimiento para la validación previa de la entrega de medicamentos a domicilio. Se considera obligatorio que, junto con el envío de la medicación, se realice la consulta telemática o teleconsulta por parte del FH, con los objetivos establecidos para el seguimiento farmacoterapéutico individualizado para cada paciente y con registro en la historia clínica. En esta línea, se deberá garantizar la confidencialidad, consentimiento, seguridad y trazabilidad de todo el procedimiento de envío, custodia, conservación, entrega y recepción.

Los medicamentos se dispensarán preferiblemente en su envase original y garantizando su trazabilidad. Adicionalmente, con la intención de potenciar el acto único asistencial y/o ajustar al máximo la dispensación, maximizando la eficiencia, podrá dispensarse medicación en formato reenvasado o blíster-etiquetado, siempre siguiendo las recomendaciones vigentes y con la correcta identificación de dosis, lote y caducidad.

Medios

Un aspecto clave a la hora de implementar programas de *Telefarmacia* es que se disponga de los medios adecuados, tanto humanos como materiales. Las Administraciones deben proveer dichos medios y garantizar su cumplimiento.

Figura 2. Propuesta de dinámica de seguimiento en consultas de Atención Farmacéutica que incluya Telefarmacia¹⁸.

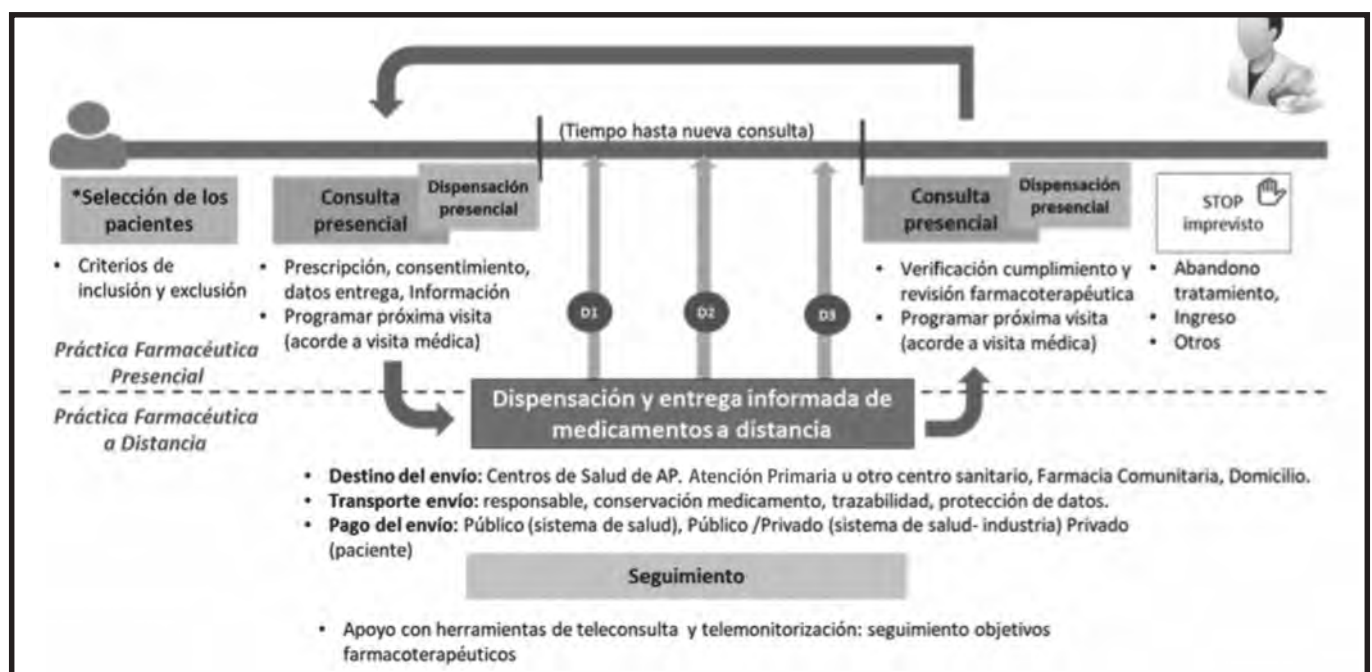
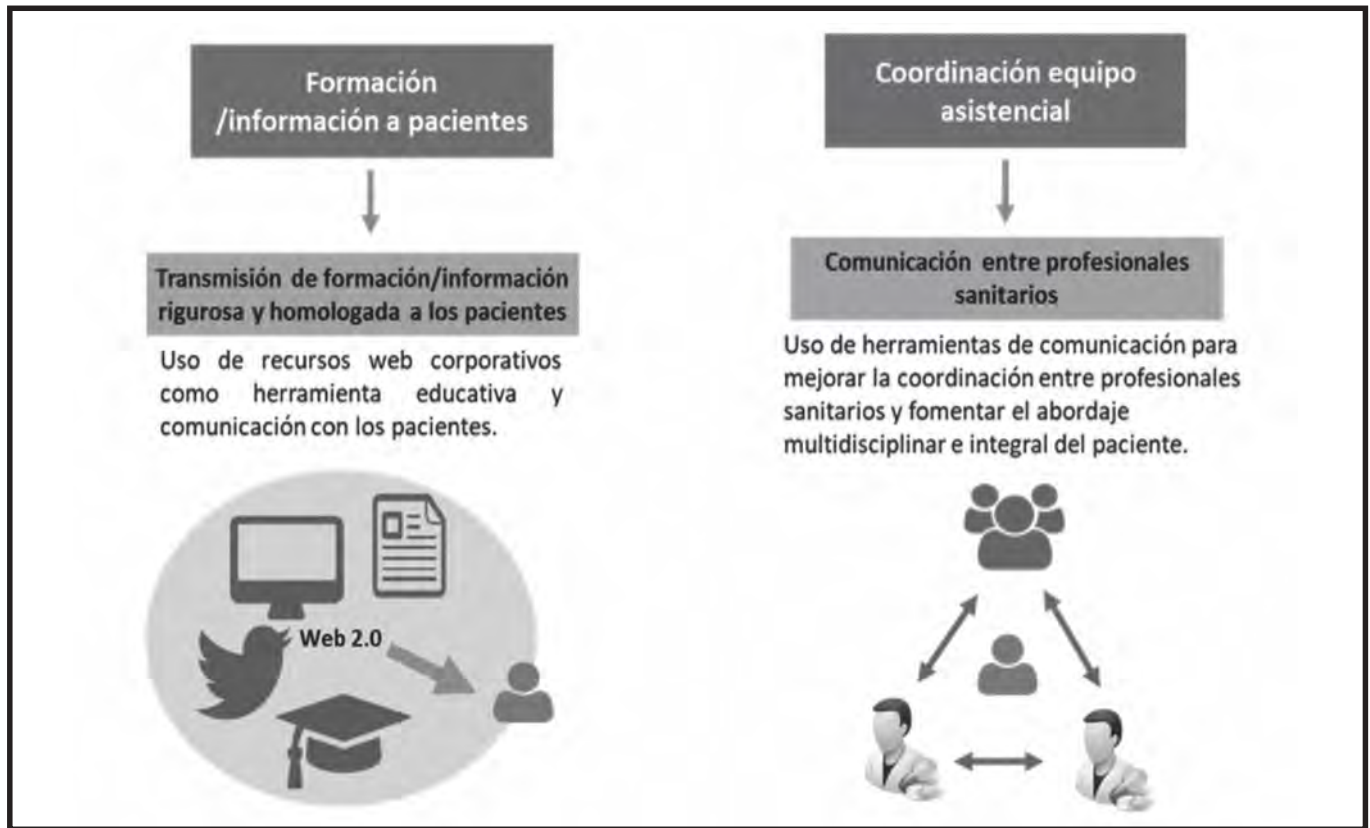


Figura 3. Actividades de formación/información a pacientes y coordinación con el equipo asistencial en Telefarmacia¹⁸.



Medios humanos

Todos los profesionales involucrados en los procedimientos de *Telefarmacia* (farmacéuticos, médicos, enfermeras, auxiliares, técnicos de farmacia u otros) como los pacientes a los que se vaya a ofrecer estos servicios, deben recibir formación sobre el uso adecuado de estas herramientas para garantizar el buen uso de las mismas y con un nivel de calidad adecuado. Por ello, se considera necesario establecer un plan de formación que incluya aspectos de capacitación tecnológica, prestación de servicios, procedimientos, estándares de calidad y seguridad y estrategias de comunicación⁵.

Los profesionales involucrados deberán adquirir también la capacidad de formar correctamente a los pacientes en el uso de estas intervenciones. Las primeras formaciones deberán realizarse en la consulta del SFH, pero también pueden establecerse otro tipo de sesiones formativas con los pacientes, tanto de manera presencial (consulta, talleres, foros) como a distancia (web 2.0) para dar a conocer o reforzar la formación de estas iniciativas. Los pacientes expertos pueden ser un apoyo en la formación de otros pacientes, así como actividades realizadas con las asociaciones de pacientes.

Asimismo, se considera necesario establecer un servicio de atención que preste soporte técnico a los usuarios como apoyo para la formación, resolución de dudas, mantenimiento funcional de las tecnologías desarrolladas y buen uso de los servicios. Todos los acuerdos que se establezcan con proveedores de servicios de *Telefarmacia* se deberán adherir a las políticas, procedimientos y estándares de trabajo pertinentes. Por otra parte, una vez establecido un programa de *Telefarmacia*, resulta crítico que pueda ser desarrollado adecuadamente y mantenido en el tiempo. Por ello se considera necesario establecer un plan de capacidad para definir y garantizar que los servicios puedan manejar la demanda estipulada de una manera eficiente y que mantengan un nivel adecuado de calidad y seguridad del trabajo. Además, también se deberá establecer un programa de evaluación de riesgos con un plan de contingencia para cualquier problema que pueda producirse durante el desarrollo del servicio.

Medios materiales. Tecnología

Los requisitos materiales, especialmente los tecnológicos, constituyen otro de los aspectos clave a considerar a la hora de implantar una estrategia de *Telefarmacia*. Además de dar respuesta a las necesidades en lo relativo a una adecuada AF, las herramientas utilizadas deben estar integradas en los sistemas de información sanitarios y en los sistemas de telemedicina ya implantados en el hospital o en el sistema autonómico de salud. Se debe garantizar, en todo momento, la seguridad e integridad de los datos de los pacientes y del acceso a los sistemas de información.

A continuación, se presenta una serie de requisitos tecnológicos que se consideran imprescindibles en el ámbito de la *Telefarmacia*^{5,19}:

- Establecer, desde las instituciones sanitarias y agencias de evaluación de tecnologías, un consenso o proceso metodológico estándar para la evaluación de herramientas de *Telefarmacia* o telemedicina que garantice la calidad y la utilidad de las mismas, así como su adaptabilidad a las necesidades de los pacientes.
- Definir los requerimientos tecnológicos o componentes mínimos para el desarrollo e implantación de herramientas de *Telefarmacia*.
- Identificar los componentes y herramientas tecnológicas más adecuadas para el uso de la *Telefarmacia* (acceso remoto, transmisión de datos, comunicaciones, *hardware* y *software*).
- Establecer un plan de revaloración periódica de las soluciones tecnológicas disponibles en el mercado y verificar si se adecúan al objetivo clínico establecido.
- Diseñar sistemas de evaluación que garanticen la calidad y la utilidad de estas herramientas, así como su adaptabilidad a las necesidades de los pacientes, ante el amplio abanico de herramientas tecnológicas disponibles para su aplicación en *Telefarmacia*.
- Integrar las herramientas tecnológicas en los sistemas de información sanitarios y en los sistemas de teleasistencia ya autorizados, tanto a nivel del hospital como del sistema de salud, asegurando la interoperabilidad entre las diferentes herramientas implementadas.

- Resulta imprescindible involucrar a los equipos de gerencia, de sistemas de información, técnico, legal y otros equipos que sean necesarios para garantizar que cualquier tecnología aplicable a la *Telefarmacia* cumpla con los procedimientos, políticas y recomendaciones requeridas en función de la organización y ámbito regional o nacional correspondiente.
- Establecer con la gerencia los objetivos a alcanzar y un plan de seguimiento y evaluación de los servicios de *Telefarmacia*.
- Implementar estrategias para la mitigación de riesgos potenciales (por ejemplo, ante equipos dañados, servicios de asistencia, *software* de protección, protocolos para virus, *hackeo*, etc.).

Todo sistema de *Telefarmacia* implementado debe garantizar la seguridad, confidencialidad de la información y la protección de datos de todos los usuarios del mismo.

Marco legal

Nacional

Una primera aproximación jurídica a la *Telefarmacia*²⁰ pudiera inferir que tanto la AF especializada a través de TIC como la dispensación domiciliar de medicamentos de dispensación hospitalaria, se pudieran encontrar proscritas en nuestro ordenamiento jurídico. Sin embargo, el Tribunal Constitucional en su sentencia 152/2003²¹ estableció que “la exigencia de presencia y actuación profesional del farmacéutico, (...) no requiere que aquel entregue personalmente el medicamento al enfermo, pues puede contar con la colaboración de otro personal”, que “la dispensación es un acto único, aunque la primera vez la entrega se realiza en la propia oficina de farmacia y las restantes se formalizan en el domicilio del crónico, no rompiendo en ningún caso la relación farmacéutico-enfermo” y además que “la posibilidad de dispensar medicamentos a los enfermos de larga duración mediante el servicio de correos o de mensajería forma parte de la actividad ordinaria de las oficinas de farmacia, que no tiene por qué quebrantar el núcleo de la garantía de la salud de estos pacientes siempre que entendamos que dicha dispensación debe respetar las prescripciones (...), al supeditar la dispensación del medicamento a su cobertura con la correspondiente receta (...)”.

Autonómico

La regulación de la *Telefarmacia* en el ámbito de la legislación autonómica en materia de ordenación farmacéutica se limita a escasas menciones sobre la posibilidad de dispensación domiciliar en el contexto de la farmacia comunitaria^{22,24}. Avanzando un poco más, en algunas comunidades autónomas se realiza una previsión expresa de la dispensación domiciliar para el ámbito de la farmacia hospitalaria^{25,27}.

Otros aspectos legales y/o normativos

Además de la regulación legal anteriormente indicada, y ante la ausencia de un impedimento legal, los SFH deben considerar también otros aspectos legales de obligado cumplimiento previos a la puesta en marcha de procedimientos de *Telefarmacia*:

- Acreditar que se cumplen todas las exigencias en materia de documentación clínica y autonomía del paciente, con los límites y facultades previstos en las leyes nacionales²⁸ y autonómicas.
- Implementar todas las medidas técnicas, legales^{29,31} y organizativas previstas en la legislación en materia de privacidad, tanto a la hora de establecer los PNT, como en la contratación de servicios externos, así como en el desarrollo o adquisición de herramientas tecnológicas para el seguimiento de pacientes.
- Observar el estricto cumplimiento de la legislación³² en materia de contratación pública, en aquellos centros que estén sometidos a la aplicación de la misma.

Regulación excepcional en situación de estado de alarma

Como consecuencia de la crisis sanitaria provocada por la pandemia por la COVID-19, el Ministerio de Sanidad ha dictado una regulación de carácter excepcional³³ que establece que “de forma excepcional el órgano competente en materia de prestación farmacéutica de la comunidad autó-

nomía podrá establecer las medidas oportunas para garantizar la dispensación de los medicamentos de dispensación hospitalaria sin que deban ser dispensados en las dependencias del hospital”. Igualmente, respecto a los medicamentos objeto de ensayo clínico, “de forma excepcional el órgano competente en materia de prestación farmacéutica de la comunidad autónoma podrá establecer las medidas oportunas para que los pacientes que participen en un ensayo clínico reciban la medicación en su domicilio. En este caso, el órgano competente de la comunidad autónoma podrá determinar que los promotores del ensayo clínico proporcionen la logística necesaria, bajo la dirección del Servicio de Farmacia correspondiente y el investigador principal del ensayo clínico”. En consecuencia, todas las comunidades autónomas han adoptado las correspondientes resoluciones que han permitido implementar, de forma inmediata, las medidas para garantizar la entrega de los medicamentos de dispensación hospitalaria en el domicilio del paciente. Igualmente, se han adoptado decisiones autorizando el establecimiento de procedimientos de AF no presencial para garantizar la continuidad de la prestación farmacéutica con todas las garantías de efectividad, seguridad y adherencia.

Investigación. Innovación. Indicadores

Si bien la adopción de la *Telefarmacia* se ha incrementado rápidamente en los últimos años, no ha venido acompañada del mismo rigor científico a la hora de evaluar los resultados obtenidos de su aplicación. La mayoría de los estudios publicados en este ámbito son fundamentalmente descriptivos, poniendo el foco principalmente en la estructura de los programas de *Telefarmacia* implantados, en los servicios prestados y en los procesos con los que se llevan a cabo. Hay pocos estudios enfocados a evaluar los resultados obtenidos con esos servicios y, de ellos, muy pocos son estudios controlados y aleatorizados. Además, se han publicado muy pocos estudios rigurosos que comparen los resultados en salud obtenidos con programas de *Telefarmacia* con la atención presencial tradicional³⁴.

De los estudios publicados que evalúan el impacto de la *Telefarmacia* sobre resultados en salud, la mayoría miden la satisfacción del paciente con los servicios prestados, el impacto sobre la seguridad del paciente en relación con la farmacoterapia y el impacto sobre determinados resultados clínicos en diferentes áreas terapéuticas (asma, diabetes, etc.) o sobre la adherencia al tratamiento. En general, los estudios publicados demuestran que tanto los pacientes como otros profesionales sanitarios (médicos, enfermeras) están satisfechos con los servicios prestados mediante *Telefarmacia*. También se ha reportado mejora en aspectos de seguridad y en resultados clínicos con la puesta en marcha de programas de *Telefarmacia*, si bien es necesario realizar más investigaciones que ayuden a confirmar estos resultados³⁴.

La promoción de la investigación y la medición del impacto del uso de la *Telefarmacia* a partir de indicadores consensuados debe ser una prioridad en los SFH que pongan en marcha una estrategia de *Telefarmacia*, con el fin de garantizar el desarrollo y la calidad del servicio. Los indicadores deben permitir evaluar conjuntamente la eficiencia clínica o el impacto en salud, la eficiencia tecnológica y el retorno de las inversiones.

En esta línea, destaca la necesidad de impulsar la medición de los PRO, ya que proporcionan información clave desde la perspectiva del paciente sobre su propia salud, calidad de vida, estado funcional y aspectos sociales. De esta manera, pueden adaptarse mejor las intervenciones de *Telefarmacia* a las necesidades de los pacientes, detectar problemas no reconocidos de forma anticipada y mejorar la monitorización de la respuesta a los tratamientos, además de promover una mejora de la comunicación entre los profesionales y los pacientes^{35,36}.

Por todo ello, y para valorar el correcto desarrollo y la planificación en la mejora futura en términos de satisfacción del usuario y aportación de valor al seguimiento clínico, se debe disponer de un cuadro de mando de indicadores que permitan monitorizar el desarrollo y los resultados obtenidos con un programa de *Telefarmacia*. A continuación se detalla, a modo de ejemplo orientativo, un conjunto de indicadores, si bien se tendrá que adaptar a las características y necesidades de cada proyecto³⁷:

1. Satisfacción del paciente/cuidador y de los profesionales involucrados:

- Satisfacción global de profesionales, pacientes/familiares.
- Facilidad de manejo para profesionales, pacientes/familiares.
- Utilidad de información para pacientes/familiares.
- Impacto en la vida de familiares y pacientes.

2. Actividad asistencial e implantación:

- Número y porcentaje de pacientes con respecto al total de actividad.
- Número y porcentaje de interconsultas con respecto al total de actividad.
- Porcentaje de cumplimiento del programa de *Telefarmacia*.
- Velocidad de inclusión en el programa.
- Número de pacientes que abandonan el proyecto y motivo de abandono del mismo.
- Número de incidencias y tipo.

3. Objetivos clínicos y resultados en salud:

- Impacto del proyecto en objetivos farmacoterapéuticos definidos.
- Impacto en PRO.

4. Estudios de costes:

- Impacto en costes para el paciente, SFH y sistema sanitario.

Finalmente, sería deseable establecer un canal de comunicación en coordinación con los grupos de trabajo de la SEFH para compartir y dar a conocer iniciativas de *Telefarmacia* en desarrollo (por ejemplo, un observatorio de iniciativas de esta actividad en FH). De esta manera, se podría disponer de un organismo referente a nivel nacional para los SFH con el objetivo de anar conocimiento o experiencia, evitar duplicidades y facilitar la implementación de proyectos y el diseño de vías de investigación e innovación en *Telefarmacia*.

Consideraciones éticas

La *Telefarmacia* debe complementar la práctica farmacéutica tradicional, fomentando la humanización de la asistencia sanitaria y el acompañamiento durante la enfermedad en el entorno ambulatorio, teniendo en cuenta los aspectos éticos y legales específicos. Por tanto, debe fundamentarse en la búsqueda de la excelencia propuesta en el *Código Español de Ética Farmacéutica* (CEEFF) 2015 y en los cuatro pilares de la Bioética³⁸, siendo responsabilidad de los farmacéuticos garantizar un uso adecuado de la misma.

El principio ético de la no maleficencia, relacionado con el *primum non nocere*, implica que el FH debe ofrecer la mejor farmacoterapia disponible para cada paciente, proponiendo su incorporación a un programa de *Telefarmacia* en base a criterios consensuados por el equipo sanitario multidisciplinar o por un comité *ad hoc*, si lo hubiere³⁹.

Asimismo, la *Telefarmacia* promueve el principio bioético de autonomía de las personas (principio 4 del CEEFF), impulsando la transmisión de formación e información rigurosa, veraz y actualizada a los pacientes (principio 6 del CEEFF), a través del uso de las TIC, facilitando que el paciente tome parte en las decisiones que atañen a su salud.

En el alcance de la *Telefarmacia*, el FH debe considerar la protección debida a los pacientes con autonomía mermada y respetar las diferencias culturales y personales de los pacientes (principio 8 del CEEFF). Por tanto, debe apoyarse en modelos de estratificación que prioricen pacientes que pueden beneficiarse de la *Telefarmacia*, y constatar que comprenden el uso e implicación de estos servicios, aportándoles información oral y escrita. Dentro de todo este contexto, es imprescindible que el paciente muestre su voluntad, conformidad, y adquiera el compromiso de participar en el programa de *Telefarmacia*, firmando el correspondiente consentimiento informado, que plasma la información que ha recibido de forma oral y escrita, y que, al igual que refleja su corresponsabilidad en el uso de medicamentos, también define que pueda revocarlo en cualquier momento y quedar sin efecto. Se debe garantizar la privacidad y la confidencialidad de los datos de los pacientes, con el debido *software* de protección y cautela de acceso, así como guardando el secreto profesional (principio 9 del CEEFF) en la AF. En cuanto al principio de justicia, debe garantizar el acceso universal a la *Telefarmacia*.

Es obligado el criterio de transparencia y equidad en todas las decisiones, priorizando a los pacientes en función de su gravedad, su pronóstico y evolución en situaciones asistenciales habituales y en las situaciones de crisis sanitaria (como la pandemia por COVID-19)⁴⁰.

La *Telefarmacia* se relaciona también con el principio bioético de beneficencia, procurando el bienestar (principio 1 del CEEFF) desde el punto de vista del propio paciente, mediante el seguimiento farmacoterapéutico que se realiza con las herramientas de teleconsulta y de telemonitorización, y con la dispensación a distancia y entrega informada de medicamentos, sin

olvidar en ningún caso las actividades propias de la AF individualizada. Debemos prestar especial atención a determinados perfiles de pacientes con riesgo de exclusión por la brecha digital o socioeconómica en los cuales la teleconsulta o la telemonitorización no sea factible. En este sentido, la *Telefarmacia* promueve la beneficencia mediante la interacción con pacientes en áreas geográficamente remotas, o que presentan limitación de desplazamiento por enfermedad, dependencia, situación laboral o económica, aunque su límite de actuación venga marcado por las actuaciones derivadas de los principios de no maleficencia y justicia.

Declaración del posicionamiento de la SEFH sobre la Telefarmacia

La SEFH considera que la *Telefarmacia* es una herramienta complementaria y necesaria para la provisión de una AF especializada centrada en el seguimiento clínico de los pacientes, la formación e información veraz y profesional, la coordinación con el equipo asistencial en cualquier ámbito para mejorar la continuidad asistencial y el abordaje multidisciplinar, y en la dispensación o entrega informada de medicamentos para facilitar la accesibilidad a los mismos. Todas estas actividades deben orientarse hacia los objetivos finales de mejorar los resultados en salud y maximizar la seguridad de los pacientes.

La SEFH estima que la provisión de *Telefarmacia* está plenamente justificada, incluyéndose en un modelo de AF definido, aplicando criterios de calidad y seguridad, considerando la legislación y normativa general, sanitaria y de ordenación farmacéutica vigentes, en el marco de la ética de la asistencia sanitaria, la estrategia de humanización y el código deontológico de la profesión farmacéutica.

La SEFH urge a las diferentes administraciones sanitarias, legisladores, asociaciones sanitarias profesionales, responsables de SFH y asociaciones de pacientes a impulsar las iniciativas correspondientes para una utilización eficiente, segura y humanizada de la *Telefarmacia*, tanto para los pacientes como para los profesionales, así como promover la investigación de su aplicación sobre los resultados en salud.

Agradecimientos

Los autores de este documento queremos agradecer encarecidamente la contribución realizada por las siguientes personas e instituciones para la elaboración del presente documento:

- Ana Álvarez Díaz. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid.
- Mar Gomis Pastor. Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i San Pau, Barcelona.
- José Manuel Martínez Sesmero. Servicio de Farmacia, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.
- Jesús Bedrún. TIC Salut Social.
- Miguel Ángel Calleja. Servicio de Farmacia, Hospital Virgen Macarena, Sevilla.
- Anxo Fernández. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Santiago de Compostela.
- Modesto Martínez Pillado. Unidade de Calidade, Consellería de Sanidade. Servizo Galego de Saúde.
- Álvaro Lavandeira. Abogado de varias asociaciones de pacientes.
- Óscar Pinar. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.
- José Luis Poveda. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.
- José Manuel Ventura. Director General de Farmacia y Productos Sanitarios Comunidad Valenciana.
- Manuel Villa. CEO MEMOPAST.
- Almudena García. Trabajadora social en Apoyo Positivo.
- Adolfo García. Presidente de la Plataforma Afectados por Hepatitis C Madrid.
- Jorge Hinojosa. Gerente de Alianza General de Pacientes.
- Antonio Manfredi. Delegado de Andalucía Acción Psoriasis.
- Silvia Quemada. Responsable de Programas de Orientación Sanitaria en la Asociación Española Contra el Cáncer.
- Abelardo Sánchez. Presidente de la Asociación Gallega de Trasplantes Atriños.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [monografía en Internet]. Ginebra [Suiza]: 2010 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
2. European Patients Forum. Carta sobre el Empoderamiento de los Pacientes [página web]. Luxemburgo: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en https://www.european-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/charter_es-final.pdf
3. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(9):236-41.
4. US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The new frontier of patient care and professional practice [monografía en Internet]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [consultado 27/05/2020]. Disponible en: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
5. Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy Guidelines [monografía en Internet]. Ottawa (Canadá): 2017 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desarrollo 2020: hacia el futuro con seguridad [monografía en Internet]. Madrid: 2008 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
7. Grupo de trabajo Tecno de Nuevas Tecnologías de la SEFH. Presentación [página web]. Madrid [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/>
8. Grupo de trabajo Fhusion de Farmacia Hospitalaria Digital de la SEFH. Objetivos [página web]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/fhusion/index.php/introduccion/objetivos>
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: Marco Estratégico de Telefarmacia [página web]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
10. Calleja Hernández MA, Marillo Verdugo R. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo CMO en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Euromedice Vivactis; 2016.
11. Unión Europea. European Momentum for Mainstreaming Telemedicine Deployment in Daily Practice [página web]. Bruselas [Bélgica] [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <http://www.telemedicine-momentum.eu/>
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Tecnología de la Información y las Comunicaciones [página web]. Madrid: 2010 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://www.msccs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/tecninfo/home.htm>
13. Skrei A, Rundquist MM. Pharmacy services in Telepharmacy: How's it working, where it's working, and what's required to practice in this new setting. *Adv Pharm.* 2017;1:1-7.
14. Tzanetakos G, Ullrich F, Mueller K. Telepharmacy rules and statutes: A 50-state survey. *Rural Policy Brief.* 2017;4:1-4.
15. Poulson LK, Nissen L, Coombes I. Pharmaceutical review using telemedicine—A before and after feasibility study. *J Telemed Telecare.* 2010;16:95-9.
16. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges. *Integr Pharm Res Pract.* 2016;5:75-82.
17. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la Telefarmacia [monografía en Internet]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf
18. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Mapa Estratégico de Atención al paciente externo (MAPEX). Modelos de estratificación de pacientes [página web]. Madrid: 2019 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
19. Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. PITES-ISA: New services based on Telemedicine and eHealth aimed at interoperability, patient safety and decision support [monografía en Internet]. Madrid: 2017 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=01/02/2018-38a232d2cc>
20. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n.º 177, (25 de julio de 2015).
21. Sentencia 152/2003, de 17 de julio, del Tribunal Constitucional. Boletín Oficial del Estado, n.º 193, (13 de agosto de 2003).
22. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. Boletín Oficial del Estado, n.º 45, (21 de febrero de 2008).
23. Ley 7/2001, de 19 de diciembre, de Ordenación Farmacéutica de Cantabria. Boletín Oficial del Estado, n.º 14, (16 de enero de 2002).
24. Ley Foral 12/2000, de 16 de noviembre, de atención farmacéutica de Navarra. Boletín Oficial del Estado, n.º 44, (20 de febrero de 2001).
25. Ley 8/1998, de 16 de junio, de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Autónoma de La Rioja. Boletín Oficial del Estado, n.º 156, (1 de julio de 1998).
26. Ley 3/2019, de 2 de julio, de ordenación farmacéutica de Galicia. Boletín Oficial del Estado, n.º 229, (24 de septiembre de 2019).
27. Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalidad Valenciana. Resolución de 10 de enero de 2019, del Secretario Autonómico de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público. Diario Oficial de la Generalidad Valenciana núm. 8469 de 22 de Enero de 2019.
28. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Boletín Oficial del Estado, n.º 274, (15 de noviembre de 2002).
29. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). Diario Oficial de la Unión Europea, L 119/1, (27 de abril de 2016)
30. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado, n.º 294, (6 de diciembre de 2018).
31. Real Decreto 3/2010, de 8 de enero, por el que se regula el Esquema Nacional de Seguridad en el ámbito de la Administración Electrónica. Boletín Oficial del Estado, n.º 25, (29 de enero de 2010).
32. Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014. Boletín Oficial del Estado, n.º 272, (9 de noviembre de 2017).
33. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Boletín Oficial del Estado, n.º 85, (27 de marzo de 2020).
34. Stratton T. Review of Research on Telepharmacy [monografía en Internet]. Minnesota (EEUU): SM Group Open Access eBooks; 2016 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <http://www.smgebooks.com/telemedicine/chapters/TELMED-16-03.pdf>
35. Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Heal Serv Insights.* 2013;61-8.
36. Alonso-Caballero J, Ferrer-Fores J. Monografía de Política y Gestión. Resultados reportados por los pacientes (PROs) [monografía en Internet]. Madrid: 2017 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Monografia-4-Politica_Resultados-reportados-por-los-pacientes.pdf
37. Asociación Multisectorial de Empresas de la Electrónica, las Tecnologías de la Información y la Comunicación, de las Telecomunicaciones y de los Contenidos Digitales. Análisis de la eSalud en España [monografía en Internet]. Madrid: 2014 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <http://ametic.es/es/publicaciones/analisis-de-la-e-salud-en-espana>
38. Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E. The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. *Farm Hosp.* 2017;41(3):401-9.
39. Asociación Española de Bioética y Ética Clínica. Consideraciones bioéticas ante el Covid-19 de AEBI [monografía en Internet]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://www.cibir.es/es/bioetica/documentacion/biblioteca/covid-19/consideraciones-bioeticas-ante-el-covid-19-de-aebi>
40. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: el SARS-COV-2 [monografía en Internet]. Madrid: 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos_en_situaciones_de_pandemia.pdf



CONSENSUS DOCUMENT

Bilingual edition English/Spanish

Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development

Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo

Ramón Morillo-Verdugo^{1,2}, Luis Margusino-Framiñán^{2,3}, Emilio Monte-Boquet^{2,4}, Alberto Morell-Baladrón^{2,5}, Dolores Barreda-Hernández^{6,7}, Xosé Manuel Rey-Piñero^{2,8}, Eva Negro-Vega^{9,10}, Olga Delgado-Sánchez^{11,12}

¹Department of Pharmacy, Virgen de Valme University Hospital, Seville. Spain. ²MAPEX Project Working Group: Strategic Telepharmacy Framework, Spanish Society of Hospital Pharmacy. ³Department of Pharmacy, A Coruña University Hospital Complex, A Coruña. Spain. ⁴Department of Pharmacy, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia. Spain. ⁵Department of Pharmacy, La Princesa University Hospital, Madrid. Spain. ⁶Department of Pharmacy, Virgen de la Luz Hospital, Cuenca. Spain. ⁷Ethos Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. ⁸Legal Department of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. ⁹Department of Pharmacy, Getafe University Hospital, Getafe (Madrid). Spain. ¹⁰Madrid Regional Director of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. ¹¹Department of Pharmacy, Son Espases University Hospital, Palma de Majorca. Spain. ¹²Chair of the Spanish Society of Hospital Pharmacy.

Author of correspondence

Luis Margusino Framiñán
Department of Pharmacy, First floor
A Coruña University Hospital
c/ As Xubias, 84
15006 A Coruña, Spain.

Email:

luis.margusino.framinan@sergas.es

Received 30 May 2020;

Accepted 6 June 2020.

DOI: 10.7399/fh.11515

How to cite this paper

- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al.
- Spanish Society of Hospital Pharmacy Position Statement on Telepharmacy: Recommendations for its implementation and development.
- Farm Hosp. 2020;44(4):174-81.

Abstract

The use of information and communication technologies have nowadays become part and parcel of hospital pharmacy practice. Against this background, it is hardly surprising that *Telepharmacy* has sparked the interest of a large number of stakeholders. In this respect, the Spanish Society of Hospital Pharmacy has developed a definition of the concept and outlined the conditions under which *Telepharmacy* should operate. It has also shared its institutional stance on the subject through a position statement that states that *Telepharmacy is the provision of pharmaceutical care at a distance through information and communication technologies*. *Telepharmacy* practice includes activities such as therapeutic validation, drafting of clinical documents, provision of pharmaceutical

Resumen

En la práctica asistencial de los farmacéuticos de hospital resulta imprescindible la utilización de las tecnologías de la información y comunicación en el ámbito de la *Telefarmacia*. Por lo tanto, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria considera oportuno definir el término y condiciones de *Telefarmacia* y comunicar su posicionamiento institucional a través de este documento de posicionamiento: "*La Telefarmacia es la práctica farmacéutica a distancia a través del uso de las tecnologías de la información y comunicación*". La *Telefarmacia* incluye como principales actividades: validación terapéutica, documentación clínica, consulta de atención farmacéutica, monitorización terapéutica, seguimiento de la adherencia, formación/información sobre medicamentos, coordinación con profesionales sanitarios

KEYWORDS

Telepharmacy; Telemedicine; Pharmaceutical care; Hospital pharmacy service; Health information technologies; Clinical pharmacist; Patient-centered care; Access to healthcare.

PALABRAS CLAVE

Telefarmacia; Telemedicina; Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria; Tecnologías de la información en salud; Farmacéutico clínico; Atención centrada en el paciente; Acceso a la atención sanitaria.



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.

care, therapeutic follow-up, adherence monitoring, drug education and information, coordination between healthcare providers and evaluation of health outcomes. The clinical tasks performed as part of *Telepharmacy* practice must adhere to a standardized procedure and revolve around the patient's clinical record. Access to *Telepharmacy* must be provided without discrimination. The service comprises four main activities: pharmacotherapeutic follow-up; patient and caregiver-directed education and information-dissemination; coordination with healthcare providers from the same or different hospitals; and remote informed home drug delivery. Implementation of *Telepharmacy* requires an adjustment of human (training and capacity-building) and technological resources (validation, interoperability, confidentiality). It must also comply with the laws and regulations in force both at a regional and a national level. *Telepharmacy* procedures must also be adapted to the relevant ethical standards and codes of good practice. Appropriate indicators must be used to evaluate the performance of *Telepharmacy* and its impact on health outcomes. According to Spanish Society of Hospital Pharmacy *Telepharmacy* is a necessary complementary tool to provide specialized pharmaceutical care and thereby improve health outcomes and maximize patient safety and satisfaction.

Background

The practice of Spanish hospital pharmacists has undergone an enormous transformation in the last few decades, to the extent that it cannot nowadays be conceived in isolation from the information and communication technologies (ICTs) that today underpin every sphere of telemedicine¹, including both pharmacotherapeutic management and pharmaceutical care (PC). Moreover, in the last few years patients have become increasingly proactive, better informed and empowered, and are now demanding larger amounts of information about their health and greater access to healthcare services amid the growing digitization of health systems².

In 2008, SEFH, like other national pharmacist associations³⁻⁵ designed, under the banner "*Safely towards the Future*," the so-called *Iniciativa 2020 (Initiative 2020)*⁶, a framework of six strategic priorities and 28 key goals intended to enhance hospital pharmaceutical practice and health system performance. The first strategic priority ("Organizational Development") was aimed at incorporating new technologies to improve the organization of pharmacy departments and the standard of care they provide, as well as to ensure patient safety and quality of care throughout the pharmacotherapeutic journey. This was also the goal behind the creation of SEFH's *Techno Working Group*, whose remit is to select and evaluate the technologies available for ensuring appropriate drug use and determining the extent to which drugs can improve individual and collective health⁷. Recently, SEFH created the so-called *Fusion Working Group* to drive transformation of hospital pharmacist practice through digital technologies and the acquisition of digital skills⁸. Simultaneously with these initiatives, SEFH has since 2014 been working on the *MAPEX project*, which contemplates the development of a Strategic Outpatient Pharmaceutical Care Map (*Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo*)⁹ aimed, among other objectives things, at promoting the incorporation of new technologies into existing healthcare models. That initiative gave rise to a new PC model called the CMO model (Capacity Motivation and Opportunity)¹⁰, which rests on three main pillars: patient stratification, motivational interview and work based on pharmacotherapeutic goals, and permanent contact with patients through new technologies.

On the other hand, European authorities as well as the Spanish central and regional governments have in the last few years expressed their support for the use of telemedicine as a way of improving standards of care. The EU's *Momentum initiative*¹¹ is aimed at developing a blueprint for the implementation of telemedicine projects in Europe. The *Plan de Calidad*¹² (Quality Assessment Plan) of the Spanish Ministry of Health advocates incorporating telemedicine to specialized medical practice to facilitate access to remote diagnostic and treatment services, avoiding unnecessary patient travel.

In view of the above, the last decade saw the development of *Telepharmacy* as a specific telemedicine-based PC model, which is now commonly used worldwide. Moreover, different research institutes have conducted in-

depth evaluations of this new form of PC from the point of view of health outcomes, patient-perceived quality and clinical efficiency¹³⁻¹⁶. SEFH has recently published its institutional position on *Telepharmacy*¹⁷.

The purpose of this article is to present the definition of the concept of *Telepharmacy* and SEFH's Position of the issue so as to provide a guideline for the introduction of *Telepharmacy* into hospital pharmacy services in Spain.

depth evaluations of this new form of PC from the point of view of health outcomes, patient-perceived quality and clinical efficiency¹³⁻¹⁶. SEFH has recently published its institutional position on *Telepharmacy*¹⁷.

The purpose of this article is to present the definition of the concept of *Telepharmacy* and SEFH's Position of the issue so as to provide a guideline for the introduction of *Telepharmacy* into hospital pharmacy services in Spain.

Definition of Telepharmacy

Telepharmacy, a term that has grown to be a widely-used both in Spain and abroad, has been associated with the fulfilment of different kinds of goals through different applications and methodologies. Different professional (in-hospital or community) pharmacist associations have adopted a specific position regarding their understanding of *Telepharmacy*³⁻⁵, to the extent that the concept has come to mean different meanings in different settings. Against this background, SEFH has proposed the following definition¹⁷:

"Telepharmacy is the provision of pharmaceutical care at a distance through information and communication technologies".

Considering the definition above, *Telepharmacy* encompasses the following activities commonly performed in hospital pharmacy services: therapeutic validation, drafting of clinical documents, provision of PC, therapeutic follow-up of patients, adherence monitoring, drug education and information, coordination between healthcare providers of the same or different hospitals or Primary Care, and evaluation of health outcomes. Like onsite PC, *Telepharmacy* may or may not be accompanied by home drug delivery, whether it is a drug, an artificial enteral or parenteral nutrition or other therapies or pharmacological agents under investigation.

Telepharmacy procedures

For an optimal provision of *Telepharmacy*, the service must be rendered in accordance with a *standardized procedure* and must be part of the offering of any hospital pharmacy service. The provision of *Telepharmacy* services must be authorized by the Hospital Managers/Directors and/or the corresponding National or Regional Health Authorities and must meet the required quality standards and the regulations that apply to the provision of such services. At the same time, proper implementation of *Telepharmacy* requires the setting up of a *multidisciplinary team* in charge of coordinating and developing the service, with clear roles and responsibilities and permanent communication across all clinical teams involved.

Inclusion of patients on a *Telepharmacy* program must follow strict *ethical criteria* and be accordingly based on the principle of equity. For that reason, inclusion or exclusion should not be dictated by types of conditions or drugs but rather by the patients' individual clinical, pharmacotherapeutic, personal and social needs, taking into account their level of autonomy, technological skills, risk of social exclusion, socioeconomic status, family and

professional dependence, and personal preference. In this respect, SEFH's so-called *Modelos de Estratificación y Atención Farmacéutica* (Pharmaceutical Stratification and Care Models) may be used as a reference for any decisions to be adopted¹⁸.

The electronic clinical record (EMR) should be the basic information system used to provide *Telepharmacy* services, both when assessing the patients' condition and for recording all the clinical and administrative data relative to the decisions, recommendations and indications of hospital pharmacists.

The evidence available shows that, at the level of PC, *Telepharmacy* currently encompasses the following activities: pharmacotherapeutic follow-up, patient-directed education and information-dissemination, clinical coordination, and informed home drug delivery⁷.

Pharmacotherapeutic follow-up

Telepharmacy is a tool that allows hospital pharmacists to conduct a remote clinical-therapeutic assessment of the patient. As such, it contributes toward the chief goal of pharmacotherapeutic follow-up, i.e. ensuring that the pharmacotherapeutic goals established for each patient are achieved. This means that, as a rule, both onsite and remote validation of the therapies administered to in- and outpatients must scrupulously follow the same PC protocols. It is advisable that pharmacotherapeutic follow-up be properly scheduled and conducted in a well-planned manner, based on a consensus between hospital pharmacist, other members of the multidisciplinary team and the patient and/or caregiver.

In addition, patients must be provided with multiple contact channels so that they can effectively communicate with their hospital pharmacist. Such channels must allow two-way communication between them so that joint decisions about any issue or complication arising during a remote consultation can be made in real time or at least as promptly as possible.

Hospital pharmacists, as members of the multidisciplinary team in charge of tending the patient, must perform the following tasks when providing *Telepharmacy* care (Figure 1):

- Ensure that the treatment is suitable for the patient it is intended for.
- Make sure the patient understands the specifics of the treatment prescribed, examining their preconceived ideas, beliefs and attitudes regarding the prescribed pharmacotherapeutic regimen.

- Review the treatment profiles and ensure that the pharmacotherapeutic goals established for each patient are met.
- Establish indicators for inappropriate use, abuse, or non-adherence to the drugs prescribed.
- Report to the physician treating the patient any issues resulting from poor adherence with the pharmacotherapeutic regimen so that such issues can be resolved by means of a joint strategy.
- Stratify or re-stratify remotely treated patients using the available PC models, in accordance with the corresponding systems and variables.

In line with the available evidence, it is recommended that the remote interview with the patient (and/or their caregiver if the patient has consented to giving them access) be carefully scheduled and conducted in a well-planned manner, using the same approach and the same phases as in a motivational interview¹⁰.

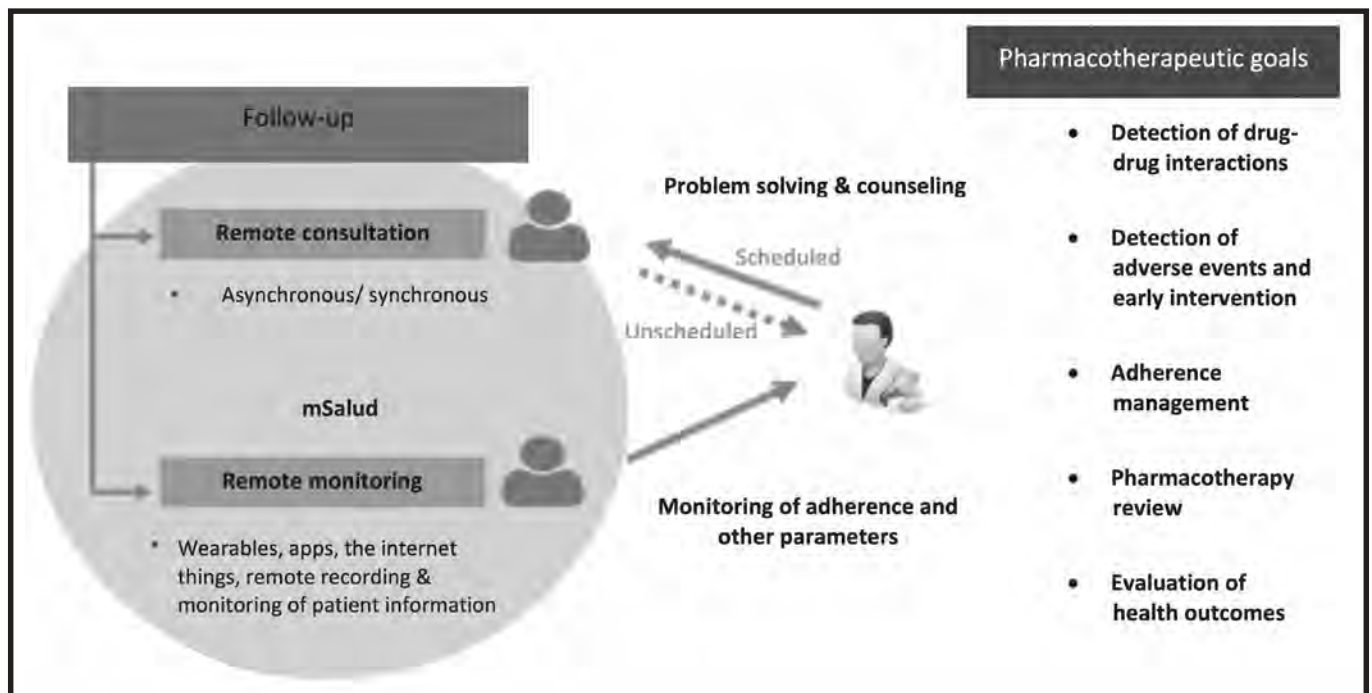
During the remote consultation, patients will be provided with all the information they need about the treatment to be administered, including information on the following: indication; dosing regimen and length of treatment; route of administration; adverse events and recommendations to prevent them (if any); drug-drug interactions; short-, medium- and long-term pharmacotherapeutic goals to be achieved considering the patients' clinical circumstances; adherence; and the so-called patient-reported outcomes (PROs) for which questionnaires or specific tools to each clinical situation should be used.

The complexity of the remote consultation should be tailored to the patients' level of understanding and to the pharmacotherapeutic goals established. To facilitate the planning process, it is essential to determine the patient's stratification level according to the above-mentioned *Modelos de estratificación y atención farmacéutica*¹⁸.

a) Scheduled consultations

Remote consultations must be scheduled based on the same circuit as onsite ones, i.e. by managing an appointment in the hospital pharmacy's outpatient consultations register. Patients must be informed that they will be expected to show up as punctually as for onsite appointments. The protocol for administering remote consultations is the same as that for onsite ones, with every relevant detail of the interaction being documented in the patient's EMR and in the hospital's appointments registry. At each consultation, once the pharmacotherapeutic follow-up has confirmed that the patient

Figure 1. Proposed pharmacotherapeutic follow-up activities to be conducted through telepharmacy¹⁸.



progressing according to plan, the pharmacist must confirm the continuity of *Telepharmacy* for that patient and, if necessary, schedule the next informed delivery of the treatment. Figure 2 presents the recommended patient follow-up sequence, made up of scheduled consultations, onsite consultations and treatment dispensation. Every step in the sequence should comply with the standard procedure approved at hospital.

b) *Unscheduled consultations*

Remote consultations may be synchronous (via a telephone call or a videoconference) or asynchronous (via email or the internet). The tools used in each case may include options such as wearables or mobile apps, which should allow keeping a comprehensive record of the interactions as well as the remote monitoring of the information provided by the patient.

Patient-directed education and information-dissemination

Telepharmacy is a tool that makes it possible to educate patients and provide them with rigorous, reliable and up-to-date information. It can be used, among other things, as a channel to disseminate and expand information and knowledge. It also facilitates the development of e-learning, providing comprehensive fully-remote education in a manner that helps save time and optimize the use of resources.

Telepharmacy creates a space for discussion and analysis within the domain of health. It improves communication with patients and helps better understand their needs regarding their health and the treatments they may need. It also allows real time measurement of health outcomes thanks to the use of technological tools to process patient-reported health data. As a result, specific follow-up and monitoring strategies can be designed for each patient (Figure 3).

Clinical coordination

Telepharmacy is considered an efficient and secure tool allowing hospital pharmacists to coordinate their work with the rest of the multidisciplinary team treating a patient (Figure 3).

Telepharmacy allows the creation of a patient-directed information system, which must then be integrated into the hospitals' own information sys-

tems. The information input procedures to be employed must be agreed on by the different clinical teams involved.

During every pharmacy intervention or consultation, onsite or otherwise, hospital pharmacists must enter the relevant information into the patient's EMR so as to enable a multidisciplinary evaluation of therapeutic strategies and the implementation of follow-up plans in the different clinical settings.

Informed home drug delivery

Although *Telepharmacy* allows for informed home drug delivery to take place in a secure manner, it is essential to carefully plan and organize the delivery circuit in accordance with the possibilities, infrastructure and material means available to each hospital. To facilitate proper coordination and optimization of *Telepharmacy* procedures, single clinical acts must be favored, ensuring that onsite hospital pharmacy appointments coincide with other appointments in the same hospital. In addition, the scheduling of appointments as well as a register of remote consultations with the hospital pharmacy will be required.

A pre-delivery validation procedure must be established before drugs reach the patients' home. A remote consultation with a specialist hospital pharmacist will be required at the time the drug is delivered in order for the pharmacist to perform an individualized pharmacotherapeutic follow-up of the patient and enter the data into their EMR. It is essential to ensure the confidentiality, security and traceability of the whole process (dispatch, custody, preservation, delivery and reception).

If at all possible, drugs will be dispensed in their original package to allow proper traceability. Furthermore, in order to provide for a single clinical act and/or adjust the doses dispensed and maximize efficiency, drugs may be dispensed in repackaged format or in a labeled blister pack, provided that all official recommendations are followed and that the dose, batch and expiry dates are properly identified.

Resources

It is essential that the relevant government bodies make available the human and material resources required for a proper implementation of *Telepharmacy* services.

Figure 2. Proposed follow-up pharmaceutical care circuit that includes telepharmacy¹⁸.

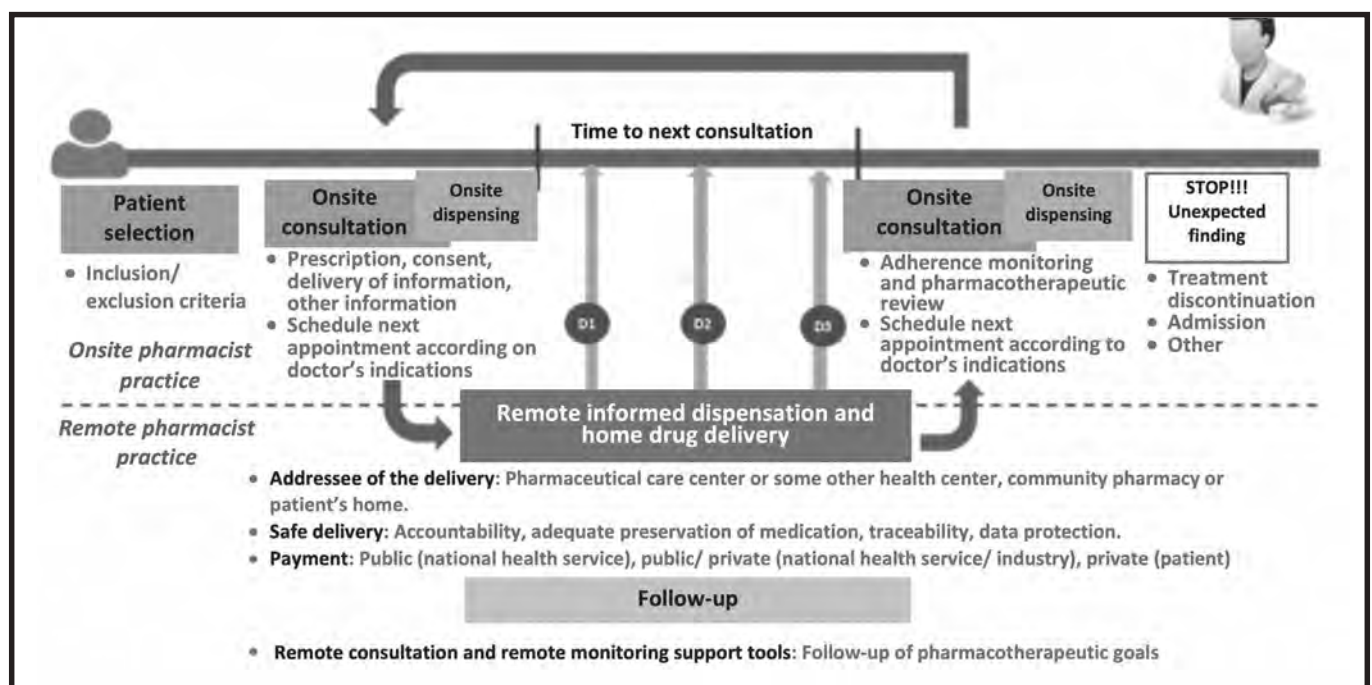
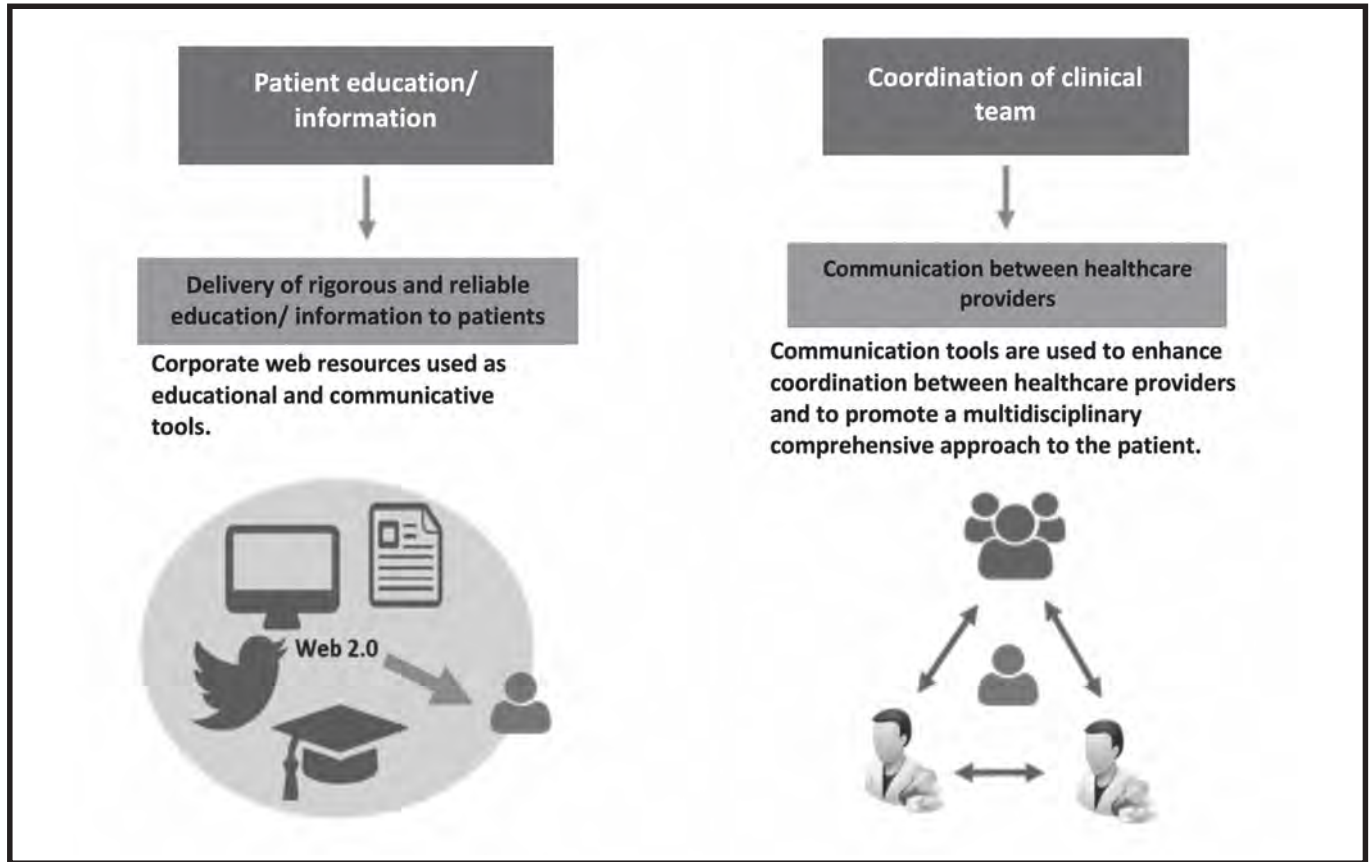


Figure 3. Patient-directed education and information dissemination activities and coordination with the telepharmacy clinical team¹⁸.



Human resources

All the healthcare providers involved in *Telepharmacy* (pharmacists, physicians, nurses, etc.) and the patients benefiting from the service should be appropriately *educated* regarding the use of *Telepharmacy* tools so as to ensure that the service provided is of the expected standard. In this respect, an education program should be established that provides for technological capacity building and deals with aspects related to effective service provision, procedures, quality and safety standards and communication strategies⁵.

All healthcare providers involved should also learn to appropriately educate patients in how to make the most of *Telepharmacy*. The first few training sessions should be held on the hospital pharmacy premises but, after that, more in-depth reinforcement sessions could be held either onsite (consultations, workshops, forums) or remotely (web 2.0). Expert patients could participate in the education of newly signed-up patients; patient associations also play an important educational role through the multiple activities they organize.

A helpdesk should be established to provide users with technical support and assist them along their educational journey clarifying any doubts they may have. It should also help them with functional maintenance of the technologies used, ensuring that the service is provided appropriately. Any agreement entered with *Telepharmacy* service providers should adhere to the policies, procedures and work standards established. Finally, once a *Telepharmacy* program has been implemented, it is essential that it should be appropriately honed over time. That is why it is necessary to implement a capacity-enhancement plan that ensures that *Telepharmacy* services can efficiently cope with the stipulated demand to the required quality and safety standards. A risk assessment program must also be established, accompanied by a *contingency plan* that ensures that any difficulty arising while the service is being provided can be swiftly addressed.

Material resources. Technology

Material resources, particularly those of a technological nature, are also essential for a successful implementation of *Telepharmacy*. Apart from providing the groundwork for appropriate PC, such tools must be integrated into the healthcare information and the telemedicine tools already in place in the relevant hospital or regional health system. The security and integrity of patient information and a fail-safe access to information systems must be guaranteed at all times.

Below is a list of the essential technological requirements for an optimal provision of *Telepharmacy* services^{5,19}:

- Healthcare institutions and technology assessment agencies should agree on a standardized methodology for evaluating *Telepharmacy* or telemedicine tools, guaranteeing their usefulness, quality and attunement to patients' needs.
- The (minimum) technological requirements for the development and implementation of *Telepharmacy* tools should be clearly defined.
- The technological tools and components best aligned with the delivery of *Telepharmacy* services (remote access, data transmission, communications, hardware and software) should be appropriately identified.
- A plan should be designed to regularly evaluate the technological solutions available in the market and determine whether they may help achieve the clinical goals established.
- Given the plethora of technological tools that may be applied to *Telepharmacy*, it is essential to design evaluation systems that ensure the quality and usefulness of the tools selected.
- Technological tools should be integrated into existing healthcare information and remote medical care systems both at the level of individual hospitals and of the health system as a whole, ensuring interoperability between the different tools implemented.

- It is indispensable to involve the management as well as other (information systems, technical, legal, etc.) professionals whose contribution may be necessary to guarantee that any technology used for *Telepharmacy* complies with the procedures, policies and recommendations required (requirements vary depending on whether *Telepharmacy* is applied at a national or a regional level).
- Working together with the hospital manager/director, a series of goals to be achieved should be established, and a plan should be designed to evaluate and monitor *Telepharmacy* services.
- Strategies should be implemented to mitigate potential risks arising from damaged equipment, inconsistencies in the delivery of care, errors in the protective and/or anti-virus software, hacker attacks, etc.).

Every *Telepharmacy* system must guarantee data security and confidentiality as well as the protection of all user data.

Legal framework

National regulation

A cursory analysis of the current legislation on *Telepharmacy*²⁰ might suggest that specialist pharmacist care provided remotely through ICTs or when administering drugs typically administered in the hospital setting at the patient's home is outlawed by the Spanish legal system. Nonetheless, judgement 152/2003 of the Court of Spain²¹ ruled that the fact that the law requires pharmacists to be present for the performance of their professional duties does not mean that they should personally deliver patients their medications as the task may be entrusted to other personnel. It also stated that dispensation should be carried out as a single act, although the first delivery can be made at the pharmacy and subsequent ones at the patient's home as long as the pharmacist-patient relationship is not compromised. Finally, this Tribunal established that dispensing chronic patients their medications through the mail or by courier is part of the ordinary activity of a pharmacy and does not constitute an infringement of the pharmacist's obligation to protect the patients' health as long as the medications are dispensed in compliance with the doctor's prescription.

Regional regulation

At the regional level, regulation of *Telepharmacy* is limited to a small number of references to the possibility of dispensing medications at the patient's home in the context of community pharmacy practice^{22,24}. Some Spanish regions however expressly provide for in-house dispensing of drugs typically administered in the hospital setting^{25,27}.

Other legal/regulatory aspects

In addition to the above-mentioned regulations, and taking into account the absence of any legal impediment, hospital pharmacy services should meet a few other legal requirements prior to implementing a *Telepharmacy* service, such as:

- Providing evidence that all the regulations related to clinical documentation and patient autonomy are complied with in the terms set by the national²⁸ and regional legislation.
- Implementing all legally stipulated technical, legal^{29,31} and organizational measures aimed at protecting data privacy when enforcing standardized working procedures, outsourcing external services or developing or acquiring technological patient monitoring tools.
- Scrupulously complying with public procurement laws³² (this only concerns hospitals subject to such legislation).

Exceptional regulation during the emergency states

As a result of the COVID-19 crisis, the Spanish Ministry of Health introduced exceptional regulations³³ stipulating that regional authorities with jurisdiction over pharmaceutical matters may exceptionally establish exceptional measures to ensure that medications normally administered in the hospital setting can be dispensed elsewhere. As regards drugs undergoing clinical trials, the Ministry authorized regional pharmaceutical authorities to exceptionally provide for patients participating in a clinical trial to receive their medications at home. In these cases, regional phar-

maceutical authorities may require the sponsors of a clinical trial to make the necessary logistic arrangements under the supervision of the corresponding hospital pharmacy service and the trial's principal investigator. Further to this regulation, all autonomous regions adopted the relevant decisions to immediately implement the measures required to guarantee delivery of medications at the patients' doorstep. They also took steps to authorize the implementation of remote procedures to ensure continued delivery of PC care with the highest levels of effectiveness and safety, promoting adherence.

Research. Innovation. Indicators

Although *Telepharmacy* has been adopted fairly widely in the last few years, the results obtained following its application have not been evaluated with sufficient rigor. Most of the analyses published are fundamentally descriptive, placing the focus mainly on the structure of the *Telepharmacy* programs in use, the services delivered, and the processes used to implement them. Few studies have been undertaken to evaluate the results obtained following the delivery of *Telepharmacy* services, with only a minority of them being randomized and controlled. Moreover, there are very few rigorous studies that compare the health outcomes achieved with the use of *Telepharmacy* with those obtained when using traditional onsite PC³⁴.

The majority of published studies analyzing the impact of *Telepharmacy* on health outcomes measure a patient's satisfaction with the care received; the impact of *Telepharmacy* on patient safety as a function of their pharmacotherapeutic regimen; and the impact of *Telepharmacy* either on the clinical outcomes obtained in a series of therapeutic areas (asthma, diabetes...), or on therapeutic adherence. Generally speaking, published studies show that both patients and other healthcare providers (physicians, nurses) are satisfied with the performance of *Telepharmacy*. Improvements have also been reported in the realm of safety and clinical outcomes. Further research is needed nonetheless to confirm these findings³⁴.

Promotion of research and the measurement of the impact of *Telepharmacy* with agreed-on indicators should be a priority for any pharmacy department implementing a *Telepharmacy* strategy as this is the only way to guarantee that the service is being delivered appropriately and to the right quality standard. Indicators should allow a joint evaluation of clinical efficiency (impact on the patient's health), technological efficiency and return on investment.

In this respect, measurement of PROs is essential as they are an invaluable source of information on patients' health, quality of life, functional status and social factors. This information ensures a more efficient attunement of *Telepharmacy* interventions to the patients' needs. It also contributes to an early detection of unrecognized problems, a better monitoring of treatment response and more effective communication between patients and healthcare providers^{35,36}.

For the reasons above and to permit a correct implementation of *Telepharmacy* in a way that improvements in user satisfaction and clinical monitoring are ensured, it is essential to develop a *balanced scorecard* to follow-up on the way *Telepharmacy* is delivered and the results obtained following the implementation of *Telepharmacy* programs. Below is a list of indicators that could make up the above-mentioned scorecard, which will naturally have to be adapted to the needs and characteristics of each specific *Telepharmacy* project³⁷.

1. *Patient/caregiver and healthcare provider satisfaction*:
 - Overall satisfaction of healthcare providers, patients/caregivers.
 - Ease of use for healthcare providers, patients/caregivers.
 - Usefulness of the information for patients/caregivers.
 - Impact on the lives of patients/caregivers.
2. *Performance of telepharmacy*:
 - Number of patients and proportion of patients on *Telepharmacy* vs. total patients.
 - Number of *Telepharmacy* consultations vs. total consultations.
 - Degree of compliance with the *Telepharmacy* program.
 - Time to inclusion into the program.
 - Number of dropouts and reason for dropping out.
 - Number of incidents and type of incidents registered.

3. Clinical goals and health outcomes:

- Impact of the project in terms of specific pharmacotherapeutic goals.
- Impact on PROs.

4. Cost analysis:

- Analysis of costs borne by the patient, the hospital pharmacy and the healthcare system.

Finally, it would be advisable to create a communication channel with SEFH's working groups so as to share information on any *Telepharmacy* initiatives that may be in the offing. Such a channel would act as a kind of observatory devoted to the identification of initiatives promoted by hospital pharmacies. The observatory could become a Spain-wide point of reference that would help hospital pharmacies establish common criteria, avoid duplicities, and design and implement *Telepharmacy* research and innovation projects more effectively.

Ethical considerations

Telepharmacy should complement traditional PC, promoting humanization of healthcare and supporting outpatients throughout their care journey with full regard to the relevant ethical and legal requirements. For that reason, *Telepharmacy* must be grounded in the search for excellence contained in the *Spanish Code of Pharmaceutical Ethics* (CEEFF) and the four pillars of bioethics³⁸, with pharmacists playing the key role in ensuring its proper delivery.

The principle of *non-maleficance*, often cited as *primum non nocere*, implies that hospital pharmacists must offer the pharmacotherapeutic care that best suits the needs of each patient and encourage them to join a *Telepharmacy* program on the basis of criteria agreed on by a multidisciplinary team or an *ad hoc* committee³⁹.

Telepharmacy bolsters the bioethical principle of personal *autonomy* (CEEFF principle 4) and uses ICTs to provide patients with rigorous, reliable and up-to-date information (CEEFF principle 6), allowing them to participate in the adoption of decisions that by their very nature will have an impact on their health.

When practicing *Telepharmacy*, hospital pharmacists should ensure due protection of patients with impaired autonomy and respect cultural and personal differences between patients (CEEFF principle 8). That is why *Telepharmacy* must rest on stratification models that prioritize patients who are likely to obtain the greatest benefits from remote PC. Practitioners must ensure patients understand the nature of *Telepharmacy* and provide them with such oral and written information as may be necessary for them to understand the implications of using *Telepharmacy* services. Against this background, patients must be willing to participate, give their consent and make a commitment to join a *Telepharmacy* program, signing the corresponding *informed consent form*, which should include the information the patient was given both orally and in written form, refer to the patient's co-responsibility in the use of medications, and explain that patients can revoke their consent at any time. Privacy and confidentiality of patient data must be guaranteed at all times, using appropriate protection software and secure access controls. Patient-pharmacist privilege should also be guaranteed (CEEFF principle 9). As regards the principle of *fairness*, universal access to *Telepharmacy* must be ensured.

Transparency and equity should be embedded in every decision, prioritizing patients according to the severity of their condition and their prognosis, both in business as usual scenarios and in emergency situations such as that arising from the COVID-19 pandemic⁴⁰.

Telepharmacy is also associated with the bioethical principle of *beneficence*, which requires pharmacists to maximize patient wellbeing (CEEFF principle 1) by means of pharmacotherapeutic follow-up (through remote consultation and remote monitoring) and remote informed dispensing and delivery of drugs. Individualized PC activities must be implemented whenever necessary. Special attention must be paid to patients at risk of exclusion where digital unpreparedness or a vulnerable socioeconomic situation may make remote consultation and remote monitoring unfeasible. In this respect, *Telepharmacy* promotes beneficence through interactions with patients from geographically remote areas or those with travel limitations because of disease, dependence or a difficult occupational

or economic situation. The limitations to *Telepharmacy* are in any case always derived from the need to abide by the non-maleficance and fairness principles.

SEFH's Position Statement on Telepharmacy

SEFH considers *Telepharmacy* a necessary complementary tool to provide specialized pharmaceutical care centered on clinical monitoring, patient education, dissemination of rigorous and reliable information, coordination of the work of healthcare providers from different areas to ensure continuity of the clinical process and a multidisciplinary approach, and informed dispensing and home drug delivery to ensure their availability when needed. All these activities should be geared toward the ultimate goal of clinical care, i.e. improving health outcomes and maximizing patient safety.

SEFH believes that the delivery of *Telepharmacy* is fully warranted provided that it is set within a clearly defined PC model that rests on quality and safety-driven criteria. *Telepharmacy* should also comply with the existing laws and regulations concerning health and pharmaceutical care, abide by the ethical principles inherent in healthcare, and follow the humanization-of-care strategy and the code of conduct advocated by the pharmacist profession.

SEFH calls on healthcare authorities, lawmakers, professional healthcare organizations, hospital pharmacy administrators and patient associations to introduce such initiatives as may be required to promote an efficient, secure and humanized use of *Telepharmacy* both by patients and healthcare providers, and to foster the conduction of research projects into the ways *Telepharmacy* can influence health outcomes.

Acknowledgements

The authors would like to express our sincere gratitude to the following individuals and institutions for their contributions to the final version of this manuscript:

- Ana Álvarez Díaz. Department of Pharmacy, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid. Spain.
- Mar Gomis Pastor. Department of Pharmacy, Santa Creu i San Pau Hospital, Barcelona. Spain.
- José Manuel Martínez Sesmero. Department of Pharmacy, San Carlos Clinical Hospital, Madrid. Spain.
- Jesús Bedrún. TIC Salut Social Foundation.
- Miguel Ángel Calleja. Department of Pharmacy, Virgen Macarena University Hospital, Seville. Spain.
- Anxo Fernández. Pharmacy Department, Santiago de Compostela University Hospital, Santiago. Spain.
- Modesto Martínez Pillado. Unidade de Calidade Consellería de Saúde. Servizo Galego de Saúde.
- Álvaro Lavandeira. Attorney to several patient associations.
- Óscar Pinar. Department of Pharmacy, 12 October University Hospital, Madrid. Spain.
- José Luis Poveda. Department of Pharmacy, La Fe University and Polytechnic Hospital, Valencia. Spain.
- José Manuel Ventura. Director-General of Pharmacy and Medical Products of the Valencia Region.
- Manuel Villa. CEO of Memopast.
- Almudena García. Social worker.
- Adolfo García. Chair of the Madrid Hepatitis C Patient Association.
- Jorge Hinojosa. Managing Director of Alianza General de Pacientes (General Patients' Alliance).
- Antonio Manfredi. Head of Acción Psoriasis (a psoriasis patients' association) in Andalusia.
- Silvia Quemada. Head of healthcare guidance programs at Asociación Española contra el Cáncer (AECC; Cancer Patients' Spanish Association) (Spanish Heart Association).
- Abelardo Sánchez. Chair of Airiños (Transplant Association of the Galicia Region).

Bibliography

1. World Health Organization. WHO Library. Telemedicine. Opportunities and Developments in Members States [Internet monograph]. Geneva [Switzerland]: 2010 [accessed 05/28/2020]. Available at: www.who.int/goe/publications/goe_telemedicine_2010.pdf
2. European Patients Forum. Carta sobre el Empoderamiento de los Pacientes [website]. Luxembourg: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.eu-patient.eu/globalassets/campaign-patient-empowerment/charter/charter_es-final.pdf
3. Alexander E, Butler CD, Darr A, Jenkins M, Long R, Shipman C, et al. ASHP Statement on Telepharmacy. *Am J Health Syst Pharm*. 2017;74(9):236-41.
4. US National Association of Boards of Pharmacy. Telepharmacy: The new frontier of patient care and professional practice [Internet monograph]. Mount Prospect (Illinois, EEUU): 2017 [accessed 05/27/2020]. Available at: https://nabp.pharmacy/wp-content/uploads/2016/07/Innovations_June_July_Final.pdf
5. Canadian Society of Hospital Pharmacist. Telepharmacy Guidelines [Internet monograph]. Ottawa [Canada]: 2017 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.cshp.ca/sites/default/files/files/publications/Official%20Publications/Telepharmacy%20Guidelines_2018.pdf
6. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desarrollo 2020: hacia el futuro con seguridad [Internet monograph]. Madrid: 2008 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/desarrollo_2020.pdf
7. Grupo de trabajo Tecno de Nuevas Tecnologías de la SEFH. Presentación [website]. Madrid [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/tecno/>
8. Grupo de trabajo Fhusion de Farmacia Hospitalaria Digital de la SEFH. Objetivos [website]. Madrid: 2020 [accessed 28/05/2020]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/fhusion/index.php/introduccion/objetivos>
9. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Proyecto MAPEX: Marco Estratégico de Telefarmacia [website]. Madrid: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
10. Calleja Hernández MA, Marillo Verdugo R. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo CMO en las consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Euromedice Vivactis; 2016.
11. Unión Europea. European Momentum for Mainstreaming Telemedicine Deployment in Daily Practice [website]. Brussels (Belgium) [accessed 05/28/2020]. Available at: <http://www.telemedicine-momentum.eu/>
12. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Tecnología de la Información y las Comunicaciones [website]. Madrid: 2010 [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://www.msccs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/tecnInfo/home.htm>
13. Skrei A, Rundquist MM. Pharmacy services in Telepharmacy: How's it working, where it's working, and what's required to practice in this new setting. *Adv Pharm*. 2017;1:1-7.
14. Tzanetakos G, Ullrich F, Mueller K. Telepharmacy rules and statutes: A 50-state survey. *Rural Policy Brief*. 2017;4:1-4.
15. Poulson LK, Nissen L, Coombes I. Pharmaceutical review using telemedicine—A before and after feasibility study. *J Telemed Telecare*. 2010;16:95-9.
16. Poudel A, Nissen LM. Telepharmacy: a pharmacist's perspective on the clinical benefits and challenges. *Integr Pharm Res Pract*. 2016;5:75-82.
17. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Documento de Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre la Telefarmacia [Internet monograph]. Madrid: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/posicionamientos_institucionales/12-POSICIONAMIENTO_TELEFARMACIA_20200510.pdf
18. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Mapa Estratégico de Atención al paciente externo (MAPEX). Modelos de estratificación de pacientes [website]. Madrid: 2019 [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/index.php/documentacion>
19. Unidad de Investigación en Telemedicina y e-Salud Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad. PITES-ISA: New services based on Telemedicine and e-Health aimed at interoperability, patient safety and decision support [Internet monograph]. Madrid: 2017 [accessed 05/28/2020]. Available at: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=01/02/2018-38a232d2cc>
20. Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 177, (25 de julio de 2015).
21. Sentencia 152/2003, de 17 de julio, del Tribunal Constitucional. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 193, (13 de agosto de 2003).
22. Ley 22/2007, de 18 de diciembre, de Farmacia de Andalucía. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 45, (21 de febrero de 2008).
23. Ley 7/2001, de 19 de diciembre, de Ordenación Farmacéutica de Cantabria. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 14, (16 de enero de 2002).
24. Ley Foral 12/2000, de 16 de noviembre, de atención farmacéutica de Navarra. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 44, (20 de febrero de 2001).
25. Ley 8/1998, de 16 de junio, de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad Autónoma de La Rioja. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 156, (1 de julio de 1998).
26. Ley 3/2019, de 2 de julio, de ordenación farmacéutica de Galicia. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 229, (24 de septiembre de 2019).
27. Consellería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalidad Valenciana. Resolución de 10 de enero de 2019, del Secretario Autonómico de Salud Pública y del Sistema Sanitario Público. *Diario Oficial de la Generalidad Valenciana* núm. 8469 de 22 de Enero de 2019.
28. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 274, (15 de noviembre de 2002).
29. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). *Diario Oficial de la Unión Europea*, L 119/1, (27 de abril de 2016)
30. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 294, (6 de diciembre de 2018).
31. Real Decreto 3/2010, de 8 de enero, por el que se regula el Esquema Nacional de Seguridad en el ámbito de la Administración Electrónica. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 25, (29 de enero de 2010).
32. Ley 9/2017, de 8 de noviembre, de Contratos del Sector Público, por la que se transponen al ordenamiento jurídico español las Directivas del Parlamento Europeo y del Consejo 2014/23/UE y 2014/24/UE, de 26 de febrero de 2014. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 272, (9 de noviembre de 2017).
33. Orden SND/293/2020, de 25 de marzo, por la que se establecen condiciones a la dispensación y administración de medicamentos en el ámbito del Sistema Nacional de Salud, ante la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 85, (27 de marzo de 2020).
34. Stratton T. Review of Research on Telepharmacy [Internet monograph]. Minnesota (EEUU): SM Group Open Access eBooks; 2016 [accessed 05/28/2020]. Available at: <http://www.smgebooks.com/telemedicine/chapters/TELMED-16-03.pdf>
35. Weldring T, Smith SMS. Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Heal Serv Insights*. 2013;61-8.
36. Alonso-Caballero J, Ferrer-Fores J. Monografía de Política y Gestión. Resultados reportados por los pacientes (PROs) [Internet monograph]. Madrid: 2017 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://fundaciongasparcasal.org/publicaciones/Monografia-4-Politica_Resultados-reportados-por-los-pacientes.pdf
37. Asociación Multisectorial de Empresas de la Electrónica, las Tecnologías de la Información y la Comunicación, de las Telecomunicaciones y de los Contenidos Digitales. Análisis de la eSalud en España [Internet monograph]. Madrid: 2014 [accessed 05/28/2020]. Available at: <http://ametic.es/es/publicaciones/análisis-de-la-e-salud-en-españa>
38. Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E. The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. *Farm Hosp*. 2017;41(3):401-9.
39. Asociación Española de Bioética y Ética Clínica. Consideraciones bioéticas ante el Covid-19 de AEBI [Internet monograph]. Madrid: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://www.cibir.es/es/bioetica/documentacion/biblioteca/covid-19/consideraciones-bioeticas-ante-el-covid-19-de-aeabi>
40. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Informe del Ministerio de Sanidad sobre los aspectos éticos en situaciones de pandemia: el SARS-COV2 [Internet monograph]. Madrid: 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: https://www.msccs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/AspectosEticos_en_situaciones_de_pandemia.pdf



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico

Desensitization protocol to nivolumab without corticosteroid use in a kidney cancer patient

Sebastián Ramírez-Cruz¹, María Amparo Lucena-Campillo¹,
Concepción Vila-Albelda², María Garrido-Arévalo³, Lorena de Agustín-Sierra¹,
Benito García-Díaz¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. ²Servicio de Alergología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España. ³Servicio de Oncología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Sebastián Ramírez Cruz
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Servicio de Farmacia.
Avenida de Orellana, s/n.
28911 Leganés (Madrid), España.

Correo electrónico:
sebastianramir@gmail.com

Recibido el 15 de octubre de 2019;
aceptado el 19 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11348

Cómo citar este trabajo

Ramírez-Cruz S, Lucena-Campillo MA, Vila-Albelda C, Garrido-Arévalo M, de Agustín-Sierra L, García-Díaz B. Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico. *Farm Hosp.* 2020;44(4):182-3.

Introducción

El sistema inmune realiza su función utilizando puntos de control que modulan la actividad de los linfocitos T y que pueden ser activados por las células tumorales para evadir la respuesta inmune¹. Una nueva estrategia antineoplásica son los inhibidores del punto de control inmune (IPC), que reactivan la respuesta antitumoral mediada por linfocitos T, liberando el bloqueo del sistema inmune en el microambiente tumoral^{1,2}. Nivolumab es un IPC que se une a PD-1, bloqueando su interacción con PD-L1 y PD-L2¹.

Los protocolos de desensibilización (PD) son estrategias que permiten reintroducir una medicación inductora de reacciones de hipersensibilidad en pacientes altamente sensibilizados que necesitan terapias de primera línea. Consisten en la administración gradual de pequeñas cantidades del fármaco hasta su dosis total terapéutica. Para aumentar la seguridad y la tolerabilidad de la desensibilización, se premedica al paciente con distintos fármacos que incluyen a los corticoides sistémicos (CTC)³. En pacientes tratados con IPC, la administración de CTC, por su efecto inmunosupresor, podría afectar negativamente a la respuesta terapéutica. Por tanto, parece justificado evitar el uso de CTC en estos pacientes².

El objetivo de este trabajo es describir el caso de una paciente que, tras una reacción de hipersensibilidad a nivolumab, ha recibido de forma segura 20 dosis del fármaco mediante un PD sin corticoides.

Descripción del caso

Mujer de 57 años, sin alergias medicamentosas conocidas e hipertensión arterial como antecedente médico de interés, que es diagnosticada en abril de 2015 de un cáncer renal de células claras estadio IV, con metástasis óseas y en suprarrenal izquierda. Inicia tratamiento con pazopanib 800 mg diarios, con enfermedad estable hasta abril de 2017, cuando se objetiva progresión pulmonar. Recibe entonces cabozantinib 60 mg diarios, con respuesta parcial. En febrero de 2018, tras nueva progresión, se inicia nivolumab 3 mg/kg (249 mg) cada dos semanas. A los 10 minutos de iniciar la infusión del tercer ciclo, la paciente comienza con eritema, broncoespasmo y disnea con una saturación de oxígeno del 89% y tensión arterial mantenida. Se detuvo de inmediato la infusión, administrando 100 mg de hidrocortisona y 5 mg de dexclorfeniramina, con rápida mejoría de los síntomas. El servicio de alergología realizó pruebas cutáneas (*prick test* e intradermorreacción), que resultaron negativas.

Dos semanas después del evento adverso, la paciente acudió a recibir un nuevo ciclo de nivolumab, con PD por pasos de velocidad ascendente. La premedicación consistió en cetirizina 20 mg, ranitidina 300 mg y prednisona 60 mg por vía oral la noche previa al ciclo. Antes del inicio de la perfusión, la paciente recibió por vía intravenosa dexametasona 20 mg, ondansetrón 8 mg, dexclorfeniramina 5 mg y ranitidina 50 mg. En el servicio

PALABRAS CLAVE

Desensibilización inmunológica; Nivolumab; Corticosteroides; Neoplasias renales.

KEYWORDS

Immunologic desensitization; Nivolumab; Corticosteroids; Kidney neoplasms.



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 farmacia se elaboró una bolsa única de 249 mg de nivolumab diluido en 249 ml de cloruro sódico al 0,9%. Siguiendo las indicaciones del servicio de alergología, el ritmo de perfusión fue dividido en 15 fases de velocidad ascendente donde, en función de la tolerancia, se progresaba en la dosis hasta completar la infusión total del fármaco (Tabla 1). Se completó este esquema de perfusión y otro adicional, 14 días después, ambos sin incidencias en la paciente.

En abril de 2018, de cara a evitar una posible interferencia entre corticosteroides e inmunoterapia, el servicio de farmacia sugirió la posibilidad de elaborar un PD sin corticoides, el cual fue diseñado por el servicio de alergología. La premedicación de este nuevo protocolo consistiría en la administración (24 horas y 1 hora antes) de ácido acetilsalicílico 300 mg, ranitidina 300 mg, montelukast 10 mg y cetirizina 20 mg. Previamente a este ciclo se suspendió el tratamiento por sospecha de progresión clínica. Tras la reevaluación radiológica, se objetivó la presencia de metástasis cerebrales y respuesta parcial a nivel extracerebral, por lo que se decidió la reanudación de nivolumab con el PD sin corticoides planificado.

En el momento de redactar este artículo (mayo de 2019) y tras 20 administraciones sin ningún efecto adverso, la paciente sigue en tratamiento, mantiene enfermedad estable y un buen estado general.

Discusión

Los CTC inducen la apoptosis de células T efectoras, alterando las células T de memoria y T reguladoras. Existe la hipótesis de que, por su mecanismo de acción, el efecto inmunosupresor de los CTC podría debilitar la eficacia de los IPC^{2,4}. Sin embargo, se dispone de datos limitados y contradictorios del efecto que puede tener el uso concomitante de altas dosis de corticoides en el seno del tratamiento con inmunoterapia.

En un estudio retrospectivo con 210 pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM), el grupo expuesto a CTC durante el primer ciclo de nivolumab obtuvo una menor tasa de respuesta y de supervivencia global (SG)². Una revisión sistemática sobre la interacción entre CTC e IPC no extrajo conclusiones claras acerca de qué tipo de CTC y dosis interferían con la inmunoterapia, sugiriendo que la administración concomitante de CTC e IPC puede no necesariamente llevar a peores resultados clínicos⁵. Otro estudio retrospectivo en pacientes *náive* con CPNM avanzado concluyó que el inicio de CTC durante el tratamiento con IPC no afecta a su eficacia, mientras que el uso de CTC previamente instaurados se asocia a una peor tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y SG, recomendándose un uso prudente de CTC cuando se inicie IPC⁴.

Consideramos útil confeccionar un PD que evitara el uso de CTC en la premedicación, empleando fármacos que actuaran a nivel del bloqueo de prostaglandinas y/o inhibidores de leucotrienos, ya que existían ejemplos seguros y efectivos en la literatura^{6,7}. Nuestro PD se basó en una simplificación de los esquemas tradicionales, con una menor duración, debido al uso de una bolsa única, que también garantizaba la estabilidad y minimizaba errores de manipulación⁸.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de nivolumab [Internet]. Madrid: Centro de Información de Medicamentos 2015 [consultado 13/05/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014002/FT_1151014002.pdf
2. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1771-5. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.004
3. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):497-504. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.12.019
4. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2872-8. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006
5. Garant A, Guilbault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:86-92. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.009

Tabla 1. Pasos del esquema de desensibilización. Bolsa única de nivolumab: 1 mg/ml (249 mg nivolumab en 249 ml de suero salino fisiológico)*

Paso	Tiempo (min)	Velocidad (ml/h)	Dosis (mg)
1	15	0,1	0,025
2	30	0,2	0,050
3	45	0,4	0,100
4	60	0,8	0,200
5	75	1,5	0,375
6	90	3,0	0,750
7	105	6,0	1,500
8	120	12,0	3,000
9	135	24,0	6,000
10	150	40,0	10,000
11	165	60,0	15,000
12	180	90,0	22,500
13	195	125,0	31,250
14	210	150,0	37,500
15	250,25	180,0	120,750

*Dosis total administrada: nivolumab 249 mg.

Tras una búsqueda bibliográfica de PD a nivolumab, se encontró un solo caso de 14 fases basado en el esquema clásico de tres bolsas, incluyendo CTC en la premedicación^{9,10}. Sin embargo, no encontramos estudios que plantearan el ahorro de CTC en PD a inmunoterapia.

Nuestra experiencia ha permitido demostrar la seguridad de utilizar un PD a nivolumab sin incluir CTC, evitando comprometer la efectividad del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

Presentación en congresos

Este caso clínico fue presentado en el 63 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, celebrado en Palma de Mallorca del 8 al 10 de noviembre de 2018 bajo el título "495. Protocolo de desensibilización a nivolumab: a propósito de un caso".

6. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):155-60. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5
7. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY, et al. A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(5):777-85. DOI: 10.1007/s00280-018-3662-0
8. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisen M, et al. A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):1003-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.015
9. Sáenz de Santa María García M, Noguero-Mellado B, Rojas-Pérez-Ezquerri P, Prieto-García A, Bartolomé-Zavala B, Tornero P. First case of allergy to nivolumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1140-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.015
10. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):574-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Desensitization protocol to nivolumab without corticosteroid use in a kidney cancer patient

Protocolo de desensibilización a nivolumab sin corticoides en una paciente con cáncer renal metastásico

Sebastián Ramírez-Cruz¹, María Amparo Lucena-Campillo¹,
Concepción Vila-Albelda², María Garrido-Arévalo³, Lorena de Agustín-Sierra¹,
Benito García-Díaz¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, Spain. ²Servicio de Alergología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, Spain. ³Servicio de Oncología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Sebastián Ramírez Cruz
Hospital Universitario Severo Ochoa.
Servicio de Farmacia.
Avenida de Orellana, s/n.
28911 Leganés (Madrid), Spain.

Email:
sebastianramir@gmail.com

Received 15 October 2019;
Accepted 19 February 2020.
DOI: 10.7399/fh.11348

How to cite this paper

Ramírez-Cruz S, Lucena-Campillo MA, Vila-Albelda C, Garrido-Arévalo M, de Agustín-Sierra L, García-Díaz B. Desensitization protocol to nivolumab without corticosteroid use in a kidney cancer patient. *Farm Hosp.* 2020;44(4):182-3.

Introduction

The immune system functions by using checkpoints that modulate T-lymphocyte activity and that can be activated by tumor cells to evade the immune response¹. A new anticancer strategy employs immune checkpoint inhibitors (ICI), which reactivate the antitumor response mediated by T lymphocytes, thus releasing the immune checkpoint blockade in the tumor microenvironment^{1,2}. Nivolumab is an ICI that binds to PD-1, blocking its interaction with PD-L1 and PD-L2¹.

Desensitization protocols (DP) are strategies to allow the reintroduction of medications that induce hypersensitivity reactions in highly sensitized patients who need first-line therapies. These protocols involve the gradual administration of small amounts of the medication up to its total therapeutic dose. To increase the safety and tolerability of desensitization, patients are premedicated with different drugs that include systemic corticosteroids (SCS)³. In patients treated with ICIs, the administration of SCSs could adversely affect the therapeutic response due to their immunosuppressive effect. Therefore, it seems justified to avoid the use of SCSs in these patients².

We describe a case study of a patient who experienced a hypersensitivity reaction to nivolumab. After she underwent a DP without corticosteroids, she safely received 20 doses of the drug.

Case description

A 57-year-old woman, without known drug allergies, but with a medical history of high blood pressure, was diagnosed in April 2015 with stage IV clear-cell renal cancer, with bone and left adrenal gland metastases. She was started on pazopanib 800 mg daily, with stable disease until April 2017, when pulmonary progression was observed. She was started on cabozantinib 60 mg daily, with partial response. In February 2018, after new progression, she was started on nivolumab 3 mg/kg (249 mg) every two weeks. Ten minutes after starting the third infusion cycle, the patient began to exhibit erythema, bronchospasm, and dyspnea with an oxygen saturation of 89% and steady blood pressure. Infusion was stopped immediately, and hydrocortisone 100 mg and dexchlorpheniramine 5 mg were administered, with rapid improvement of symptoms. The Allergy Department performed skin tests (prick test and intradermo-reaction) with negative results.

Two weeks after the adverse event, the patient attended for a new cycle of nivolumab, using a PD stepped up speed. Premedication comprised orally administered cetirizine 20 mg, ranitidine 300 mg, and prednisone 60 mg the night before the cycle. Before starting infusion, the patient received intravenous dexamethasone 20 mg, ondansetron 8 mg, dexchlorpheniramine 5 mg, and ranitidine 50 mg. The Pharmacy Department compounded a

KEYWORDS

Immunologic desensitization; Nivolumab; Corticosteroids;
Kidney neoplasms.

PALABRAS CLAVE

Desensibilización inmunológica; Nivolumab; Corticosteroides;
Neoplasias renales.



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.

single bag of nivolumab 249 mg diluted in 0.9% sodium chloride 249 mL. Based on indications provided by the Allergy Department, the rate of perfusion followed a rapid 15-step scheme subject to patient tolerance until completion of the total drug infusion (Table 1). This perfusion scheme, and an additional one 14 days later, were completed without adverse events.

In April 2018, in order to avoid possible unwanted interactions between the use of corticosteroids and immunotherapy, the Pharmacy Department suggested the possibility of developing a DP without corticosteroids. This DP was subsequently designed by the Allergy Department. Under the new protocol, premedication was given 24 hours and 1 hour before the initiation of the DP. Premedication comprised acetylsalicylic acid 300 mg, ranitidine 300 mg, montelukast 10 mg, and cetirizine 20 mg. Prior to this cycle, treatment was discontinued due to suspicion of clinical progression. After radiological reassessment, brain metastases and a partial response at the extracerebral level were observed, and so DP to nivolumab without planned corticosteroids was resumed.

At the time of writing (May 2019), and after 20 administrations without any adverse effects, the patient remains in treatment with stable disease and with a good general condition.

Discussion

Systemic corticosteroids induce apoptosis of effector T cells, altering memory T cells and regulatory T cells. One hypothesis suggests that, due to their mechanism of action, the immunosuppressive effect of SCSs could weaken the effectiveness of ICIs^{2,4}. However, there are limited and contradictory data on the effect of the concomitant use of high doses of corticosteroids on the course of immunotherapy treatment.

A retrospective review of 210 patients with non-small-cell lung carcinoma (NSCLC) found that the group that was exposed to SCSs during the first nivolumab cycle had a lower response rate and shorter overall survival (OS) than those who did not². A systematic review of SCS and ICI interactions did not come to a clear conclusion on interference between SCSs (type and dose) and immunotherapy, suggesting that the concomitant administration of SCSs and ICIs may not necessarily lead to worse clinical outcomes⁵. Another retrospective study in PD-(L)1-naïve patients with advanced NSCLC found that the initiation of SCSs during treatment with ICIs does not affect their efficacy, whereas the use of previously established SCSs remained associated with a worse response rate, decreased progression-free survival, and decreased OS. The prudent use of SCSs when initiating ICIs was recommended⁴.

We consider that it would be useful to design a DP that avoids the use of SCSs in premedication and uses prostaglandin blockers and/or leukotriene inhibitors given that the literature has provided examples of their safety and efficacy^{6,7}. Our DP was simpler and shorter than traditional schemes because of the use of a single bag, which also guaranteed stability and minimized handling errors⁸.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de nivolumab [Internet]. Madrid: Centro de Información de Medicamentos 2015 [accessed 13/05/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1151014002/FT_1151014002.pdf
2. Scott SC, Pennell NA. Early use of systemic corticosteroids in patients with advanced NSCLC treated with nivolumab. *J Thorac Oncol.* 2018;13(11):1771-5. DOI: 10.1016/j.jtho.2018.06.004
3. Sloane D, Govindarajulu U, Harrow-Mortelliti J, Barry W, Hsu FI, Hong D, *et al.* Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(3):497-504. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.12.019
4. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, *et al.* Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2872-8. DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006
5. Garant A, Guibault C, Ekmekjian T, Greenwald Z, Murgoi P, Vuong T. Concomitant use of corticosteroids and immune checkpoint inhibitors in patients with hematologic or solid neoplasms: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;120:86-92. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.10.009

Table 1. Steps of the desensitization protocol. Single bag of nivolumab 1 mg/ml, nivolumab 249 mg in physiological saline 249 mL*

Step	Time, min	Rate, mL/h	Dose, mg
1	15	0.1	0.025
2	30	0.2	0.050
3	45	0.4	0.100
4	60	0.8	0.200
5	75	1.5	0.375
6	90	3.0	0.750
7	105	6.0	1.500
8	120	12.0	3.000
9	135	24.0	6.000
10	150	40.0	10.000
11	165	60.0	15.000
12	180	90.0	22.500
13	195	125.0	31.250
14	210	150.0	37.500
15	250.25	180.0	120.750

*Total dose administered: nivolumab 249 mg.

After a literature search of DP to nivolumab, we found a single case of a 14-step protocol using the classic three-bag scheme, which included SCSs in premedication^{9,10}. However, we found no studies that addressed DP to immunotherapy without SCSs.

Our experience has demonstrated the safety of using a DP to nivolumab without SCSs, which did not compromise the effectiveness of treatment.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Presentation at Congresses

An initial version of this paper was published as a communication at the 63rd SEFH Congress, Palma de Mallorca, Spain, 8-10 November 2018 (495. Desensitization protocol to nivolumab: a case study).

6. Breslow RG, Caiado J, Castells MC. Acetylsalicylic acid and montelukast block mast cell mediator-related symptoms during rapid desensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009;102(2):155-60. DOI: 10.1016/S1081-1206(10)60247-5
7. Chung SJ, Kang SY, Kang RY, Kim YC, Lee KH, Kim TY, *et al.* A new non-dilution rapid desensitization protocol successfully applied to all-grade platinum hypersensitivity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2018;82(5):777-85. DOI: 10.1007/s00280-018-3662-0
8. Vidal C, Méndez-Brea P, López-Freire S, Bernárdez B, Lamas MJ, Armisen M, *et al.* A modified protocol for rapid desensitization to chemotherapy agents. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4(5):1003-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.05.015
9. Sáenz de Santa María García M, Noguerado-Mellado B, Rojas-Pérez-Ezquerri P, Prieto-García A, Bartolomé-Zavala B, Tornero P. First case of allergy to nivolumab. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):1140-1. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.015
10. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, *et al.* Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(3):574-80. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.044

RECTIFICACIÓN

“En el pasado número extraordinario de Farmacia Hospitalaria (Farm Hosp. 2020;44(Supl.1):24-7) se recogió en el artículo “Retos del farmacéutico de hospital en la evaluación de la evidencia científica y su incorporación a los protocolos farmacoterapéuticos a través de las comisiones en tiempos de COVID-19”, del que son autores Cecilia M. Fernández-Llamazares y Eduardo López-Briz, que laboratorios SESDERMA había sido expedientado por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad Valenciana. Esta información es incorrecta, toda vez que la noticia de prensa de la Agencia Efe a la que se hacía alusión (<https://www.efecom.com/efe/comunitat-valenciana/economia/sanidad-apercibe-a-sesderma->

por-publicitar-un-supuesto-producto-anti-covid/50000882-4242871#) mencionaba únicamente que dicho laboratorio había sido “apercibido”, sin mayor información acerca de las repercusiones de este hecho.

Igualmente, en el mismo artículo, se hace una alusión desafortunada al poder interpretarse erróneamente una calificación de los laboratorios SESDERMA como un posible ejemplo de maquilladores de la mentira y exponentes de la posverdad. Tanto los autores del citado artículo como la Dirección de la revista rechazan dicha interpretación, y desean expresar su respeto y públicas disculpas a laboratorios SESDERMA por el posible error de interpretación”.

