

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

Originales

- 185** **Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid**
Elena Alba Álvaro-Alonso, Pilar Tejedor-Prado, Antonio Aguilar-Ros, Ismael Escobar-Rodríguez
- 192** **Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama**
Eva González-Haba-Peña, Margarita Garrido-Siles, María José Martínez-Bautista, Amparo Burgos-San José, Azucena Aldaz-Pastor, Irene Mangues-Bafalluy; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- 198** **Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria**
María José Gimeno-Jordá, Teresa Giménez-Poderos, Eva Negro-Vega, Edurne Fernández-de Gamarra, Patricia Sanmartín-Fenollera, Ana Lozano-Blázquez, Jaime González-López, Amparo Talens-Bolós, Raquel Arrieta-Navarro, Manuel Soría-Soto; Grupo de trabajo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- 212** **Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica**
María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

Original breve

- 218** **Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo**
Manuel David Gil-Sierra, Esmeralda Ríos-Sánchez, María del Pilar Briceño-Casado

Revisión

- 222** **Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias**
Paula Schaiquevich, Natalia Riva, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez, Paulo Cáceres-Guido

Artículo especial

- 230** **Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM)**
Mónica Clemente-Martí, Pilar Ausín-Herrero, Nuria Carballo-Martínez, Vicente Merino-Bohórquez, Ana Gómez-Bastero, Víctor Manuel López-García; Equipo del Proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares) (Anexo)

Caso clínico

- 238** **Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol**
Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco



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
mmorenomas@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@ism.org

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

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

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

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

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

M. Antonia Mangués Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona
España
mmangues@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 JULIO 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/eh/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 promovidas y avaladas por la SEFH o al menos por dos sociedades científicas, o bien promocionadas 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.

Protocolos. Con objeto de hacer más accesible la metodología de la investigación, reducir el sesgo de publicación y mejorar su calidad, facilitando la publicación de los resultados *in extenso*, *Farmacia Hospitalaria* acepta y estimula la publicación de los protocolos de investigación de los estudios que tengan un diseño suficientemente ambicioso o complejo como para que tenga sentido publicar previamente su protocolo (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, *scoping reviews*, estudios observacionales, etc.) y que no hayan finalizado la obtención de datos (o la inclusión de pacientes) en el momento del envío.

Es recomendable, de acuerdo con la revisión 2013 de la Declaración de Helsinki, que los protocolos de investigación presentados hayan sido incluidos en los registros oficiales, como por ejemplo PROSPERO (www.crd.york.ac.uk/prosperto/), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo de Ensayos Clínicos (www.clinicaltrialsregister.eu), Registro de Ensayos Clínicos de la FDA (<https://clinicaltrials.gov/>), lo que se mencionará explícitamente si es el caso.

A los protocolos les serán de aplicación las consideraciones generales de responsabilidad ética aplicables a otro tipo de artículos, por lo que deberán contar con el visto bueno reciente (3-6 meses) de los comités éticos correspondientes.

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máxima)	Texto (palabras máxima)	Tablas y figuras (máxima)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máxima)
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	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6 [excepto si se trata de autoría colectiva]

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 estas guías:

- Guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>
- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>

- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <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/>
- Guía AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreetrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv/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.seth.es/gdcr/index.php/th/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 los documentos de consenso, artículos especiales y protocolos 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 importantes 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 llevarlo, pero si lo tienen deberá ser en español e inglés.

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

Describir en un párrafo de 100 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.

Añadir un segundo párrafo (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 período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, pautas de tratamiento, intervenciones realizadas, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. Deberán identificarse los medicamentos o sustancias químicas que se han utilizado, la(s) dosis y vía(s) de administración.

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes 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 indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de *p*). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

Discusión: Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Deben desarrollarse los siguientes aspectos:

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de 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 deben ser 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 *U.S. 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 citará 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, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. 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-Correales 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, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
 - Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. Farm Hosp [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];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 [consultado 6/11/2014]. 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)
 U.S. National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. 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, incluso los estudios observacionales de mínima intervención tanto prospectivos como retrospectivos, 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/politicas-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 comité ético de investigación clínica. 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 5.
Septiembre-Octubre 2020

Originales

- 185 Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid
Elena Alba Álvaro-Alonso, Pilar Tejedor-Prado, Antonio Aguilar-Ros, Ismael Escobar-Rodríguez
- 192 Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama
Eva González-Haba-Peña, Margarita Garrido-Siles, María José Martínez-Bautista, Amparo Burgos-San José, Azucena Aldaz-Pastor, Irene Mangués-Bafalluy; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- 198 Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria
María José Gimeno-Jordá, Teresa Giménez-Poderos, Eva Negro-Vega, Edurne Fernández-de Gamarra, Patricia Sanmartín-Fenollera, Ana Lozano-Blázquez, Jaime González-López, Amparo Talens-Bolós, Raquel Arrieta-Navarro, Manuel Soria-Soto; Grupo de trabajo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
- 212 Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica
María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

Original breve

- 218 Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo
Manuel David Gil-Sierra, Esmeralda Ríos-Sánchez, María del Pilar Briceño-Casado

Revisión

- 222 Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias
Paula Schaiquevich, Natalia Riva, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez, Paulo Cáceres-Guido

Artículo especial

- 230 Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM)
Mónica Climente-Martí, Pilar Ausín-Herrero, Nuria Carballo-Martínez, Vicente Merino-Bohórquez, Ana Gómez-Bastero, Víctor Manuel López-García; Equipo del Proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares) (Anexo)

Caso clínico

- 238 Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol
Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 44. Number 5.
September-October 2020

Originals

- 185 Centralization of the methadone maintenance plan in a hospital pharmacy department in the Community of Madrid
Elena Alba Álvaro-Alonso, Pilar Tejedor-Prado, Antonio Aguilar-Ros, Ismael Escobar-Rodríguez
- 192 Observational study of clinical toxicity with different formulations of docetaxel in breast cancer patients
Eva González-Haba-Peña, Margarita Garrido-Siles, María José Martínez-Bautista, Amparo Burgos-San José, Azucena Aldaz-Pastor, Irene Mangués-Bafalluy; Oncologic Pharmacy Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists
- 198 Evaluation of specialized training in hospital pharmacy
María José Gimeno-Jordá, Teresa Giménez-Poderos, Eva Negro-Vega, Edurne Fernández-de Gamarra, Patricia Sanmartín-Fenollera, Ana Lozano-Blázquez, Jaime González-López, Amparo Talens-Bolós, Raquel Arrieta-Navarro, Manuel Soria-Soto; Tutors Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists
- 212 Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison
María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

Brief original

- 218 Use of ustekinumab after other biological therapies in moderate-severe psoriasis: Real long-term data
Manuel David Gil-Sierra, Esmeralda Ríos-Sánchez, María del Pilar Briceño-Casado

Review

- 222 Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy
Paula Schaiquevich, Natalia Riva, Cecilia Maldonado, Marta Vázquez, Paulo Cáceres-Guido

Special article

- 230 Best practices for interdisciplinary care of uncontrolled severe asthma patients (TEAM project)
Mónica Climente-Martí, Pilar Ausín-Herrero, Nuria Carballo-Martínez, Vicente Merino-Bohórquez, Ana Gómez-Bastero, Víctor Manuel López-García; TEAM project team (Appendix).

Clinical case

- 238 Cerebellar syndrome caused by metronidazole
Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid

Centralization of the methadone maintenance plan in a hospital pharmacy department in the Community of Madrid

Elena Alba Álvaro-Alonso¹, Pilar Tejedor-Prado¹, Antonio Aguilar-Ros², Ismael Escobar-Rodríguez¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ²Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Elena Alba Álvaro-Alonso
Avda. Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid, España.

Correo electrónico:
elena.alvaro.alonso@gmail.com

Recibido el 5 de diciembre de 2019;
aceptado el 22 de marzo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11384

Cómo citar este trabajo

Álvaro-Alonso EA, Tejedor-Prado P, Aguilar-Ros A, Escobar-Rodríguez I. Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid. *Farm Hosp*. 2020;44(5):185-91.

Resumen

En febrero de 2018 se publicó en la Comunidad de Madrid la Resolución 189/2018 con el objetivo de centralizar el procedimiento de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona a los Centros de Atención Integral a Drogodependientes del Servicio Madrileño de Salud bajo la responsabilidad de un servicio de farmacia hospitalaria.

El servicio de farmacia hospitalaria inició esta actividad en marzo de 2018, siendo la primera vez que se centraliza en un servicio de farmacia hospitalaria la gestión integral del plan de mantenimiento con metadona para la atención de pacientes drogodependientes en la Comunidad de Madrid.

Al inicio del proyecto se analizó el circuito anterior, se adaptó el laboratorio de farmacotecnia y se diseñó el procedimiento de adquisición de metadona. Se implementó una vía de comunicación con los Centros de Atención Integral a Drogodependientes, diseñándose formularios de solicitud y se establecieron los correspondientes procedimientos de control derivados de su naturaleza estupefaciente.

Se han diseñado y adjudicado, cumpliendo la Ley de Contratos de la Administración Pública, procedimientos normalizados para la adquisición

Abstract

In February 2018, Resolution 189/2018 was published in the Autonomous Community of Madrid with the objective of centralizing the procedure for the acquisition, preparation, distribution, and dispensing of methadone to Centres for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients within the Madrid Health Service under the responsibility of a Hospital Pharmacy Service.

The Hospital Pharmacy Service began this activity in March 2018. This is the first time that the comprehensive management of a methadone maintenance plan has been centralized in an Hospital Pharmacy Service for the care of drug-dependent patients in the Autonomous Community of Madrid.

At the beginning of the Project, the previous workflow was analysed, the pharmaceutical laboratory was adapted, and the methadone acquisition procedure was designed. A communication channel with the Centres for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients was implemented and application forms were designed. Corresponding control procedures were established given that the medication under consideration was a narcotic.

Standard procedures for the acquisition of methadone, of containers for personalized dosing in Centres for the Comprehensive Care of Drug

PALABRAS CLAVE

Metadona; Tratamiento de sustitución de opiáceos; Alcaloides opiáceos; Dependencia de heroína; Preparaciones farmacéuticas; Servicio de farmacia en hospital; Seguridad del paciente.

KEYWORDS

Methadone; Opiate substitution treatment; Opiate alkaloids; Heroin dependence; Pharmaceutical preparations; Pharmacy service hospital; Patient safety.



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.

sición de metadona, envases para la dosificación personalizada en los Centros de Atención Integral a Drogodependientes y rutas de transporte. Asimismo, se ha adjudicado un concurso para la implementación de un sistema informático de gestión y sistemas automatizados de dispensación, actualmente en vías de instalación.

También se está actualizando el protocolo farmacoterapéutico del Plan de mantenimiento con metadona de la Comunidad de Madrid.

En año y medio se han elaborado 5.300 litros de metadona solución y se han dispensado 2.844 prescripciones individualizadas.

Disponemos de resultados de calidad percibida por los profesionales de los Centros de Atención Integral a Drogodependientes mediante una encuesta de satisfacción. La tasa de respuesta fue del 92%. El grado de satisfacción global fue: 91% muy satisfecho/bastante satisfecho y 9% satisfecho. Destaca el alto grado de satisfacción (bastante o muy satisfecho) del 81,8% con la eficacia y rapidez de la resolución de incidencias por parte de los profesionales del servicio de farmacia.

Este proceso permite incorporar el conocimiento y experiencia de los farmacéuticos especialistas a este ámbito asistencial, así como aprovechar recursos, instalaciones y procedimientos ya existentes. Todo ello redundará en un abordaje eficiente, eficaz y seguro de esta actividad clínico-asistencial y posibilitará un cambio de modelo de asistencia farmacoterapéutica de los pacientes dependientes de opiáceos.

Introducción

La metadona fue sintetizada en los años 40 del siglo pasado. Es un agonista opiáceo puro de origen sintético que presenta afinidad y una marcada actividad en los receptores μ . Muestra una potencia ligeramente superior a la de la morfina y mayor duración de acción, aunque con menor efecto euforizante¹. Por ello es una alternativa a la morfina: mismas propiedades analgésicas pero con efectos adversos más leves².

Fue en 1964 cuando comenzó a utilizarse en programas clínicos con fines de deshabituación a opiáceos como la heroína. Esta práctica fue desarrollada por un equipo de investigación de la Universidad Rockefeller de Nueva York³. Estos programas, denominados programas de mantenimiento con metadona (PMM), surgieron tras la Segunda Guerra Mundial con el objetivo de tratar la adicción a la heroína, en respuesta al aumento desorbitado del consumo y muertes relacionadas con esta sustancia de abuso que tuvo lugar a finales de los años 50 y comienzos de los 60 en la ciudad de Nueva York^{4,5}.

La metadona fue, por tanto, la primera terapia de sustitución con opiáceos en Estados Unidos, Australia y Europa y continúa siendo la más usada en la actualidad. Ha demostrado claramente reducir el consumo ilícito de heroína, las muertes por sobredosis de esta droga, y disminuir la frecuencia de inyección y la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana⁶. Además, mejora la calidad de vida de los pacientes, incluyendo cambios positivos en la salud y el funcionamiento tanto social como físico^{7,8}. Los tratamientos de mantenimiento con metadona oral han demostrado ser efectivos tanto para los pacientes individualmente como para la salud pública, además de ser coste-efectivos^{9,10}.

En España, el consumo de heroína alcanzó su incidencia más alta en la década de los 80¹¹. La primera normativa española relativa a la prescripción y dispensación de metadona para el tratamiento de la dependencia a opiáceos apareció en 1983, aunque hasta 1990 no se normalizaron los criterios de prescripción, generalizándose su uso. A partir de entonces comenzaron a ponerse en práctica toda una serie de leyes sobre la regulación e implantación de los PMM¹²⁻¹⁶ que han ido evolucionando hasta la actualidad¹⁷.

En la Comunidad de Madrid, mediante el Decreto 125/2017, de 17 de octubre, del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura orgánica del Servicio Madrileño de Salud, se incorporó la estructura de la Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria, la Subdirección General de Asistencia en Adicciones (SGAA), asumiendo dicha Dirección General las competencias sobre "la planificación y coordinación de los recursos de tratamiento, rehabilitación y reinserción de que disponen las Administraciones Públicas en materia de drogodependencias, así como de aquellos recursos pertenecientes a instituciones de titularidad privada que reciban fondos públicos en el ámbito de la Comunidad para tareas de asistencia a las adicciones".

Addiction Patients, and transport routes were designed and contracted out through public tender in compliance with the Public Administration Contract Law. A tender has also been awarded for the implementation of a computerized management system and automated dispensing systems, which are currently undergoing installation.

The pharmacotherapeutic protocol of the Methadone Maintenance Plan of the Autonomous Community of Madrid is also being updated.

Over 18 months, 5,300 L of methadone solution have been prepared and 2,844 individual prescriptions have been dispensed.

High levels of perceived satisfaction were reported via a questionnaire administered to the Centre for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients staff. The response rate was 92%. Overall satisfaction was very satisfied/quite satisfied (91%) and satisfied (9%). These results highlight the high level of satisfaction (quite satisfied or very satisfied: 81.8%) with the effectiveness and speed of resolution of incidents by the Hospital Pharmacy Service staff.

This process incorporates the knowledge and experience of hospital pharmacists into this healthcare field, as well as taking advantage of existing resources, facilities, and procedures. All these aspects lead to an efficient, effective, and safe approach to this clinical-care activity and enable a change in the pharmacotherapeutic health care model for opioid-dependent patients.

La SGAA coordina una red de centros y servicios con el objetivo de atender a los ciudadanos de la Comunidad Autónoma que presentan problemas de consumo y adicción de drogas y anualmente supone alrededor de 22.000. De todos ellos, aproximadamente el 16% tienen prescrito el medicamento metadona como un sustitutivo opiáceo indicado para el tratamiento de su trastorno adictivo por consumo de heroína.

A raíz de este cambio organizativo se publicó la Resolución 189/2018¹⁸, en la que se encomendaban a un servicio de farmacia hospitalaria (SFH) las tareas de suministro diario de metadona a los Centros de Atención Integral a Drogodependientes (CAID) de la SGAA del Servicio Madrileño de Salud. Esta Resolución tiene por objetivo centralizar el procedimiento de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona gestionado por el SFH como primer paso que posibilite un cambio de modelo de la asistencia farmacoterapéutica para el tratamiento de los pacientes incluidos en este programa (entre 3.000 y 5.000), que reciben metadona en los 27 CAID que se distribuyen a lo largo de la Comunidad de Madrid.

En una primera fase debería asumirse la gestión de adquisición y elaboración de metadona siguiendo con el circuito actual de distribución, dosificación y administración personalizada en cada CAID.

En una segunda fase se asumirían las actuaciones dirigidas a la protocolización, estandarización y armonización de los tratamientos, mediante la elaboración de protocolos farmacoclinicos de prescripción y la atención farmacéutica, incluyendo la difusión de estrategias de información y formación dirigidas a profesionales y pacientes de los CAIDs.

Como resultado de lo anteriormente expuesto, así como de la Resolución 189/2018¹⁸ y teniendo en el horizonte estos objetivos por fases, el SFH inició las actividades encomendadas en marzo de 2018, siendo la primera vez que farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria son responsables de este tipo de funciones en el ámbito del tratamiento de las adicciones en la Comunidad de Madrid. Esto abre todo un abanico de posibilidades de actuación que permitirán no sólo aprovechar y optimizar recursos ya existentes, sino también posibilitar un cambio de modelo de asistencia farmacoterapéutica, incorporando las competencias, habilidades y conocimiento del farmacéutico especialista al proceso asistencial.

El objetivo de este artículo es describir el proceso de centralización del procedimiento de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona en el SFH que permita un cambio de modelo de la asistencia farmacoterapéutica para el tratamiento de los pacientes incluidos en el PMM incorporando al farmacéutico especialista al proceso asistencial.

Métodos

Para acometer la primera fase del proyecto se realizó un análisis del circuito previo a la Resolución 189/2018¹⁸ para la adquisición de todos los

medios y materiales necesarios para implementar la puesta en marcha de la Unidad de Farmacia Centralizada en el SFH.

Para ello, se habilitó en las instalaciones del servicio de farmacia un laboratorio de farmacotecnia, equipado con matraces aforados de 500 ml, 1.000 ml, 2.000 ml y 2.500 ml de volumen, una balanza de precisión, agitadores magnéticos, imanes, vasos de precipitados de 800 ml, 2.000 ml y 3.000 ml, varillas de vidrio, un ordenador de mesa y con los requerimientos de seguridad necesarios mediante control electrónico de acceso y almacenamiento de seguridad debido a la naturaleza estupefaciente de los medicamentos a utilizar.

Posteriormente, se estableció el procedimiento de adquisición de hidrocloreto de metadona a través de la Agencia Española del Medicamento y de metadona comprimidos al laboratorio proveedor para garantizar el suministro de los CAIDs. Asimismo, se estableció el nuevo circuito, horarios, ruta y procedimientos de seguridad para el transporte de los medicamentos a los CAIDs. Al inicio del programa, la adquisición se realizaba mediante compra directa al laboratorio proveedor. Posteriormente se diseñó y adjudicó, cumpliendo la Ley de Contratos de la Administración Pública, un procedimiento normalizado para la adquisición de hidrocloreto de metadona y metadona comprimidos mediante concurso público.

También se implementó un sistema de comunicación entre el SFH y los CAIDs, creando una nueva cuenta de correo electrónico exclusiva para este programa. Asimismo, se diseñaron dos formularios de solicitud, uno para metadona en solución oral (Figura 1) y otro para metadona comprimidos (Figura 2), mediante los cuales los diferentes CAIDs envían sus solicitudes individualizadas al SFH.

Se redactaron y aprobaron por la Comisión de Calidad del SFH seis procedimientos normalizados de trabajo de todos los procesos del programa, siguiendo la metodología implementada en el SFH y basada en la certificación del SFH por el Sistema de Gestión ISO 9001:2015 obtenida en el año 2012.

Asimismo, se formó al personal técnico del servicio de farmacia tanto en las cuestiones teóricas como prácticas del programa para incorporar esta actividad en sus tareas diarias.

Metadona en solución oral

Con respecto a los aspectos galénicos, la metadona en solución oral se elabora siguiendo la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*¹⁹ a concentración 10 mg/ml, según Formulario Nacional²⁰, en soluciones de diferentes volúmenes dependiendo de las necesidades de los CAIDs.

Las diferentes solicitudes pueden variar en función del número de pacientes y población atendida en el CAID o periodos vacacionales, solicitándose desde 5.000 mg hasta 200.000 mg de hidrocloreto de metadona (desde 0,5 hasta 20 litros). Esto obliga a que los lotes de solución de metadona elaborados se acondicionen en volúmenes múltiples de 0,5 litros usando como material de acondicionamiento final frascos de vidrio tapocia de 1 y/o 2,5 litros de capacidad. Durante la elaboración, se asignan los lotes correspondientes según el libro recetario, y se cumplimenta la ficha de control de elaboración correspondiente. En dicho formulario quedan registrados los lotes que se dispensan a cada CAID, garantizando así la

Figura 1. Formulario de solicitud de metadona 1% solución.

Hospital Universitario Infanta Leonor Hospital Virgen de la Leona	
HOJA DE SOLICITUD DE METADONA AL 1 % AL SERVICIO DE FARMACIA	
FECHA DE SOLICITUD:	_____
FECHA DE ENTREGA:	_____
DESTINATARIO:	SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR
A LA ATENCIÓN DE:	SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR
REMITE:	
NOMBRE DEL CENTRO: _____	
ASUNTO: SUMINISTRO DE SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE METADONA	
Se solicita la cantidad de _____ mg de SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE METADONA 1 % necesarios para este Centro desde el día _____ hasta el día _____.	
Fdo. (Nombre y apellido) (Responsable asistencial del CAID/Unidad o persona en la que delegue)	
REMITIR POR CORREO ELECTRONICO farmetadona.hvll@salud.madrid.org	

Figura 2. Formulario de solicitud de metadona comprimidos.

Hospital Universitario Infanta Leonor Hospital Virgen de la Leona	
HOJA DE SOLICITUD DE METADONA COMPRIMIDOS (METASEDIN®) AL SERVICIO DE FARMACIA	
Datos del médico responsable de la prescripción:	
FECHA:	_____
MÉDICO:	_____
Nº DE COLEGIADO:	_____
CENTRO PRESCRIPTOR:	_____
TELÉFONO:	_____
FECHA TOPE DE RECEPCIÓN: (tener coincidir con ruta mensajero)	_____
FIRMA Y SELLO:	_____
Fdo.:	(Nombre y apellidos)
Datos del paciente:	
NOMBRE:	_____
PRESCRIPCIÓN METASEDIN®:	_____
DOSIS DIARIA:	_____
NÚMERO DE DÍAS:	(máx 35)
Nº comprimidos totales METASEDIN® 5 mg:	_____
Nº comprimidos totales METASEDIN® 30 mg:	_____
Nº comprimidos totales METASEDIN® 40 mg:	_____
Solicitud de metadona comprimidos (METASEDIN®) para reposición de stock:	
Nº comp. METASEDIN® 5 mg:	_____
Nº comp. METASEDIN® 30 mg:	_____
Nº comp. METASEDIN® 40 mg:	_____
Fdo.:	(Nombre y apellidos)
(Responsable asistencial del CAID/Unidad o persona en la que delegue)	
REMITIR POR CORREO ELECTRONICO farmetadona.hvll@salud.madrid.org	

trazabilidad de la elaboración. Una vez acondicionadas, las botellas se etiquetan, se sellan con parafilm y se custodian en cámara frigorífica a 2 °C-8 °C y en condiciones de seguridad (la cámara frigorífica dispone de una sonda que monitoriza la temperatura y su puerta permanece cerrada bajo llave hasta el momento de la dispensación).

Metadona en comprimidos

La metadona en comprimidos también se dispensa a los CAIDs mediante prescripciones individualizadas realizadas por los facultativos médicos de cada CAID. La dosis se acondiciona de forma individual por paciente y en función de la especialidad de metadona, proporcionando en cada una de ellas prospecto informativo.

Por último, se estableció una programación de trabajo semanal según la cual, cuatro días se emplean para elaborar metadona en solución y uno para preparar las prescripciones individualizadas de metadona comprimidos.

Transporte y distribución

Para la selección de la empresa responsable de la distribución y transporte del hidrocloreto de metadona y metadona comprimidos se diseñó y adjudicó, cumpliendo la Ley de Contratos de la Administración Pública, un procedimiento normalizado mediante concurso público.

En primer lugar, se definió la ruta de transporte asignando un día de la semana a cada CAID, y se establecieron las condiciones de seguridad y prevención de roturas de envases durante el mismo (se transportan en neveras flexibles con separadores acolchados entre las botellas para evitar que durante el transporte choquen entre sí y se rompan). Concretamente, y como mecanismo de control y seguridad, se estableció un formulario de control de transporte, entrega y devolución diario entre la empresa de transporte y sus profesionales y el SFH. Dicho formulario recoge el número de envases de metadona solución y su volumen, los miligramos totales solicitados por cada CAID y si han solicitado o no tratamientos individualizados de metadona en comprimidos. Asimismo, dicho formulario también contiene un último apartado para que el CAID selle y rubrique que la entrega ha sido correcta cuando ésta se produce.

Por otra parte, el SFH también se responsabiliza de revisar la contabilidad de los CAIDs mediante los cuadernos diarios de dispensación y balance de contabilidad que se envían vía correo electrónico, lo cual garantiza el correcto uso y control del medicamento.

Circuito diario

Con una semana de antelación cada CAID envía los formularios de solicitud, tanto de metadona solución como las prescripciones de metadona comprimidos, por correo electrónico. Los datos se anonimizan mediante el envío de ficheros encriptados con clave aparte facilitada previamente por los CAIDs. El personal administrativo del SFH recibe, registra y archiva las solicitudes, y el farmacéutico las revisa, valida y define la programación semanal. Se elabora metadona en solución y se preparan los tratamientos individualizados de metadona comprimidos siguiendo dicha

programación. Tras la validación farmacéutica del proceso de elaboración se cumplimentan las hojas de ruta, realizándose dos copias. Diariamente se entrega al transportista la metadona siguiendo la hoja de ruta establecida según la programación semanal. El transportista firma su conformidad en una de las copias, la cual se entrega al administrativo para su archivo. Posteriormente, se entrega al transportista la segunda copia, y comienza el circuito de transporte. A medida que realiza la entrega correspondiente a cada CAID, éstos comprueban que la dispensación de metadona se corresponde con lo que han solicitado. Si todo es correcto, el CAID sella la entrega en el apartado correspondiente. Este procedimiento se repite con cada CAID programado en la ruta de transporte, de tal manera que al finalizar el reparto diario, el impreso contiene el sello de cada CAID. Este formulario es devuelto al SFH por el transportista y se archiva, sirviendo como comprobante de que el envío y dispensación de metadona de ese día ha sido correcto. En caso de encontrar alguna discrepancia, el CAID se comunica con el SFH para que ésta sea resuelta.

Por último, con motivo de conocer el grado de satisfacción del programa de centralización en los diferentes CAIDs, se diseñó una encuesta de calidad percibida que contenía siete preguntas (Tabla 1) con cinco posibles respuestas de escala de Likert (nada satisfecho, poco satisfecho, satisfecho, bastante satisfecho y muy satisfecho). Se envió a 24 CAIDs por correo electrónico mediante la plataforma de Formularios de Google®.

Resultados

Durante el primer año de implantación se han convocado y adjudicado, cumpliendo la Ley de Contratos de la Administración Pública, procedimientos para la adquisición de metadona, envases para la dosificación personalizada en los CAIDs y transporte de metadona desde el hospital a los CAIDs. Todas las especificaciones técnicas, necesidades y criterios de valoración han sido establecidos por el personal facultativo del SFH.

El SFH atiende a una red de 27 CAIDs, con un número estimado de entre 3.000 y 5.000 pacientes incluidos en el PMM.

Desde el inicio del proyecto, en el periodo abril de 2018-septiembre de 2019 se han elaborado un total de 5.293,5 litros de metadona solución. Más concretamente, 76 lotes de metadona 10 mg/ml solución de 1 litro y 2.087 lotes de metadona 10 mg/ml de 2,5 litros, lo cual supone un total de 5.217,5 litros. Esto se corresponde con un consumo de 52.935 g de metadona en forma de clorhidrato, es decir, prácticamente 53 kg. Del total elaborado se han dispensado 5.242,75 litros.

Se han dispensado un total de 151.579 comprimidos de metadona de 5 mg, 30 mg y 40 mg, lo que representa en unidades 32.857, 62.164 y 56.558, respectivamente. Estas cifras se corresponden con la dispensación de 2.844 peticiones individualizadas. Las causas y motivos de la dispensación de esta forma farmacéutica fueron el desarrollo de intolerancia a la metadona en solución, motivos personales de desplazamiento, de trabajo o vacacionales, o bien por ser pacientes con un buen control y adherencia.

La media mensual de peticiones dispensadas es de 138,7, aunque es de destacar que su valor se triplica en los meses de verano por cambio de metadona en solución a comprimidos para facilitar el desplazamiento y/o periodo vacacional de los pacientes.

Tabla 1. Preguntas de la encuesta de satisfacción

Pregunta
1. ¿Tras la centralización del proceso, cuál es su grado de satisfacción con el grado de adaptación del Servicio de Farmacia Hospitalaria?
2. ¿En general, cuál es su grado de satisfacción con la información proporcionada por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria, tanto al inicio del proceso como a lo largo de este primer año?
3. ¿Cuál es su grado de satisfacción con la accesibilidad y facilidad para contactar con los profesionales del Servicio de Farmacia Hospitalaria?
4. ¿Cuál es su grado de satisfacción con la eficacia y rapidez en la resolución de incidencias por parte de los profesionales del Servicio de Farmacia Hospitalaria?
5. ¿En general, cuál es su grado de satisfacción con la atención y trato recibido por los profesionales del Servicio de Farmacia Hospitalaria?
6. ¿En general, cuál es su grado de satisfacción con la calidad del servicio proporcionado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria?
7. ¿En general, cuál es su grado de satisfacción global con el Servicio de Farmacia Hospitalaria?

El importe de adquisición ha sido de 63.110,9 € (hidrocloruro de metadona 43.993,8 € y metadona comprimidos 19.117,1 €).

Se han revisado un total de 7.934 archivos que contenían los cuadernos diarios de dispensación y balances de contabilidad de todos los CAIDs durante este año y medio, cumpliendo los requisitos legales en materia de control de medicamentos estupefacientes (Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario²¹).

En una segunda fase del proyecto se ha convocado un concurso público para la adquisición de un sistema informático de gestión y sistemas automatizados de dispensación de metadona, el cual ha sido adjudicado en marzo de 2019 y que actualmente se encuentra en vías de implementación en los CAIDs. Asimismo, se está acometiendo la actualización del protocolo farmacoterapéutico del PMM de la Comunidad de Madrid en colaboración con un equipo multidisciplinar formado por diferentes profesionales de los CAIDs, del SFH, de la Subdirección de Farmacia y Productos Sanitarios y la Subdirección de Adicciones.

En cuanto a los resultados de la encuesta, contestaron 22 CAIDs, obteniendo una tasa de respuesta del 92%. El grado de satisfacción global obtenido fue: 50% muy satisfecho, 41% bastante satisfecho y 9% satisfecho. Los resultados obtenidos se recogen en la figura 3.

Discusión

En España, los PMM han sido analizados en diferentes ámbitos sanitarios como son los centros ambulatorios, los centros de atención a drogodependientes y las oficinas de farmacia comunitaria. Las publicaciones relacionadas con estos PMM varían en función de la modalidad de cada comunidad autónoma, pero en general muestran resultados de sus experiencias desde diferentes perspectivas, analizando aspectos de efectividad, aspectos económicos y también aspectos de calidad percibida mediante encuestas de satisfacción a los pacientes tratados con metadona^{8,11,17,22-32}. Sin embargo, estos datos responden a objetivos diferentes a los expuestos en este artículo, ya que se centran en los PMM, mientras que nuestro objetivo consiste en describir la centralización del proceso de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona a los CAIDs de la Comunidad de Madrid y el papel del farmacéutico en dicho proceso. Esto hace que no se puedan comparar nuestros resultados con los publicados dadas las funciones implementadas hasta el momento.

En la Comunidad de Madrid cabe destacar que la dispensación de metadona se puede realizar desde los CAIDs o desde las farmacias comunitarias que se encuentran dentro del Programa de Mantenimiento con metadona en oficinas de farmacia de Madrid, que se creó en 1997, gracias al convenio de colaboración firmado entre la Consejería de Sanidad

y Asuntos Sociales (Agencia Antidroga) y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid³³.

Sin embargo, en la Comunidad de Madrid nunca antes se había centralizado el procedimiento de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona a los CAIDs. Este hecho, además de suponer una experiencia pionera en nuestra comunidad, se realiza bajo la dirección y responsabilidad de un SFH, siendo la primera vez que farmacéuticos especialistas realizan tareas asistenciales en el ámbito de las adicciones, lo cual ha permitido una serie de beneficios que se detallan a continuación.

El primero de ellos ha sido la optimización de los recursos sanitarios del Servicio Madrileño de Salud, debido a que, por una parte, se han aprovechado, con mínimas adaptaciones, los recursos ya existentes en el propio SFH y, por otra parte, se han diseñado y adjudicado procedimientos para la adquisición de metadona, envases para la dosificación personalizada en los CAIDs y transporte de metadona. Todo ello ha supuesto una mayor eficiencia del proceso, lo que a su vez contribuye a la sostenibilidad del sistema de salud.

En segundo lugar destacamos la reducción de la variabilidad intercentros mediante la elaboración de los procedimientos normalizados de trabajo que han permitido la unificación y homogeneización de los procesos.

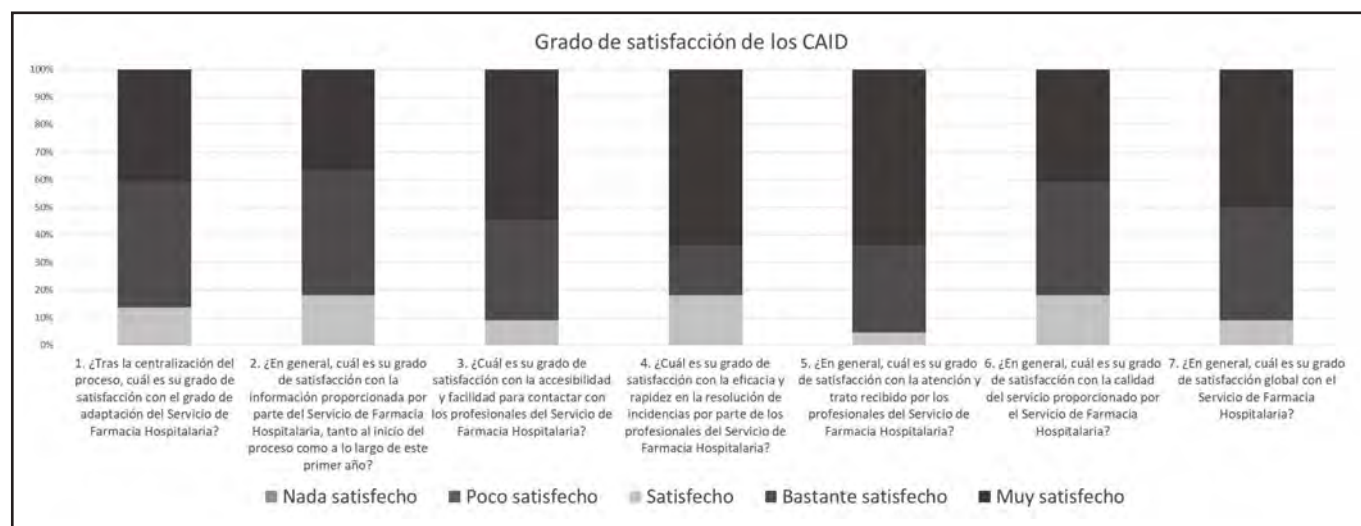
También se mejora la calidad del medicamento, al centralizar la elaboración de solución de metadona en un único centro, en este caso un SFH, que además de disponer de mejores instalaciones, incorpora la elaboración de fórmulas magistrales siguiendo la *Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria*¹⁹, y existiendo un sistema de trazabilidad durante el proceso de elaboración. Todo ello proporciona mayor seguridad para el paciente.

Por otra parte, y dada la alta complejidad en cuanto al elevado número de pacientes incluidos en el PMM y las grandes cantidades de metadona en solución que se tienen que elaborar y para garantizar un correcto suministro a todos los CAIDs, se justifica la necesidad de planificar por adelantado el proceso de elaboración de manera que sea viable para el SFH.

Los resultados de la encuesta de calidad percibida muestran un alto grado de satisfacción asistencial en los diferentes CAIDs. Cabe destacar que no se ha registrado ninguna puntuación inferior a satisfecho, obteniendo, como puede observarse, un predominio claro de resultados con la opción más satisfactoria "muy satisfecho". Además, se destaca el alto grado de satisfacción (muy satisfecho o bastante satisfecho) del 81,8% con la eficacia y rapidez de la resolución de incidencias por parte de los profesionales del SFH, y del 95,4% (bastante o muy satisfecho) con la atención y trato recibido por los profesionales del SFH.

Como limitación al proceso de centralización del PMM destaca la falta de informatización de todo el proceso asistencial de prescripción, dispensación y administración de metadona que posibilite a los médicos prescriptores, farmacéuticos especialistas y otros profesionales de los CAIDs, entre

Figura 3. Resultados de satisfacción obtenidos en los Centros de Atención Integral a Drogodependientes (CAID).



otros beneficios, conocer la trazabilidad completa de las prescripciones, disponer de una historia clínica electrónica que recoja los aspectos clínicos del paciente e historia farmacoterapéutica, de la cual se pudiera obtener información sobre la efectividad, seguridad, eficacia y adherencia de la metadona.

De esta limitación surgen nuestros próximos retos y mejoras que queremos aportar, como son la implementación de un programa informático que integre todos los procesos relacionados con el uso de la metadona y aumentar la integración del farmacéutico especialista en los equipos clínicos multidisciplinares que atienden a los pacientes drogodependientes aportando un valor añadido en su atención y en la mejora de los resultados en salud³². El primero de ellos ya se está llevando a cabo y el segundo está en vías de desarrollo, ya que el farmacéutico especialista está trabajando en la actualización del protocolo farmacoterapéutico del PMM de la Comunidad de Madrid junto con otros profesionales del Servicio Madrileño de Salud.

Además, y debido al corto periodo de estabilidad que se asigna a la metadona en solución²⁰, actualmente se están estudiando posibles mejoras en la formulación mediante la incorporación de conservantes, así como estudios de estabilidad fisicoquímica y microbiológica que permitan aumentar el periodo de validez de la fórmula. Estas mejoras permitirán no sólo una más óptima organización del circuito, sino además una mejor capacidad de adaptar la dispensación a las características individuales del paciente.

Por todo lo anteriormente expuesto, y a modo de conclusión, podemos afirmar que queda consolidada toda la primera fase del proyecto, que se han cumplido los objetivos iniciales que se pretendían asumir tras la publicación de la Resolución 189/2018¹⁸ y que este circuito puede servir de modelo a otras comunidades autónomas. Por tanto, la centralización del PMM en los SFH posibilita un cambio de modelo de asistencia farmacote-

rapéutica al incorporar al proceso asistencial de los pacientes dependientes de opiáceos, las competencias, habilidades y conocimiento del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Además, permite disponer de la experiencia y los recursos para afrontar este reto asistencial de forma óptima, para beneficio de los pacientes y resto de profesionales sanitarios, contribuyendo a la sostenibilidad del sistema de salud.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Queremos agradecer la colaboración y apoyo que hemos tenido en todo momento por parte de la Subdirección de Farmacia y Productos Sanitarios y de la Subdirección de Adicciones de la Consejería de Sanidad de la Comunidad Autónoma de Madrid, quienes han permitido la consecución y desarrollo de este proyecto. Y, por supuesto, también queremos agradecer el total y máximo apoyo de la Dirección del Hospital Universitario Infanta Leonor, resto de profesionales del Servicio de Farmacia y de otros Servicios Centrales del Hospital Universitario Infanta Leonor.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Este trabajo ha sido presentado en el 64.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria celebrado en Sevilla del 17 al 19 de octubre de 2019.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Metasedin 30 mg comprimidos y 40 mg comprimidos [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 07/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62423/FT_62423.html.pdf
2. Payte JT. A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *J Psychoactive Drugs*. 1991;23(2):103-7. DOI: 10.1080/02791072.1991.10472226
3. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*. 1965;193:646-50. DOI: 10.1001/jama.1965.03090080008002
4. Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: Methadone. *J Addict Dis*. 2010;29(2):200-16. DOI: 10.1080/10550881003684798
5. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *MtSinai JMed*. 2000;67(5-6):347-64.
6. Corsi KF, Lehman WK, Booth RE. The effect of methadone maintenance on positive outcomes for opiate injection drug users. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(2):120-6. DOI: 10.1016/j.jsat.2008.11.004
7. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002209.
8. Jiménez Treviño L, Sáiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bascarán Fernández MT, Carreño Rendueles E, González-Guiros Menéndez de Lurca M, et al. Valoración transversal tras quince años en una muestra de adictos a opiáceos en Asturias. *Adicciones*. 2000;12(4):507. DOI: 10.20882/adiciones.661
9. Barnett PG, Hui SS. The cost-effectiveness of methadone maintenance. *MtSinai JMed*. 2000;67(5-6):365-74.
10. Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later. *JAMA*. 2008;300(19):2303. DOI: 10.1001/jama.2008.648
11. Torrens M, Fonseca F, Castillo C, Domingo-Salvany A. Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):136-41. DOI: 10.2471/BLT.12.111054
12. Orden de 20 de mayo de 1983 por la que se regulan los tratamientos con metadona. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 127 (28 de mayo de 1983).
13. Orden de 31 de octubre de 1985 por la que se regulan los tratamientos de deshabituación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 269 (9 de noviembre de 1985).
14. Real Decreto 1131/1990, de 14 de septiembre, por el que se modifica el artículo 3.3 del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 224 (18 de septiembre de 1990).
15. Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 20 (23 de enero de 1990).
16. Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos y de ampliación de su anexo. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 44 (20 de febrero de 1996).
17. Meneses Falcón C, Charro Baena B. Los programas de mantenimiento con metadona en Madrid: evolución y perfil de los usuarios. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2000.
18. Resolución del director general de coordinación de la asistencia sanitaria por la que se encomienda al Hospital Universitario Infanta Leonor las tareas de suministro diario de metadona a los centros de atención integral a drogodependientes de la Subdirección General de Asistencia en Adicciones del Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria, n.º 189/2018 (27 de febrero de 2018) [consultado 05/10/2019].
19. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 07/10/2019] Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, coord. Formulario Nacional [Internet]. 2.º ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019 [consultado 20/09/2019]. Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/abrir_pdf.php?id=PUBLIC-NT-2019-112
21. Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 313 (29 de diciembre de 2012).
22. Carbó PA. La perspectiva de los usuarios en un programa de mantenimiento con metadona: elementos evaluativos. *Intervención Psicosocial*. 2000;9(2):217-31.
23. Díez J, Ramos E, Blas C, Fernández B, Fortes B. Evaluación del Programa de Mantenimiento con Metadona en Bizkaia en 2003: aspectos metodológicos. *Pharmaceutical Care España*. 2006;8(2):72-80.

24. Fernández Miranda JJ. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones*. 2005;17(2):167-80.
25. Fernández Miranda J. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. *Med Clin*. 2001;116(4):150-4. DOI: 10.1016/S0025-7753(01)71753-8
26. Markez Alonso I, Iraurgi Castillo I, Póo Ruiz M. Programas de mantenimiento con metadona en el País Vasco: dispositivos específicos y oficinas de farmacia. *Trastornos Adictivos*. 2002;4(3):171-80. DOI: 10.1016/S1575-0973(02)70073-1
27. Puigdallers E, Cots F, Brugal MT, Torralba L, Domingo-Salvany A, Costas F. Methadone maintenance programs with supplementary services: a cost-effectiveness study. *Gac Sanit*. 2003;17(2):123-30.
28. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, García de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*. 2005;100(7):981-9. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01089.x
29. Del Pozo Iribarría J, Soldevilla Íñiguez D, Murga García JA, Antoñanzas Villar F. Costs-analysis of methadone program in the autonomous community La Rioja, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(5):543-9. DOI: 10.4321/S1135-57272012000500008
30. Escudero Torras M. Evaluación a 4 años de una muestra de 40 participantes en un programa de mantenimiento con metadona en Barcelona. *Adicciones*. 2000;12(3):383. DOI: 10.20882/adicciones.649
31. García Llana JA. Evaluación de los resultados de un programa de comunidad terapéutica con mantenimiento de metadona. *Liberaddictus*. 2009;105:25-34.
32. Rodríguez Reinado C, Millán Carrasco A, Venegas Sánchez J, March Cerdá JC. Oportunidades de mejora del servicio de metadona en atención primaria, desde el punto de vista profesional. *Adicciones*. 2010;22(3):207-16.
33. Concierto entre la Consejería de Sanidad y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. 2015 [consultado 20/10/2019]. Disponible en: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017739.pdf>



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Centralization of the methadone maintenance plan in a hospital pharmacy department in the Community of Madrid

Centralización del plan de mantenimiento con metadona en un servicio de farmacia hospitalaria en la Comunidad de Madrid

Elena Alba Álvaro-Alonso¹, Pilar Tejedor-Prado¹, Antonio Aguilar-Ros², Ismael Escobar-Rodríguez¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain. ²Facultad de Farmacia, Universidad CEU San Pablo, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Elena Alba Álvaro-Alonso
Avda. Gran Vía del Este, 80
28031 Madrid, Spain.

Email:
elena.alvaro.alonso@gmail.com

Received 5 December 2019;
Accepted 22 March 2020.
DOI: 10.7399/fh.11384

How to cite this paper

Álvaro-Alonso EA, Tejedor-Prado P, Aguilar-Ros A, Escobar-Rodríguez I. Centralization of the methadone maintenance plan in a hospital pharmacy department in the Community of Madrid. *Farm Hosp.* 2020;44(5):185-91.

Abstract

In February 2018, Resolution 189/2018 was published in the Autonomous Community of Madrid with the objective of centralizing the procedure for the acquisition, preparation, distribution, and dispensing of methadone to Centres for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients within the Madrid Health Service under the responsibility of a Hospital Pharmacy Service.

The Hospital Pharmacy Service began this activity in March 2018. This is the first time that the comprehensive management of a methadone maintenance plan has been centralized in an Hospital Pharmacy Service for the care of drug-dependent patients in the Autonomous Community of Madrid.

At the beginning of the Project, the previous workflow was analysed, the pharmaceutical laboratory was adapted, and the methadone acquisition procedure was designed. A communication channel with the Centres for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients was implemented and application forms were designed. Corresponding control procedures were established given that the medication under consideration was a narcotic.

Standard procedures for the acquisition of methadone, of containers for personalized dosing in Centres for the Comprehensive Care of Drug

Resumen

En febrero de 2018 se publicó en la Comunidad de Madrid la Resolución 189/2018 con el objetivo de centralizar el procedimiento de adquisición, elaboración, distribución y dispensación de metadona a los Centros de Atención Integral a Drogodependientes del Servicio Madrileño de Salud bajo la responsabilidad de un servicio de farmacia hospitalaria.

El servicio de farmacia hospitalaria inició esta actividad en marzo de 2018, siendo la primera vez que se centraliza en un servicio de farmacia hospitalaria la gestión integral del plan de mantenimiento con metadona para la atención de pacientes drogodependientes en la Comunidad de Madrid.

Al inicio del proyecto se analizó el circuito anterior, se adaptó el laboratorio de farmacotecnia y se diseñó el procedimiento de adquisición de metadona. Se implementó una vía de comunicación con los Centros de Atención Integral a Drogodependientes, diseñándose formularios de solicitud y se establecieron los correspondientes procedimientos de control derivados de su naturaleza estupefaciente.

Se han diseñado y adjudicado, cumpliendo la Ley de Contratos de la Administración Pública, procedimientos normalizados para la adquisición

KEYWORDS

Methadone; Opiate substitution treatment; Opiate alkaloids; Heroin dependence; Pharmaceutical preparations; Pharmacy service hospital; Patient safety.

PALABRAS CLAVE

Metadona; Tratamiento de sustitución de opiáceos; Alcaloides opiáceos; Dependencia de heroína; Preparaciones farmacéuticas; Servicio de farmacia en hospital; Seguridad del paciente.



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.

Addiction Patients, and transport routes were designed and contracted out through public tender in compliance with the Public Administration Contract Law. A tender has also been awarded for the implementation of a computerized management system and automated dispensing systems, which are currently undergoing installation.

The pharmacotherapeutic protocol of the Methadone Maintenance Plan of the Autonomous Community of Madrid is also being updated.

Over 18 months, 5,300 L of methadone solution have been prepared and 2,844 individual prescriptions have been dispensed.

High levels of perceived satisfaction were reported via a questionnaire administered to the Centre for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients staff. The response rate was 92%. Overall satisfaction was very satisfied/quite satisfied (91%) and satisfied (9%). These results highlight the high level of satisfaction (quite satisfied or very satisfied: 81.8%) with the effectiveness and speed of resolution of incidents by the Hospital Pharmacy Service staff.

This process incorporates the knowledge and experience of hospital pharmacists into this healthcare field, as well as taking advantage of existing resources, facilities, and procedures. All these aspects lead to an efficient, effective, and safe approach to this clinical-care activity and enable a change in the pharmacotherapeutic health care model for opioid-dependent patients.

Introduction

Methadone was synthesized in the 1940s. It is a pure synthetic opioid agonist with strong affinity for and activity at the μ -opioid receptors. It is marginally more potent than morphine and has a longer duration of action, but has a lower euphoric effect¹. Thus, methadone is an alternative to morphine in that it has the same analgesic properties but has milder adverse effects².

In 1964, it was first used in clinical rehabilitation programs for opiate addictions such as those associated with heroin. These programs were developed by a research team at the Rockefeller University of New York³ and are known as methadone maintenance programs (MMPs). They were developed after World War II to treat heroin addictions in response to the sharp increase in consumption and deaths related to this substance in the late 1950s and early 1960s in New York City^{4,5}.

Methadone was the first opioid substitute employed in the United States, Australia, and Europe and continues to be the most widely used today. Its use has been clearly shown to reduce illicit heroin use, drug overdose deaths, frequency of injection, and HIV transmission⁶. It also improves the patients' quality of life, including positive changes in health and in social and physical functioning^{7,8}. It has been shown that oral methadone maintenance treatments are effective for individual patients, improve public health, and are cost-effective^{9,10}.

In Spain, heroin use peaked in the 1980s¹¹. The first Spanish regulations on the prescription and dispensing of methadone for the treatment of opiate dependence appeared in 1983. However, it was not until 1990 that the prescription criteria were standardised and methadone treatment became widespread. Since then, a series of laws on the regulation and implementation of MMPs have been passed¹²⁻¹⁶ and continue to be developed¹⁷.

In the CAM, the General Sub-Directorate for Addiction Health Care (SGAA) was incorporated into the General Directorate for the Coordination of Health Care by Decree 125/2017 of October 17 of the Governing Council, which establishes the organisational structure of the Madrid Health Service. The General Directorate assumed powers over "the planning and coordination of resources for treatment, rehabilitation, and reintegration available to the Public Administrations in the matter of drug dependence, as well as resources belonging to privately owned institutions that receive public funds within the Community for addiction health care tasks".

The SGAA coordinates a network of centres and services in the CAM that provide health care to patients with drug use and dependence problems. They help around 22,000 people each year. Approximately 16%

sición de metadona, envases para la dosificación personalizada en los Centros de Atención Integral a Drogodependientes y rutas de transporte. Asimismo, se ha adjudicado un concurso para la implementación de un sistema informático de gestión y sistemas automatizados de dispensación, actualmente en vías de instalación.

También se está actualizando el protocolo farmacoterapéutico del Plan de mantenimiento con metadona de la Comunidad de Madrid.

En año y medio se han elaborado 5.300 litros de metadona solución y se han dispensado 2.844 prescripciones individualizadas.

Disponemos de resultados de calidad percibida por los profesionales de los Centros de Atención Integral a Drogodependientes mediante una encuesta de satisfacción. La tasa de respuesta fue del 92%. El grado de satisfacción global fue: 91% muy satisfecho/bastante satisfecho y 9% satisfecho. Destaca el alto grado de satisfacción (bastante o muy satisfecho) del 81,8% con la eficacia y rapidez de la resolución de incidencias por parte de los profesionales del servicio de farmacia.

Este proceso permite incorporar el conocimiento y experiencia de los farmacéuticos especialistas a este ámbito asistencial, así como aprovechar recursos, instalaciones y procedimientos ya existentes. Todo ello redundará en un abordaje eficiente, eficaz y seguro de esta actividad clínico-asistencial y posibilitará un cambio de modelo de asistencia farmacoterapéutica de los pacientes dependientes de opiáceos.

of these patients are prescribed methadone as an opiate substitute for the treatment of heroin-related addiction disorders.

As a result of the aforementioned organisational change, Resolution 189/2018¹⁸ was implemented, which tasked a Hospital Pharmacy Service (HPS) with supplying methadone to the Centres for the Comprehensive Care of Drug Addiction Patients (CAIDs) of the Madrid Health Care Service SGAA. The aim of this Resolution was to centralize the acquisition, preparation, distribution, and dispensing of methadone by the HPS. This initiative represented a first step in changing the pharmacotherapeutic health care model for the treatment of the patients in the program. To date, between 3,000 and 5,000 patients are receiving methadone in the 27 CAIDs across the CAM.

In the first phase, methadone acquisition and production management had to follow the current distribution cycle, dosage, and personalized administration in each CAID.

In the second phase, treatments would be protocolised, standardised, and harmonised through the development of pharmacoclinical prescription and pharmaceutical care protocols. Health care staff and patients at the CAIDs would receive information and training strategies.

Given Resolution 189/2018¹⁸ and the staged approach to the objectives, the HPS assumed its new responsibilities in March 2018. This was the first time that pharmacists specialised in Hospital Pharmacy had conducted this kind of work in the setting of addiction treatment in the Autonomous Community of Madrid. This approach provides a range of opportunities that will facilitate the utilization and optimization of existing resources as well as a change in the pharmacotherapeutic health care model by incorporating the competences, skills, and knowledge of specialist pharmacists in the healthcare process.

This article describes the process of the centralization of the acquisition, preparation, distribution, and dispensing of methadone in the HPS. This process will enable a change in the pharmacotherapeutic health care model for the treatment of MMP patients by incorporating specialist pharmacists into the health care process.

Methods

In the first phase of the project, the workflow followed prior to Resolution 189/2018¹⁸ was analysed to acquire all the resources and materials needed to implement the Centralized Pharmacy Unit in the HPS.

A pharmacotechnical laboratory was set up in the facilities of the HPS and equipped with 500 mL, 1,000 mL, 2,000 mL, and 2,500 mL volumetric flasks, a precision scale, magnetic stirrers, magnets, 800 mL, 2,000 mL, and 3,000 mL beakers, glass rods, a desktop computer, and essential security measures, such as electronic access control and

safe storage, given that the medication under consideration was a narcotic.

Subsequently, procedures for acquiring methadone were established to guarantee supply to the CAIDs. Methadone hydrochloride was acquired through the Spanish Drug Agency and methadone tablets were purchased from the supplying laboratory. Likewise, a new workflow, schedules, route, and security procedures were established to transport the drugs to the CAIDs. At the beginning of the program, methadone was purchased directly from the supplying laboratory. Subsequently, in compliance with the Public Administration Contracts Law, a standard procedure for the acquisition of methadone hydrochloride and methadone tablets was designed and contracted out through public tender.

A communication system was set up between the HPS and the CAIDs and a new email account was created which was exclusive to this program. Two application forms were designed, one for oral methadone solution (Figure 1) and another for methadone tablets (Figure 2). The CAIDs use these forms to send their individualized requests to the HPS.

The HPS Quality Commission drafted and approved six standard operating procedures (SOPs) following the methodology implemented in the HPS in accordance with the ISO 9001:2015 Management System obtained in 2012.

The Pharmacy Service technical staff were trained in the theoretical and practical aspects of the program in order to incorporate them into their daily tasks.

Oral methadone solution

Methadone solution is prepared following the Good Practice Guideline for Drug Preparation in Hospital Pharmacy Services¹⁹ at a concentration of 10 mg/mL according to the National Formulary²⁰. It is made in different volumes depending on the needs of the CAIDs.

Requests vary depending on the number of patients and population served by the CAID or the time of the year. These requests range from 5,000 mg to 200,000 mg of methadone hydrochloride (0.5-20 L). Thus, methadone solution is packaged in 0.5 L batches in order to be able to provide final packaging of 1 L or 2.5 L topaz glass bottles. During preparation, the batches are assigned according to the prescription book, and the corresponding preparation control sheet is completed. The batches dispensed to each CAID are recorded on the sheet, thus guaranteeing the traceability of the product. Once ready, the bottles are labelled, sealed with parafilm, and kept in a refrigerated room at 2 °C to 8 °C under security. The cold room is equipped with a sensor that monitors the temperature and its door remains locked until dispensing.

Methadone tablets

Methadone tablets are also dispensed to CAIDs according to individualized prescriptions made by the medical staff in each CAID. Each dose is packaged individually per patient and an information leaflet is

Figure 1. Application form for 1% methadone solution.

Hospital Universitario Infanta Leonor <small>Hospital Virgen de la Luz</small>	
HOJA DE SOLICITUD DE METADONA AL 1% AL SERVICIO DE FARMACIA	
FECHA DE SOLICITUD:	_____
FECHA DE ENTREGA:	_____
DESTINATARIO:	SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR
A LA ATENCIÓN DE:	SERVICIO DE FARMACIA HOSPITAL UNIVERSITARIO INFANTA LEONOR
REMITE:	
NOMBRE DEL CENTRO:	
ASUNTO: SUMINISTRO DE SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE METADONA	
Se solicita la cantidad de _____ mg de SOLUCIÓN DE CLORHIDRATO DE METADONA 1% necesarios para este Centro desde el día _____ hasta el día _____.	
Fdo. (Nombre y apellido) (Responsable asistencial del CAID/Unidad o persona en la que delegue)	
REMITIR POR CORREO ELECTRONICO farmetadona.hvl@salud.madrid.org	

Figure 2. Application form for methadone tablets.

Hospital Universitario Infanta Leonor <small>Hospital Virgen de la Luz</small>	
HOJA DE SOLICITUD DE METADONA COMPRIMIDOS (METASEDIN®) AL SERVICIO DE FARMACIA	
Datos del médico responsable de la prescripción:	
FECHA:	_____
MÉDICO:	_____
Nº DE COLEGIADO:	_____
CENTRO PRESCRIPTOR:	_____
TELÉFONO:	_____
FECHA TOPE DE RECEPCIÓN: (hacer coincidir con rúbrica manijero)	_____
FIRMA Y SELLO:	_____
Fdo.:	(Nombre y apellidos)
Datos del paciente:	
NOMBRE:	_____
PRESCRIPCIÓN METASEDIN®:	_____
DOSIS DIARIA:	_____
NÚMERO DE DÍAS:	(máx 35)
Nº comprimidos totales METASEDIN® 5 mg:	_____
Nº comprimidos totales METASEDIN® 30 mg:	_____
Nº comprimidos totales METASEDIN® 40 mg:	_____
Solicitud de metadona comprimidos (METASEDIN®) para reposición de stock:	
Nº comp. METASEDIN® 5 mg:	_____
Nº comp. METASEDIN® 30 mg:	_____
Nº comp. METASEDIN® 40 mg:	_____
Fdo.:	(Nombre y apellidos)
(Responsable asistencial del CAID/Unidad o persona en la que delegue)	
REMITIR POR CORREO ELECTRONICO farmetadona.hvl@salud.madrid.org	

included with each dose according to the pharmaceutical form of methadone.

Finally, a weekly work schedule was established in which four days were allotted for the preparation of methadone solution and one day for the preparation of individualized prescriptions for methadone tablets.

Transport and distribution

A standard procedure was designed for the transportation and distribution of methadone hydrochloride and methadone tablets. This procedure was contracted out through public tender in accordance with Public Administration Contracts Law.

Firstly, the transport route was created by assigning one day of the week to each CAID. Safety and security conditions were established. The containers are transported in flexible cooler bags with padded separators between the bottles to prevent impacts and breakage during transport. As a control and safety mechanism, a daily transport, delivery, and return control form was established between the HPS and the transport company workers. This form includes the number and volume of the methadone solution containers, total milligrams requested by each CAID, and whether or not individualized treatments with methadone tablets have been requested. The form also contains a final section in which the CAID stamps and confirms that the delivery has been completed correctly.

The HPS is also responsible for reviewing the accounts of each CAID through the daily dispensing records and accounting balance sheets, which are sent via e-mail, thus guaranteeing the correct use and control of the medication.

Daily workflow

Each CAID sends the request forms for methadone solution and methadone tablet prescriptions via email one week in advance. The data are anonymised by sending encrypted files with a separate key provided by the CAIDs. HPS administrative staff receive, record, and file requests. The pharmacist reviews and validates the requests and then organizes the weekly schedule. Methadone solution and individualized methadone tablet treatments are prepared according to the schedule. After the pharmaceutical validation of the compounding process, the route forms are filled in and two copies are made. Each day, the carrier collects the methadone according to the route sheet and weekly schedule. The carrier signs one of the copies, which is given to the administrative staff for its subsequent filing. The second copy is given to the carrier and the delivery cycle begins. Upon delivery, each CAID verifies that the methadone delivered corresponds to what has been requested. If everything is correct, the CAID stamps the delivery in the corresponding section of the form. This procedure is repeated at each CAID on the scheduled transport route, such that by the end of the day the form contains every CAID's stamp. The carrier returns this form to the HPS and it is archived as proof that the

methadone was correctly shipped and dispensed that day. In case of discrepancy, the CAID communicates with the HPS so that the issue can be resolved.

A questionnaire on perceived quality was designed to determine each CAID's level of satisfaction with the centralization program. The questionnaire comprised a seven-item Likert-type scale (Table 1) with five possible replies: not satisfied, little satisfied, satisfied, quite satisfied, and very satisfied. It was sent to 24 CAIDs via email through the Google® Forms platform.

Results

Over the first year, standard procedures were designed for the acquisition of methadone, of containers for personalized dosing in the CAIDs, and for the transportation of methadone from the Hospital to the CAIDs. These procedures were contracted out through public tender in compliance with the Public Administration Contracts Law. The HPS pharmacist staff established all the technical specifications, needs, and assessment criteria.

The HPS serves a network of 27 CAIDs with between 3,000 and 5,000 patients in the MMP.

A total of 5,293.5 L of methadone solution has been produced since the beginning of the project between April 2018 and September 2019. Specifically, the HPS produced 76 1 L batches of methadone 10 mg/mL and 2,087 2.5 L batches of methadone 10 mg/mL (total, 5,217.5 L). Thus, approximately 53 kg (52,935 g) of methadone hydrochloride were consumed. Of the total produced, 5,242.75 L were dispensed.

A total of 2,844 individualized requests were dispensed comprising 151,579 methadone tablets in the form of 32,857 5 mg tablets, 62,164 30 mg tablets, and 56,558 40 mg tablets. Tablets were dispensed for the following reasons: the development of intolerance to methadone in solution, travelling for holidays or personal or work reasons, or showing good control and adherence.

There was a monthly average of 138.7 dispensed requests, although this value increased 3-fold in the summer months. This was because many patients changed from methadone solution to tablets to make travel easier or for holiday reasons.

The total purchasing cost was € 63,100.9 (methadone hydrochloride: € 43,993.8; methadone tablets: € 19,117.1).

In line with the legal requirements on the control of narcotic drugs (Royal Decree 1675/2012 of December 14), over the last 18 months 7,934 files containing the daily dispensing records and accounting balance sheets of all the CAIDs have been reviewed. This decree regulates official prescriptions and special requirements for the prescription and dispensing of narcotic drugs for human and veterinary use²¹.

In the second phase, a public tender was launched to acquire a software management system and automated methadone dispensing systems. It was awarded in March 2019 and is currently being implemented in the CAIDs. The pharmacotherapeutic protocol of the MMP of the CAM is being updated in collaboration with a multidisciplinary team made up of health

Table 1. Satisfaction questionnaire

Question
1. What is your level of satisfaction with the degree to which the Hospital Pharmacy Service has adapted to the centralization process?
2. What is your general level of satisfaction with the information that the Hospital Pharmacy Service provided at the start of the process and over the first year?
3. What is your level of satisfaction with the ease by which you can contact the Hospital Pharmacy Service staff?
4. What is your level of satisfaction with the speed and efficiency of Hospital Pharmacy Service staff in resolving incidents?
5. What is your general level of satisfaction with your interactions with the Hospital Pharmacy Service staff?
6. What is your general level of satisfaction with service quality provided by the Hospital Pharmacy Service?
7. What is your general level of satisfaction with the Hospital Pharmacy Service?

care staff from the CAIDs, the HPS, the Subdirectorate of Pharmacy and medical products, and the Subdirectorate of Addictions.

In total, 22 CAIDs completed the questionnaire (response rate, 92%). Regarding the overall level of satisfaction, 50% were very satisfied, 41% were quite satisfied, and 9% were satisfied. The results are shown in figure 3.

Discussion

In Spain, MMPs have been analysed in different healthcare settings, such as outpatient centres, drug addict care centres, and community pharmacies. Publications related to these MMPs vary by the care modality in each Autonomous Community. In general, they present the results from different perspectives (e.g. by analysing effectiveness, economic aspects, or perceived quality through patient satisfaction questionnaires^{8,11,17,22,32}). However, these results are related to objectives that differ from those of this article in that they address MMPs. In contrast, we describe the centralization of acquisition, preparation, distribution, and dispensing of methadone to the CAIDs in the CAM and the role of the pharmacist in this process. Thus, the results of this article cannot be compared with previously published results, given the degree of implementation up to this point in time.

In the CAM, methadone can be dispensed from the CAIDs or from community pharmacies that are within the Madrid Pharmacy Offices MMP. This MMP was created in 1997 in collaboration by the Ministry of Health and Social Affairs (Anti-Drug Agency) and the Official College of Pharmacists of Madrid³³.

However, the procedure for acquiring, preparing, distributing, and dispensing methadone to CAIDs had never been centralized in the CAM. In this Community, this pioneering experience has been conducted under the direction and responsibility of an HPS. This is the first time that specialist pharmacists have performed health care tasks in the setting of addictions. This has led to a number of benefits.

Firstly, the health resources of the Madrid Health Service have been optimized, due, on the one hand, to using the resources of the HPS with minimal adaptation, and on the other hand, to designing standard procedures for the acquisition of methadone, of containers for personalized dosing in the CAIDs, and for the transportation of methadone. These procedures were contracted out through public tender in compliance with the Public Administration Contracts Law. These initiatives have increased efficiency in the process, thus contributing to the sustainability of the health care system.

Secondly, the reduction of inter-centre variability through the creation of standardized work procedures has facilitated the unification and homogenization of the processes.

The quality of the medicine has also been improved by centralizing the preparation of methadone solution in a single HPS. In addition to having better facilities, the HPS prepares master formulas following the Good Practice Guideline for Drug Preparation in Hospital Pharmacy Services¹⁹ and has a traceability system that covers the entire the manufacturing process. These actions have increased patient safety.

However, these processes must be planned in advance such that the HPS can guarantee supplies to all the CAIDs given the high number of patients included in the MMP and the large amount of methadone solution needed for preparation.

The results of the questionnaire on perceived quality show a high level of satisfaction in the CAIDs. It should be noted that no score less than satisfied has been recorded and the lowest response was "satisfied" and that the predominant response was "very satisfied". Other outstanding results were the high level of satisfaction with the efficiency and speed of the resolution of incidents by the HPS staff (81.8% "very satisfied" or "quite satisfied") and with the attention and treatment received from the HPS staff (95.4% "very satisfied" or "quite satisfied").

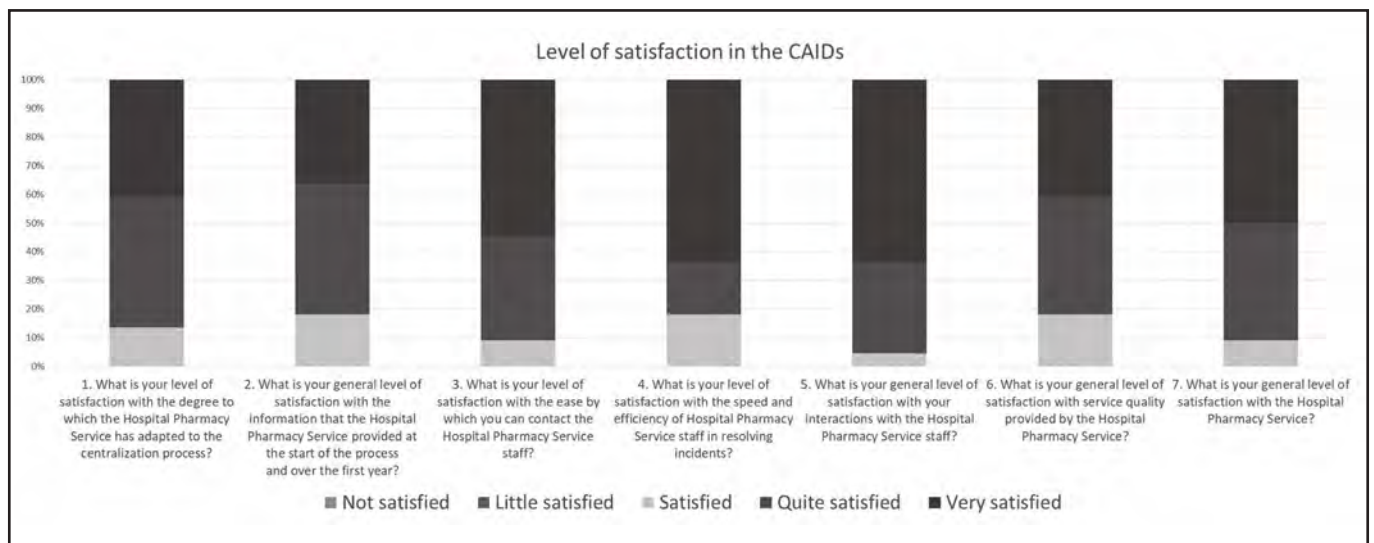
The lack of a computerized system for prescribing, dispensing, and administration of methadone stands out as a limitation to the centralization of the MMP. Among other benefits, such a system would enable prescribing doctors, specialist pharmacists, and other staff in the CAID to completely trace prescriptions and provide them with an electronic medical record containing the clinical aspects and pharmacotherapeutic history of the patient. They would then have complete information on the effectiveness, safety, and efficacy of methadone treatment as well as adherence to treatment.

From this limitation arise our next challenges and improvements that we want to contribute, such as the implementation of a software that integrates all the processes related to the use of methadone. In addition, a process is already underway to further integrate specialist pharmacists in the multidisciplinary clinical teams caring for drug addiction patients, thus providing added value and improving health outcomes³². Specialist pharmacists and other Madrid Health Service staff are updating the pharmacotherapeutic protocol of the MMP of the CAM.

In addition, possible improvements to the formulation of methadone solution are currently being studied due its short period of stability²⁰. One possibility is the addition of preservatives. The physicochemical and microbiological stability of the formula are also being studied in order to increase its "beyond use date". These improvements will improve organizational aspects of the workflow and increase adaptability to the individual dispensing needs of patients.

In conclusion, we highlight that the entire first phase of the project has been consolidated, the initial objectives of Resolution 189/2018¹⁸ have

Figure 3. Level of satisfaction in the CAIDs.



been fulfilled, and that this workflow can serve as a model for other autonomous communities. The centralization of the MMP in the HPS facilitates changes to the pharmacotherapeutic health care model by incorporating the competencies, skills, and knowledge of hospital pharmacists into the health care process of opiate-dependent patients. To the greatest extent possible, it also makes available the experience and resources needed to address this health care challenge, thus benefitting patients and other staff and contributing to the sustainability of the health care system.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the collaboration and support received at all times from the Subdirectorate of Pharmacy and Health Products and

the Subdirection of Addictions of the Ministry of Health of the Autonomous Community of Madrid. All these entities have helped develop this project and bring it to fruition. For their unqualified and total support, we extend special thanks to the Direction of the Hospital Universitario Infanta Leonor, the Pharmacy Service, and other Central Services of the Hospital Universitario Infanta Leonor.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentation at Congresses

This work has been presented at the 64th Congress of the Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria held in Seville from 17 to 19 October 2019.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Metasedin 30 mg comprimidos y 40 mg comprimidos [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [accessed 10/07/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/62423/FT_62423.html.pdf
2. Payte JT. A brief history of methadone in the treatment of opioid dependence: a personal perspective. *J Psychoactive Drugs*. 1991;23(2):103-7. DOI: 10.1080/02791072.1991.10472226
3. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA*. 1965;193:646-50. DOI: 10.1001/jama.1965.03090080008002
4. Kreek MJ, Borg L, Ducat E, Ray B. Pharmacotherapy in the treatment of addiction: Methadone. *J Addict Dis*. 2010;29(2):200-16. DOI: 10.1080/10550881003684798
5. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *MtSinai JMed*. 2000;67(5-6):347-64.
6. Corsi KF, Lehman WK, Booth RE. The effect of methadone maintenance on positive outcomes for opiate injection drug users. *J Subst Abuse Treat*. 2009;37(2):120-6. DOI: 10.1016/j.jsat.2008.11.004
7. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002209.
8. Jiménez Treviño I, Sáiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bascarán Fernández MT, Carreño Rendueles E, González-Quiros Menéndez de Lurca M, et al. Valoración transversal tras quince años en una muestra de adictos a opiáceos en Asturias. *Adicciones*. 2000;12(4):507. DOI: 10.20882/adicciones.661
9. Barnett PG, Hui SS. The cost-effectiveness of methadone maintenance. *MtSinai JMed*. 2000;67(5-6):365-74.
10. Kleber HD. Methadone maintenance 4 decades later. *JAMA*. 2008;300(19):2303. DOI: 10.1001/jama.2008.648
11. Torrens M, Fonseca F, Castillo C, Domingo-Salvany A. Methadone maintenance treatment in Spain: the success of a harm reduction approach. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):136-41. DOI: 10.2471/BLT.12.111054
12. Orden de 20 de mayo de 1983 por la que se regulan los tratamientos con metadona. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 127 (28 de mayo de 1983).
13. Orden de 31 de octubre de 1985 por la que se regulan los tratamientos de deshabitación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 269 (9 de noviembre de 1985).
14. Real Decreto 1131/1990, de 14 de septiembre, por el que se modifica el artículo 3.3 del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 224 (18 de septiembre de 1990).
15. Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 20 (23 de enero de 1990).
16. Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos y de ampliación de su anexo. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 44 (20 de febrero de 1996).
17. Meneses Falcón C, Charro Baena B. Los programas de mantenimiento con metadona en Madrid: evolución y perfil de los usuarios. Madrid: Universidad Pontificia Comillas; 2000.
18. Resolución del director general de coordinación de la asistencia sanitaria por la que se encomienda al Hospital Universitario Infanta Leonor las tareas de suministro diario de metadona a los centros de atención integral a drogodependientes de la Subdirección General de Asistencia en Adicciones del Servicio Madrileño de Salud. Dirección General de Coordinación de la Asistencia Sanitaria, n.º 189/2018 (27 de febrero de 2018) [accessed 10/05/2019].
19. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [accessed 10/07/2019] Available at: <http://www.mssi.gov.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, coord. Formulario Nacional [Internet]. 2.ª ed. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. 2019 [accessed 09/20/2019]. Available at: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/abrir_pdf.php?id=PUB-NT-2019-112
21. Real Decreto 1675/2012, de 14 de diciembre, por el que se regulan las recetas oficiales y los requisitos especiales de prescripción y dispensación de estupefacientes para uso humano y veterinario. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 313 (29 de diciembre de 2012).
22. Carbó PA. La perspectiva de los usuarios en un programa de mantenimiento con metadona: elementos evaluativos. *Intervención Psicosocial*. 2000;9(2):217-31.
23. Díez J, Ramos E, Blas C, Fernández B, Fortes B. Evaluación del Programa de Mantenimiento con Metadona en Bizkaia en 2003: aspectos metodológicos. *Pharmaceutical Care España*. 2006;8(2):72-80.
24. Fernández Miranda JJ. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones*. 2005;17(2):167-80.
25. Fernández Miranda J. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. *Med Clín*. 2001;116(4):150-4. DOI: 10.1016/S0025-7753(01)71753-8
26. Markez Alonso I, Iraurgi Castillo I, Póo Ruiz M. Programas de mantenimiento con metadona en el País Vasco: dispositivos específicos y oficinas de farmacia. *Trastornos Adictivos*. 2002;4(3):171-80. DOI: 10.1016/S1575-0973(02)70073-1
27. Puigdollers E, Cots F, Brugal MT, Torralba L, Domingo-Salvany A, Costas F. Methadone maintenance programs with supplementary services: a cost-effectiveness study. *Gac Sanit*. 2003;17(2):123-30.
28. Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, García de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programmes on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction*. 2005;100(7):981-9. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01089.x
29. Del Pozo Iribarría J, Soldevilla Íñiguez D, Murga García JA, Antoñanzas Villar F. Costs-analysis of methadone program in the autonomous community La Rioja, Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2012;86(5):543-9. DOI: 10.4321/S1135-57272012000500008

30. Escudero Torras M. Evaluación a 4 años de una muestra de 40 participantes en un programa de mantenimiento con metadona en Barcelona. *Adicciones*. 2000;12(3):383. DOI: 10.20882/adicciones.649
31. García Llaneza JA. Evaluación de los resultados de un programa de comunidad terapéutica con mantenimiento de metadona. *Liberaddictus*. 2009; 105:25-34.
32. Rodríguez Reinado C, Millán Carrasco A, Venegas Sánchez J, March Cerdá JC. Oportunidades de mejora del servicio de metadona en atención primaria, desde el punto de vista profesional. *Adicciones*. 2010;22(3):207-16.
33. Concierto entre la Consejería de Sanidad y el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid. 2015 [accessed 10/20/2019]. Available at: <http://www.madrid.org/bvirtual/BVCM017739.pdf>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama

Observational study of clinical toxicity with different formulations of docetaxel in breast cancer patients

Eva González-Haba-Peña¹, Margarita Garrido-Siles², María Jose Martínez-Bautista³, Amparo Burgos-San José⁴, Azucena Aldaz-Pastor⁵, Irene Mangues-Bafalluy⁶; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España. ³Unidad de Gestión Clínica de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario, Alicante, España. ⁵Servicio de Farmacia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida, España.

Autor para correspondencia

Eva González-Haba Peña
Servicio de Farmacia
Hospital Gregorio Marañón.
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28009 Madrid, España.

Correo electrónico:
eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org

Recibido el 8 de enero de 2020;
aceptado el 14 de junio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11402

Cómo citar este trabajo

González-Haba-Peña E, Garrido-Siles M, Martínez-Bautista MJ, Burgos-San José A, Aldaz-Pastor A, Mangues-Bafalluy I; Grupo Español de Farmacia Oncológica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama. Farm Hosp. 2020;44(5):192-7.

Resumen

Objetivo: Estudiar los excipientes e impurezas de los diferentes medicamentos comercializados de docetaxel y conocer la incidencia de los diversos eventos adversos derivados del uso de docetaxel y su repercusión clínica en pacientes con cáncer de mama en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia.

Método: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en 26 hospitales de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. Se caracterizaron las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a pH, cantidad de docetaxel e impurezas. Se evaluó la incidencia acumulada de eventos adversos de cualquier grado estratificados por tipo de medicamento, analizando las diferencias mediante el test de χ^2 .

Resultados: Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a la incidencia acumulada por ciclo de: modificación de dosis, anemia, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, neuropatía, toxicidad palmo-plantar y dermatológica, toxicidad ungueal y edema facial. La formulación con un

Abstract

Objective: To analyze the excipients and impurities contained in the various docetaxel products available on the market and find out whether they may be responsible for any of the different adverse events associated with the use of docetaxel in patients with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant treatment.

Method: This is a prospective, multicenter, longitudinal observational study carried in 26 hospitals in Madrid, Catalonia, Andalusia, and the Valencia Region. The different docetaxel formulations were characterized in terms of their pH, amount of the active ingredient and impurities. The cumulative incidence of adverse events of any grade was evaluated. Adverse events were stratified by drug type and differences were analyzed by means of a chi-square test.

Results: Statistically significant differences were found between the different docetaxel formulations in the cumulative per-cycle incidence of: dosage change, anemia, hypersensitivity reactions and anaphylaxis, neuropathy, palmoplantar and dermal toxicity, ungueal toxicity and facial

PALABRAS CLAVE

Docetaxel; Taxoides/efectos adversos;
Medicamentos genéricos/efectos adversos; Excipientes;
Cáncer de mama.

KEYWORDS

Docetaxel; Taxoids/adverse effects;
Generic drugs/adverse effects; Excipients; Breast cancer.



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.

menor contenido en impurezas presentó mejores resultados en modificación de dosis, visitas a urgencias, e incidencia de anemia y edema facial, pero peores en hospitalización, neutropenia febril, neuropatía motora y toxicidad palmo-plantar.

Conclusiones: Los resultados muestran diferencias en la incidencia de los eventos adversos de los distintos medicamentos con docetaxel comercializados en nuestro país, con diferencias significativas entre ellos en algunas de las variables estudiadas. No se ha podido identificar un medicamento con un mejor perfil de toxicidad. Tampoco se ha podido establecer su relación con respecto a la composición de excipientes e impurezas.

Introducción

Docetaxel es un antineoplásico que actúa estimulando el ensamblaje de la tubulina en los microtúbulos estables inhibiendo su despolimerización, produciendo un marcado descenso de tubulina libre. Así, inhibe la formación del huso mitótico durante la división celular, bloqueando la mitosis^{1,2}. Actualmente está indicado en el cáncer de mama, pulmón no microcítico, próstata, adenocarcinoma gástrico y cáncer de cabeza y cuello, administrado en dosis habitualmente de 75-100 mg/m² cada 3 semanas².

Los medicamentos genéricos representan una solución para frenar el imparable incremento de los costes de los sistemas de salud al ser más económicos que los de referencia, debido fundamentalmente a que su precio no incluye costes de investigación y desarrollo, y al impacto de la competencia entre diferentes fabricantes para introducir su producto en el mercado³. Según la legislación en la Unión Europea, genérico es "todo medicamento con igual composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad". Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia^{4,5}. Medicamentos genéricos e innovadores no difieren en la calidad químico-farmacéutica que deben presentar ante las agencias de medicamentos, siendo necesaria una documentación propia completa y cumplir idénticos requisitos.

Las guías sobre bioequivalencia de la European Medicines Agency (EMA) se centran en las formas farmacéuticas orales, mientras que para las soluciones acuosas parenterales genéricas con igual cantidad de sustancia activa que el producto de referencia, generalmente no se requieren estudios de bioequivalencia. Si presentan excipientes que interactúan con el principio activo, o afectan a la disposición del mismo, se requiere un estudio de bioequivalencia, a menos que ambos productos contengan los mismos excipientes en cantidad similar o se justifique que la diferencia no afecta a la farmacocinética del principio activo⁶.

Uno de los inconvenientes que presenta el docetaxel es su pobre solubilización acuosa, por lo que requiere un vehículo surfactante no iónico para su formulación, el polisorbato 80 (Tween 80), y alcohol. Los excipientes de docetaxel solubilizan la formulación para lograr una solución para perfusión que permanezca estable en las condiciones de conservación y para impedir que el principio activo se adhiera a las paredes del recipiente o precipite durante el periodo de validez de la mezcla.

El artículo 34 del Real Decreto 1345/2007 dispone que "en el etiquetado, en la declaración de la composición del medicamento, se incluirán los excipientes de declaración obligatoria (EDO) cuyo conocimiento resulte necesario para la correcta administración y uso del medicamento" y que "los EDO se irán actualizando conforme a los avances científicos y técnicos y de acuerdo con lo que se establezca en la Unión Europea". Su anexo III determina que "deberán indicarse todos los excipientes cuando se trate de un producto inyectable, de una preparación tópica o un colirio".

El medicamento de referencia de docetaxel es Taxotere[®], concentrado y disolvente para solución para perfusión de Sanofi-Aventis Francia². Se aprobó por procedimiento centralizado y se comercializa en Europa desde noviembre de 1995. Las presentaciones originales de 20 y 80 mg contenían dos viales, uno con docetaxel anhidro disuelto en polisorbato, que contenía 40 mg/dl de docetaxel y 1.040 mg/ml de polisorbato 80 y requería ser diluido 1/4 con el solvente, etanol al 13%, del segundo vial,

edema. The formulation with the lowest content of impurities showed better results in terms of change of dosage, visits to the emergency room and incidence of anemia and facial edema. However, it was associated with poorer results regarding hospitalization, febrile neutropenia, motor neuropathy and palmpo-plantar toxicity.

Conclusions: The results of the study showed differences in the incidence of adverse events of the different docetaxel products available in Spain. Such differences were statistically significant for some of the variables analyzed. The study was not able to determine which of the products offered the best toxicity profile. Nor was it possible to establish a correlation with respect to the composition of excipients or the content of impurities.

previo a la transferencia a la bolsa de infusión. En 2009, paralelamente a la aparición de los genéricos de docetaxel se produjo un cambio en la formulación de todos los medicamentos con dicho principio activo a un único vial que contiene el fármaco y los excipientes listos para su adición a la solución que será administrada. El cambio de formulación conlleva variaciones en las cantidades de los excipientes, que en el caso de etanol casi duplican, en el mejor de los casos, la cantidad inicial de las presentaciones con dos viales.

Varios estudios han encontrado que cantidades diferentes de polisorbato 80 y etanol contenidas en diversas formulaciones de docetaxel podrían estar relacionadas con diferencias en la incidencia de reacciones de hipersensibilidad agudas graves y en la toxicidad cutánea, con un perfil clínico diferente al previamente observado con la formulación original de docetaxel, de probable origen irritativo⁷. Un estudio retrospectivo canadiense mostró que una formulación genérica específica de docetaxel producía un número parecido de eventos adversos graves hematológicos que la formulación original en pacientes con cáncer de mama, aunque presentaron más frecuentemente neutropenia febril grado 4 y los episodios de hospitalización por este motivo fueran más prolongados⁸.

El objetivo principal del presente estudio ha sido analizar las concentraciones de los excipientes e impurezas de los diferentes medicamentos comercializados de docetaxel, y conocer la incidencia de los eventos adversos de cualquier grado derivados de su uso y su repercusión clínica en pacientes con cáncer de mama en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia.

Métodos

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en el que participaron 26 hospitales de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. El estudio fue realizado por el Grupo Español de Farmacia Oncológica (GEDEFO) y el Grupo de Farmacocinética y Farmacogenética clínica (PkGen) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Fue clasificado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudios Posautorización de Seguimiento Prospectivo (EPA-SP). Se solicitó consentimiento informado a los pacientes y fue aprobado en los Comités de Ética de la Investigación de los hospitales participantes. El periodo de reclutamiento fue desde noviembre de 2015 hasta octubre de 2017, con seguimiento hasta la finalización del tratamiento.

El grupo PkGen realizó en la Clínica Universidad de Navarra (CUN) la caracterización de las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a pH, cantidad de docetaxel e impurezas. Por lo que respecta a los excipientes de los medicamentos comercializados con docetaxel, la cantidad de alcohol se recogió de la ficha técnica de cada medicamento y la cantidad de polisorbato 80 mediante consulta a los laboratorios fabricantes. La determinación cromatográfica de las distintas presentaciones de docetaxel se hizo por duplicado, a excepción del vial de Taxotere[®] 20 mg/1 ml, que se analizó por quintuplicado y fue usado como referencia. Para el análisis cromatográfico se eligió una dilución con acético y acetónitrilo, con el fin de que la composición de las muestras fuese lo más similar posible a la fase móvil empleada en el método cromatográfico y así evitar perturbaciones en los cromatogramas. El análisis de las muestras se realizó en un equipo Agilent 1200. El software para la interpretación de resultados fue ChemStation (Agilent).

Los farmacéuticos oncológicos de los hospitales participaron en la inclusión de todos los pacientes que cumplían los criterios especificados en el estudio y en la recogida de datos demográficos y clínicos, así como en la

evaluación clínica de la toxicidad según los criterios *Common Terminology Criteria for Adverse Events* del National Cancer Institute versión 4.0 (NCI CTCAE v4.0).

Se incluyeron pacientes con cáncer de mama precoz y calidad de vida medida según la escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) 0, que iban a recibir tratamiento adyuvante o neoadyuvante con docetaxel-ciclofosfamida (TC) (75 mg/m² docetaxel y 600 mg/m² ciclofosfamida por vía intravenosa cada 21 días hasta un máximo de 4-6 ciclos) o con un esquema secuencial de 4 ciclos de docetaxel 100 mg/m² tras 4 ciclos de adriamicina y ciclofosfamida (AC-T) cada 21 días por vía intravenosa. Se excluyeron pacientes incluidos en ensayos clínicos, con valores de enzimas hepáticas (aspartato-aminotransferasa y/o alanina-aminotransferasa) mayor de 1,5 veces el límite superior, fosfatasa alcalina mayor de 2,5 veces el límite superior, y/o bilirrubina por encima del límite superior.

Se recogieron variables independientes demográficas (edad al diagnóstico, peso, talla, superficie corporal e índice de masa corporal), variables de la enfermedad (subtipo molecular y fecha de la cirugía en el caso del tratamiento adyuvante), variables del tratamiento (administración en régimen de ingreso o ambulatorio, esquema de quimioterapia, dosis, número de ciclos y esquema de premedicación) y variables relativas al medicamento utilizado. Como variables dependientes de los distintos medicamentos con docetaxel utilizados se recogieron los eventos adversos, ciclo de inicio y duración de los mismos, intensidad de cualquier grado según criterios NCI CTCAE v4.0, hospitalizaciones por toxicidad y su duración, duración del tratamiento, ajustes de dosis y causa de interrupción, así como uso de factores estimulantes de colonias.

Para la recogida de datos se diseñó un cuaderno de recogida de datos electrónico (eCRD) con acceso vía web. Se partió de la información registrada en la historia clínica del paciente y sistemas informáticos de prescripción y dispensación del Servicio de Farmacia, y se entrevistó a los pacientes en todos los ciclos de tratamiento para evaluar las toxicidades.

Para el análisis de los datos se realizó un plan de gestión de datos para la exportación de la información recogida en el eCRD al soporte adecuado para el procesado estadístico mediante el programa estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Se realizó análisis descriptivo utilizando medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencias para variables cualitativas. Se evaluó la incidencia acumulada con respectivos intervalos de confianza al 95% de eventos adversos estratificados por medicamento utilizado, evaluando diferencias mediante el test de χ^2 . Se estableció el nivel de significación estadística en $p < 0,05$. Se realizó un análisis multivariante en función del medicamento y el esquema terapéutico ajustando por edad.

Resultados

Las tablas 1 y 2 muestran la composición en excipientes de los diferentes medicamentos comercializados con docetaxel y los resultados del análisis cromatográfico de las impurezas, cantidad de fármaco y pH, respectivamente.

Se incluyeron en el estudio un total de 335 pacientes, todas mujeres a excepción de 5 hombres, con una media de edad de $55,3 \pm 11,2$ años, un peso de medio de $74,8 \pm 61$ kg y un índice de masa corporal medio de $27 \pm 5,5$ kg/m². La distribución por comunidades autónomas fue la siguiente: 117 pacientes de Madrid (34,9%), 95 de Cataluña (28,4%), 81 pacientes de Andalucía (24,2%) y 42 de la Comunidad Valenciana (12,5%). La intención del tratamiento fue adyuvante en el 73,4% de los pacientes y neoadyuvante en el resto, siendo la mayor parte de los pacientes *naive* para tratamiento quimioterápico (89,9%). Respecto al fenotipo tumoral, el 83,9% de los pacientes presentaban receptores hormonales positivos, frente al 16,1% que presentaban tumores triple negativo. Si bien entre los criterios de exclusión se consideraba pacientes HER2 positivos, en el estudio y datos analizados se incluyen tres pacientes con positividad para HER2 debido a la confirmación posterior por anatomía patológica.

Tabla 1. Excipientes de los diferentes medicamentos comercializados con docetaxel*

Excipientes	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Taxotere® (original)**	Docetaxel Sandoz
Etanol (mg/100 mg docetaxel)	2.000	1.820	1.975	1.975	< 500	925	2.562
Polisorbato (mg/100 mg docetaxel)	2.120	2.600	2.600	2.000	No datos	2.600	800
Otros excipientes	Ácido cítrico, povidona	Ácido cítrico, PEG300	Ácido cítrico	-	-	-	Ácido cítrico, macrogol 300

*Algunas de estas presentaciones pueden no estar actualmente comercializadas en España.

**Presentación disponible hasta 2009 en formato de dos viales, año en que se cambia al formato actual de un solo vial, similar al resto de medicamentos con docetaxel.

Tabla 2. Análisis cromatográfico de las impurezas, cantidad de docetaxel y pH de los medicamentos con docetaxel utilizados en el estudio

Presentación	Cantidad total de impurezas*	Cantidad de docetaxel**	pH
Taxotere® Sanofi 20 mg/1 ml	0,71%	100%	3,87
Taxotere® Sanofi 80 mg/4 ml	0,74%	102%	3,95
Taxotere® Sanofi 160 mg/8 ml	0,72%	100%	3,83
Docetaxel Accord 20 mg/1 ml	1,34%	101%	4,01
Docetaxel Accord 80 mg/4 ml	1,05%	99%	3,95
Docetaxel Accord 160 mg/8 ml	0,95%	101%	4,12
Docetaxel Actavis 80 mg/4 ml	0,86%	99%	4,26
Docetaxel Actavis 140 mg/7 ml	0,87%	97%	4,01
Docetaxel Hospira 80 mg/8 ml	1,27%	98%	3,85
Docetaxel Teva 20 mg/0,72 ml	1,23%	102%	3,93
Docetaxel Teva 80 mg/2,88 ml	1,27%	103%	4,09

*Suma de las áreas correspondientes a los picos cromatográficos de las impurezas respecto al área correspondiente al pico cromatográfico de docetaxel, expresada en porcentaje.

**Cantidad de docetaxel de las formulaciones comerciales, calculada respecto a la cantidad de docetaxel en Taxotere® 20, expresada en porcentaje.

Tabla 3. Esquemas de quimioterapia y ciclos administrados de los medicamentos con docetaxel utilizados en el estudio

	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira*	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Total
Pacientes, n (%)	121 (36,1)	100 (29,9)	45 (13,4)	41 (12,2)	28 (8,4)	335
Esquema quimioterapia, n (%)						
AC-T	59 (48,8)	30 (30,0)	15 (33,3)	9 (22,0)	16 (57,1)	129 (38,5)
TC	62 (51,2)	70 (70,0)	30 (66,6)	32 (78,0)	12 (42,9)	206 (61,5)
Ciclos administrados, n (%)	460 (34,0)	444 (32,8)	181 (13,4)	156 (11,5)	112 (8,3)	1.353

AC-T: esquema secuencial de docetaxel tras adriamicina y ciclofosfamida; TC: esquema de docetaxel y ciclofosfamida.

*En la actualidad comercializado por Pfizer.

En la tabla 3 se detalla el porcentaje de utilización de los distintos medicamentos con docetaxel empleados en el estudio y la distribución de los mismos según esquema de tratamiento administrado a los pacientes. Respecto a los dos esquemas de quimioterapia estudiados, la dosis media de docetaxel por ciclo y m² fue estadísticamente superior en el esquema AC-T frente a TC (89,6 versus 74,6 mg/m²; p < 0,001).

El porcentaje de pacientes en los que fue interrumpido el tratamiento con docetaxel fue de 8,9%, 30 pacientes en total, 28 de los casos debido a toxicidad secundaria al fármaco. La tabla 4 muestra la distribución de incidencia acumulada de eventos adversos por ciclo y medicamento, así como las diferencias entre ellas para cada una de las variables. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los medicamentos utilizados con docetaxel en cuanto a la incidencia acumulada por ciclo de: modificación de dosis, visitas a urgencias, anemia, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, neuropatía sensorial y motora, toxicidad palmo-plantar y derma-

tológica, toxicidad ungueal y edema facial. Como se detalla en la tabla 4, cada medicamento presentó incidencias diferentes. Concretamente, Taxotere® presentó diferencias estadísticamente significativas en cuanto a menor incidencia en modificación de dosis, visitas a urgencias, anemia y edema facial y mayor neuropatía motora. La formulación de Accord presentó menos neuropatía y toxicidad palmo-plantar y ungueal, pero mayor porcentaje de modificaciones de dosis y edema facial. Teva presentó menos reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia y neuropatía motora, pero más toxicidad ungueal y neuropatía sensorial. Hospira presentó menos toxicidad dermatológica, y Actavis más anemia y reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia y mayor toxicidad dermatológica y palmo-plantar.

En el análisis multivariante estratificando por esquema y edad se detectaron menos reducciones de dosis con Taxotere®, aunque solamente con el esquema TC. En cuanto a la anemia, en el grupo de pacientes tratados con el esquema TC se observó menor riesgo para Taxotere® que para

Tabla 4. Incidencia acumulada de eventos adversos registrados con los diferentes medicamentos de docetaxel utilizados en el estudio

	Docetaxel Actavis % (IC 95%)	Docetaxel Hospira % (IC 95%)	Docetaxel Accord % (IC 95%)	Taxotere® % (IC 95%)	Docetaxel Teva % (IC 95%)	p
Modificación dosis	17,0 (13,4-20,5)	8,3 (5,6-11,0)	26,0 (19,3-32,6)	7,1 (2,7-11,4)	18,8 (11,1-26,4)	< 0,001
Hospitalización	3,5 (1,7-5,3)	2,7 (1,1-4,3)	5,5 (1,9-9,1)	7,1 (2,7-11,4)	2,7 (0,6-7,6)	0,097
Visitas a urgencias	14,6 (11,2-17,9)	14,6 (11,2-18,0)	11,6 (6,7-16,5)	6,4 (2,2-10,6)	17,9 (10,3-25,4)	0,040
Anemia	40,7 (36,1-45,2)	31,5 (27,1-36,0)	38,1 (30,8-45,5)	7,1 (2,7-11,4)	33,9 (24,7-43,1)	< 0,001
Neutropenia	6,7 (4,3-9,1)	9,0 (6,2-11,8)	6,6 (2,7-10,5)	5,1 (1,3-8,9)	4,5 (1,5-10,1)	0,319
Neutropenia febril	3,0 (1,4-4,7)	3,4 (1,6-5,2)	4,4 (1,1-7,7)	4,5 (0,9-8,1)	2,7 (0,6-7,6)	0,400
Reacciones de hipersensibilidad-Anafilaxia	7,6 (5,1-10,1)	2,0 (0,6-3,4)	6,1 (2,3-9,8)	3,2 (1,0-7,3)	0,0 (0,0-3,2)	< 0,001
Neuropatía sensorial	18,0 (14,4-21,7)	18,5 (14,7-22,2)	4,4 (1,1-7,7)	18,6 (12,2-25,0)	18,8 (11,1-26,4)	< 0,001
Neuropatía motora	6,3 (4,0-8,6)	0,9 (0,2-2,3)	0,0 (0,0-2,0)	6,4 (2,2-10,6)	0,0 (0,0-3,2)	< 0,001
Toxicidad palmo-plantar	15,4 (12,0-18,8)	11,7 (8,6-11,8)	2,8 (0,9-6,3)	13,5 (7,8-19,1)	14,3 (7,4-21,2)	< 0,001
Toxicidad dermatológica	34,1 (29,7-38,6)	16,2 (12,7-19,8)	19,9 (13,8-26,0)	18,6 (12,2-25,0)	25,0 (16,5-33,5)	< 0,001
Toxicidad ungueal	24,8 (20,7-28,8)	26,1 (21,9-30,3)	9,9 (5,3-14,6)	18,6 (12,2-25,0)	34,8 (25,6-44,1)	< 0,001
Edema facial	3,9 (2,0-5,8)	2,5 (0,9-4,0)	15,5 (9,9-21,0)	1,9 (0,4-5,5)	8,9 (3,2-14,7)	< 0,001
Edema miembros	15,9 (12,4-19,3)	12,2 (9,0-15,3)	15,5 (9,9-21,0)	10,3 (5,2-15,3)	20,5 (12,6-28,5)	0,078

IC: intervalo de confianza.

Hospira y Teva. En los pacientes tratados con el esquema AC-T, el riesgo fue significativamente menor con Taxotere® que con Actavis y Accord. Para la variable visita a urgencias, se observó una incidencia significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con Taxotere®, si bien únicamente en aquellos que recibieron el esquema TC. Con Taxotere® hubo más neuropatía periférica motora que con respecto a Actavis y Accord.

Discusión

Entre los excipientes que se utilizan en las diferentes presentaciones comerciales de docetaxel se encuentran el polisorbato 80 y el etanol. El polisorbato 80 es un vehículo surfactante no iónico cuyo componente principal es monooleato de sorbitán polioxi-etileno, similar estructuralmente a los polietilenglicoles. Datos experimentales indican que puede modificar la farmacocinética del fármaco de manera dependiente a su concentración e induce eventos adversos^{9,10}.

El polisorbato 80 se degrada rápidamente tras la inyección intravenosa, al incrementarse las dosis presenta farmacocinética lineal. La adición *in vitro* en muestras de plasma humana de polisorbato 80 a concentraciones clínicas relevantes (más de 5,0 µl/ml) produce un incremento de docetaxel libre (7% en ausencia de polisorbato 80 versus 44% en presencia de polisorbato 80)¹¹. La concentración de docetaxel libre es inversamente proporcional a la de la proteína alfa-glicoproteína ácida (AAG) en el plasma. Como los pacientes con cáncer presentan gran variabilidad en los niveles de AAG, estas diferencias pueden dar lugar a variabilidad en su farmacocinética y en la actividad y perfil de toxicidad. Bajos niveles de AAG se han correlacionado con mayor severidad de neutropenia y eficacia, mientras que niveles elevados se relacionan con menor eficacia¹¹. Además, este excipiente no es fisiológicamente inerte. Diferentes estudios han demostrado que es un compuesto biológicamente y farmacológicamente activo, estando implicado en reacciones de hipersensibilidad¹², neuropatía periférica¹² y retención hídrica/toxicidad vascular^{3,14}. Las reacciones de hipersensibilidad han sido atribuidas en parte a la toxicidad intrínseca del polisorbato 80¹⁵, concretamente a la oxidación de productos y ácido oleico, que causan la liberación de histamina. El papel de la histamina en la etiología de las reacciones infusionales se ve apoyado por el hecho de que se minimiza tras la premedicación con corticoides y antihistamínicos⁹. Además de la histamina, otras sustancias vasoactivas pueden intervenir en las reacciones de hipersensibilidad a docetaxel¹⁶. En nuestro estudio no pudimos atribuir diferente perfil de toxicidad en relación con el contenido de polisorbato.

Respecto al etanol, se han descrito casos de intoxicación etílica en pacientes con dosis altas o en pacientes pediátricos, más susceptibles a los efectos del mismo. En el año 2014 la Food and Drug Administration emitió una alerta advirtiendo que la administración de docetaxel puede causar síntomas de intoxicación alcohólica después del tratamiento. Algunos estudios relacionan la toxicidad dérmica de probable origen irritativo con una mayor cantidad de alcohol en la composición de los medicamentos con docetaxel⁷. En nuestro estudio, se encontraron diferencias significativas en cuanto a toxicidad dermatológica en pacientes tratados con docetaxel Actavis. Si bien fue el medicamento con mayor cantidad de etanol, las diferencias en la composición entre los distintos medicamentos no fueron tan patentes como las referidas en el anterior estudio, donde se incluyeron formulaciones con un contenido en alcohol notablemente superior a las evaluadas en el nuestro, por lo que posiblemente influyan otra serie de factores en este aspecto. Por lo tanto, en relación con la cantidad de excipientes, no se ha podido establecer en nuestro estudio un medicamento con un mejor perfil de toxicidad.

Con respecto al contenido de impurezas de los distintos medicamentos comercializados, existen datos publicados que muestran un incremento de toxicidad hematológica, cutánea y de tasa de discontinuaciones con formulaciones genéricas de docetaxel¹⁷. Algunos de estos datos se relacionan con los de nuestro estudio, en el que se observó una menor incidencia de anemia, menor número de reducciones de dosis y visitas a urgencias con Taxotere®, medicamento con el menor contenido en impurezas de las evaluadas en la muestra, aunque la presentación de Hospira, con un mayor contenido de impurezas, fue con la que se observó un menor porcentaje de toxicidad cutánea, por lo que los resultados hay que tomarlos con cautela.

Se observaron diferencias en el perfil de toxicidad y repercusión clínica de los distintos medicamentos de docetaxel utilizados, con diferencias signifi-

ficativas entre ellos en algunas de las variables estudiadas. Estos resultados fueron similares a los encontrados en otro estudio realizado en pacientes de cáncer de mama tratados con diferentes presentaciones comerciales de docetaxel, en el que también se pone en evidencia perfiles de toxicidad distintos asociados a las distintas marcas¹⁸.

Una de las principales limitaciones del estudio es que, al tratarse de un estudio observacional, se mezclaron dos esquemas de tratamientos con dosis muy dispares de docetaxel (una de ellas 33% superior), en los que las distintas formulaciones no estuvieron bien balanceadas. Considerando que la dosis de docetaxel es el mayor factor condicionante de la toxicidad, aunque se realizó un análisis multivariante para evitar este sesgo, sería conveniente realizar un estudio para comparar la influencia de excipientes e impurezas en dichos esquemas por separado. Otra de las limitaciones fue que a pesar de ser un estudio prospectivo y multicéntrico, fue observacional, con un número limitado de pacientes en diferentes hospitales y un uso de premedicación y factores estimulantes de colonias según la práctica habitual de cada centro, que podrían influir en el perfil de toxicidad y repercusión clínica que se observó.

En conclusión, los resultados de nuestro estudio muestran diferencias en las concentraciones de los excipientes e impurezas de las presentaciones con docetaxel utilizadas. Existen diferencias en el perfil de toxicidad y repercusión clínica de los distintos medicamentos de docetaxel, con diferencias significativas en algunas de las variables estudiadas, sin poder identificar un medicamento con un mejor perfil de toxicidad.

Financiación

Ayuda de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para los grupos de trabajo en la convocatoria 2014-2015.

Agradecimientos

Ainhoa Arenaza Peña (Hospital Clínico San Carlos de Madrid).
 Silvia Artacho Criado (Hospital Universitario Virgen de Valme de Sevilla).
 Dolores Camacho Romera (Hospital Universitario San Juan de Alicante).
 Beatriz Candel García (Hospital Universitario de Fuenlabrada de Madrid).
 Eva Castillo Bazán (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid).
 David Conde Estévez (Parc de Salut Mar de Barcelona).
 Anna Farriols Danes (Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona).
 Patricia Ferrandis Rodríguez (Hospital de Manises).
 Sandra Flores Moreno (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla).
 Ana Isabel Gago Sánchez (Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba).
 Ana Isabel Gómez Sánchez (Hospital Xanit Limonar de Málaga).
 Silvia Guerra Prio (Institut Català d'Oncologia Girona).
 M.º José Huertas Fernández (Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz).
 Inmaculada Jiménez Pulido (Hospital General Universitario de Elche).
 Eva María Legido Perdices (Hospital General Universitario de Elda).
 Javier Letellez Fernández (Hospital Universitario de Fuenlabrada de Madrid).
 Amparo Lucena Campillo (Hospital Universitario Severo Ochoa de Madrid).
 Marta Manso Manrique (Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid).
 José Antonio Marcos Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de Macarena de Sevilla).
 Juan Francisco Marín Pozo (Hospital Universitario de Jaén).
 Carmen Martínez Díaz (Hospital Universitario Puerto Real de Cádiz).
 Belén Marzal Alfaro (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid).
 Beatriz Mora Rodríguez (Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga).
 Estela Moreno Martínez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).
 Begoña Muros de Fuentes (Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga).
 Noemí Pérez Prior (Hospital Universitario de Torrevieja).
 Antònia Planas Font (Xarxa Assistencial Universitària Manresa, de Barcelona).

Ángel Raso Raso (Hospital Universitario del Vinalopó).
Montserrat Rey Salido (Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, de Barcelona).

Piedad Toro Chico (Hospital Universitario Fundación Alcorcón de Madrid).

Inmaculada Vallejo Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Reddy LH, Bazile D. Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;71:34-57. DOI: 10.1016/j.addr.2013.10.007
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Taxotere® [Internet]. Centro de Información de Medicamentos (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002005/FT_95002005.html.pdf
- Dylst P, Vulto A, Simoens S. Societal value of generic medicines beyond cost-saving through reduced prices. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(4):701-11. DOI: 10.1586/14737167.2015.1017565
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use [página web]. Official Journal of the European Communities L 311, 67-128. 28-11-2001 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. 29/2006. BOE n.º 178 [27 de julio de 2006] [consultado 04/2020]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20-1-2010. London European Medicines Agency (EMA); 2010 [consultado 04/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Garrido-Siles M, Arenas-Villafranca JJ, Pérez-Ruiz E, de Linares Fernández MF, Tortajada B, Rivas-Ruiz F, *et al.* New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1917-23. DOI: 10.1007/s00520-014-2499-2
- Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, *et al.* Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(4):447-55. DOI: 10.1177/1060028013514941
- Kay ER. Effects of polysorbate 80 on the growth of the Ehrlich-Lette ascites carcinoma. *Experientia.* 1965;21(11):644-5. DOI: 10.1007/BF02144055
- Kubis A, Wittek R, Olszewski Z, Krupa S. The cytotoxic effect of polysorbate 80 on Ehrlich ascites cancer cells in mice. *Pharmazie.* 1979;34(11):745-6.
- Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammersham B, *et al.* α -1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):1077-82.
- Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(7):665-85. DOI: 10.2165/00003088-200342070-00005
- Drori S, Eytan GD, Assaraf YG. Potentiation of anticancer-drug cytotoxicity by multi-drug-resistance chemosensitizers involves alterations in membrane fluidity leading to increased membrane permeability. *Eur J Biochem.* 1995;228(3):1020-9.
- Mark M, Walter R, Meredith DO, Reinhart WH. Commercial taxane formulations induce stomatocytosis and increase blood viscosity. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1207-11. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704387
- Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophorel, tween-80 and tween-20. *Eur J Pharm Sci.* 2012;45(4):492-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.09.016
- Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotsi I, Garasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs.* 2004;15(6):581-5.
- Elm'hadi C, Tanz R, Khmamouche MR, Toreis M, Mahfoud T, Slimani KA, *et al.* Toxicities of docetaxel: original drug versus generics- a comparative study about 81 cases. *Springerplus.* 2016;5(1):732. DOI: 10.1186/s40064-016-2351-x
- Tagawa N, Sugiyama E, Tajima M, Sasaki Y, Nakamura S, Okuyama H, *et al.* Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel for the treatment of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):841-9. DOI: 10.1007/s00280-017-3425-3

Aportación a la literatura científica

En los últimos años se han desarrollado y comercializado un gran número de formulaciones genéricas de docetaxel, lo que ha permitido reducir el coste económico del tratamiento de diferentes tumores.

Existen diferencias en la cantidad de excipientes e impurezas de los distintos medicamentos comercializados, y hay datos contradictorios sobre si esto puede afectar a la incidencia de eventos adversos.

Se presentan los resultados de un estudio observacional, prospectivo, que compara la toxicidad con distintas formulaciones de docetaxel y su posible relación con los excipientes e impurezas.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Observational study of clinical toxicity with different formulations of docetaxel in breast cancer patients

Estudio observacional de la toxicidad con diferentes formulaciones de docetaxel en pacientes con cáncer de mama

Eva González-Haba-Peña¹, Margarita Garrido-Siles², María Jose Martínez-Bautista³, Amparo Burgos-San José⁴, Azucena Aldaz-Pastor⁵, Irene Mangues-Bafalluy⁶; Oncologic Pharmacy Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists

¹Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga. Spain. ³Clinical Pharmacy Unit, Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz. Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital General Universitario, Alicante. Spain. ⁵Pharmacy Department, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona. Spain. ⁶Pharmacy Department, Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Lleida. Spain.

Author of correspondence

Eva González-Haba Peña
Servicio de Farmacia
Hospital Gregorio Marañón.
Instituto de Investigación Sanitaria
Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo, 46
28009 Madrid, Spain.

Email:
eva.gonzalezhaba@salud.madrid.org

Received 8 January 2020;
Accepted 14 June 2020.
DOI: 10.7399/fh.11402

How to cite this paper

González-Haba-Peña E, Garrido-Siles M, Martínez-Bautista MJ, Burgos-San José A, Aldaz-Pastor A, Mangues-Bafalluy I; Oncologic Pharmacy Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. Observational study of clinical toxicity with different formulations of docetaxel in breast cancer patients. *Farm Hosp.* 2020;44(5):192-7.

Abstract

Objective: To analyze the excipients and impurities contained in the various docetaxel products available on the market and find out whether they may be responsible for any of the different adverse events associated with the use of docetaxel in patients with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant treatment.

Method: This is a prospective, multicenter, longitudinal observational, study carried in 26 hospitals in Madrid, Catalonia, Andalusia, and the Valencia Region. The different docetaxel formulations were characterized in terms of their pH, amount of the active ingredient and impurities. The cumulative incidence of adverse events of any grade was evaluated. Adverse events were stratified by drug type and differences were analyzed by means of a chi-square test.

Results: Statistically significant differences were found between the different docetaxel formulations in the cumulative per-cycle incidence of: dosage change, anemia, hypersensitivity reactions and anaphylaxis, neuropathy, palmoplantar and dermal toxicity, ungual toxicity and facial

Resumen

Objetivo: Estudiar los excipientes e impurezas de los diferentes medicamentos comercializados de docetaxel y conocer la incidencia de los diversos eventos adversos derivados del uso de docetaxel y su repercusión clínica en pacientes con cáncer de mama en el contexto de adyuvancia o neoadyuvancia.

Método: Estudio observacional, longitudinal, prospectivo y multicéntrico en 26 hospitales de Madrid, Cataluña, Andalucía y Comunidad Valenciana. Se caracterizaron las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a pH, cantidad de docetaxel e impurezas. Se evaluó la incidencia acumulada de eventos adversos de cualquier grado estratificados por tipo de medicamento, analizando las diferencias mediante el test de χ^2 .

Resultados: Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre las distintas formulaciones de docetaxel en cuanto a la incidencia acumulada por ciclo de: modificación de dosis, anemia, reacciones de hipersensibilidad y anafilaxia, neuropatía, toxicidad palmo-plantar y dermatológica, toxicidad ungual y edema facial. La formulación con un

KEYWORDS

Docetaxel; Taxoids/adverse effects;
Generic drugs/adverse effects; Excipients; Breast cancer.

PALABRAS CLAVE

Docetaxel; Taxoides/efectos adversos;
Medicamentos genéricos/efectos adversos; Excipientes;
Cáncer de mama.



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.

edema. The formulation with the lowest content of impurities showed better results in terms of change of dosage, visits to the emergency room and incidence of anemia and facial edema. However, it was associated with poorer results regarding hospitalization, febrile neutropenia, motor neuropathy and palmoplantar toxicity.

Conclusions: The results of the study showed differences in the incidence of adverse events of the different docetaxel products available in Spain. Such differences were statistically significant for some of the variables analyzed. The study was not able to determine which of the products offered the best toxicity profile. Nor was it possible to establish a correlation with respect to the composition of excipients or the content of impurities.

Introduction

Docetaxel is an antineoplastic agent that stimulates the assembly of tubulin, stabilizing microtubules, preventing their depolymerization and markedly reducing the levels of the free form of the protein. As a result, docetaxel inhibits mitotic spindle assembly during cell division, thus impeding the mitotic process^{1,2}. Docetaxel is currently indicated in breast cancer, non-small-cell lung cancer, prostate cancer, gastric adenocarcinoma, and head and neck cancer, and is commonly administered in doses of 75-100 mg/m² every 3 weeks².

Generic drugs represent an excellent solution for curbing the skyrocketing costs of healthcare systems. Indeed, their price is lower than that of branded drugs as they do not require any research or development and there is fierce competition among manufacturers to introduce their different formulations into the market³. According to European Union legislation, a generic drug is "a medicine that has the same qualitative and quantitative composition in active substances and the same pharmaceutical form as the reference pharmaceutical product, and whose bioequivalence with the reference medicinal product has been demonstrated by appropriate bioavailability studies". The different salts, esters, ethers, isomers, mixtures of isomers, complexes or derivatives of an active substance are considered the same active substance, unless they differ significantly in properties with regard to safety and/or efficacy^{4,5}. In order to be approved by drug agencies, generic and innovative drugs must possess the same level of chemical-pharmaceutical quality and are required to submit the same documents and meet identical requirements.

Although the European Medicines Agency's (EMA) guidelines require bioequivalence studies to be performed for all orally-administered generics, such a requirement does not normally apply to generic aqueous parenteral solutions containing equal amounts of the active ingredient as the reference product. Should these generics contain excipients that interact with the active ingredient or otherwise affect the disposition of the active ingredient, a bioavailability study will be required, unless both the generic and the reference product contain similar amounts of the same excipients or it can be adequately justified that any difference in quantity does not affect the pharmacokinetics of the active ingredient⁶.

One concern about docetaxel is its poor aqueous solubility, which means it must be formulated with polysorbate 80 (Tween 80), a non-ionic surfactant, and ethanol. These excipients solubilize the drug, making it amenable to intravenous administration, ensuring its stability during storage, and preventing it from adhering to the walls of the vial or precipitating during the self-life of the formulation.

Article 34 of Spanish Royal Decree 1345/2007 stipulates that a drug's composition statement shall mandatorily include a list of the excipients used in its formulation, as an understanding of the nature of such substances may be necessary for correct use and administration of the drug. It also states that the list of excipients required to be declared on the label shall be updated in the light of scientific and technological advances, and in accordance with the dictates of the European Union. Annex III establishes that all excipients in injectable, ocular, and topical medicines must be disclosed.

The most widely used docetaxel drug is Taxotere[®], a concentrate and solvent for solution for infusion produced by Sanofi-Aventis France². It was approved through a centralized procedure and has been available in Europe since November 1995. The original 20 and 80 mg formulations contained two vials, one with docetaxel anhydrous solubilized in polysorbate, which contained 40 mg/dl docetaxel and 1,040 mg/ml polysorbate,

menor contenido en impurezas presentó mejores resultados en modificación de dosis, visitas a urgencias, e incidencia de anemia y edema facial, pero peores en hospitalización, neutropenia febril, neuropatía motora y toxicidad palmo-plantar.

Conclusiones: Los resultados muestran diferencias en la incidencia de los eventos adversos de los distintos medicamentos con docetaxel comercializados en nuestro país, con diferencias significativas entre ellos en algunas de las variables estudiadas. No se ha podido identificar un medicamento con un mejor perfil de toxicidad. Tampoco se ha podido establecer su relación con respecto a la composición de excipientes e impurezas.

and the other with a solvent (13% ethanol). The contents of the first vial had to be diluted 1:4 with the solvent prior to being transferred to the infusion bag. In 2009, in parallel with the appearance of generic docetaxel formulations, all drugs containing this active ingredient were reformulated. In the new formulation, a single vial contains the active ingredient together with all the excipients ready to be added to the solution to be administered. As a result of this change, the amounts of excipients also varied, particularly in the case of ethanol whose volume nearly doubled as compared with the original two-vial formulation.

Several studies have found that the varying amounts of polysorbate 80 and ethanol contained in the different docetaxel formulations could be associated with differences in the incidence of severely acute hypersensitivity reactions and skin toxicity, which set the clinical profile of such products apart from that of docetaxel's original formulation, comprising mainly irritative symptoms⁷. A retrospective Canadian study showed that a specific generic formulation of docetaxel resulted in a similar number of severe hematologic adverse events to the original formulation in patients with breast cancer, although the former were more frequently affected by grade 4 febrile neutropenia and therefore needed longer hospitalization periods⁸.

The main purpose of the present study was to analyze the excipients and impurities of the different docetaxel products available on the market and understand the incidence of the different kinds of adverse events resulting from their use as well as their clinical effect on patients with breast cancer receiving adjuvant or neoadjuvant treatment.

Methods

This is a prospective, multicenter, longitudinal observational, study carried out in 26 different hospitals from Madrid, Catalonia, Andalusia, and the Valencia Region. The study was promoted by the Spanish Oncologic Pharmacy Group (GEDEFO) and the Pharmacokinetics and Clinical Pharmacogenetic (PkGen) Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH). The study was recognized by the Spanish Agency for Medicines and Medical Products as a prospectively planned post-authorization study (EPA-SP) and was approved by the research ethics committees of all participating hospitals. All patients were asked to sign an informed consent form. The recruitment period extended from November 2015 to October 2017, with patient follow-up being continued until the end of treatment.

The different docetaxel formulations were characterized in terms of their pH, amount of active ingredient and impurities by the PkGen group at the Clínica Universitaria de Navarra (CUN). As regards the excipients in the different docetaxel formulations, the amount of alcohol was obtained from the label of each product, and the amount of polysorbate 80 was reported by the different manufacturers. The chromatographic analysis of the different docetaxel products was performed in duplicate, with the exception of the Taxotere[®] 20 mg/mL vial, which was analyzed in quintuplicate and used as a reference. The chromatographic analysis was performed in acetic acid and acetonitrile to ensure that the composition of the samples was as similar as possible to the solvent used in the mobile phase of the chromatographic study, thus avoiding disruption in the chromatograms. Samples were analyzed using an Agilent 1200 system. Results were interpreted by means of the ChemStation (Agilent) software package.

The hospitals' oncological pharmacists participated in the recruitment of all the patients who met the inclusion criteria specified, in the collection of demographic and clinical data, and in the clinical evaluation of toxicity,

which was based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 of the National Cancer Institute.

To be included in the study patients had to have a diagnosis of early breast cancer and a score of 0 on the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) scale; they had to be scheduled for adjuvant or neoadjuvant treatment with taxotere-cyclophosphamide (TC) (75 mg/m² taxotere and 600 mg/m² cyclophosphamide intravenously every 21 days up to a maximum of 4-6 cycles) or a sequential regimen of 4 cycles of 100 mg/m² taxotere following 4 cycles of adriamycin and cyclophosphamide (AC-T) intravenously every 21 days. Patients participating in clinical trials and those with liver enzyme counts (aspartate aminotransferase and/or alanine aminotransferase) higher than 1.5 times the upper limit of normal (ULN), alkaline phosphatase above 2.5 times ULN, and/or bilirubin above ULN were excluded from the study.

The variables considered included independent demographic variables such as age at diagnosis, weight, height, waist circumference and body mass index; disease-related variables (molecular subtype and date of surgery for cases of adjuvant treatment); treatment-related variables (mode of administration [in-patient vs. outpatient], chemotherapy regimen, dose, number of cycles, and premedication schedule); and medication-related variables. Variables dependent on the different docetaxel products analyzed included adverse events (the cycle at which they began, their duration and their intensity according to the CTCAE v4.0 grading system); toxicity-related hospitalizations and their duration; length of treatment, dose titration; reason for discontinuation, and use of colony-stimulating factors.

An electronic logbook was designed to facilitate online data collection. The information recorded in the patient's clinical record and in the pharmacy department's prescription and dispensing systems was used as a basis. Patients were interviewed at each treatment cycle to determine the presence of any toxicities.

A data management plan was designed to export the information in the electronic logbook to a medium where it could be statistically processed using the IBM SPSS Statistics for Windows version 21.0 software package. A descriptive analysis was conducted using measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. Qualitative variables were reported as frequency distributions. The cumulative incidence of adverse events was calculated with their respective confidence intervals (95%). Adverse events were analyzed for the different docetaxel drug products, comparing differences between them with the chi square test. Statistical significance was established at $p < 0.05$. An age-adjusted multivariate analysis was performed of adverse events as a function of treatment and dosing regimen.

Results

Tables 1 and 2 show the excipients included in the different docetaxel products available on the market, as well as the results of the chromatographic analysis of impurities, amount of active ingredient and pH, respectively.

The study included a total of 335 patients, all of them female except for 5 males. Mean age was 55.3 ± 11.2 years, mean weight was 74.8 ± 61 kg and mean body mass index was 27 ± 5.5 kg/m². Geographic distribution was as follows: 117 patients were from Madrid (34.9%), 95 from Catalonia (28.4%), 81 from Andalusia (24.2%) and 42 from the Valencia Region (12.5%). The purpose of chemotherapy was adjuvant in 73.4% of patients and neoadjuvant in 26.6%, with the majority of patients being chemotherapy naïve (89.9%). As regards the tumor phenotype, 83.9% of patients were hormone receptor-positive, as compared with 16.1% who presented with triple negative tumors. Even if being HER2-positive was an exclusion criterion, the sample included three HER2-positive patients given that their positivity was confirmed later by pathology evaluation.

Table 1. Excipients contained in the different docetaxel products used in the study*

Excipients	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Taxotere® (original)**	Docetaxel Sandoz
Ethanol (mg/100 mg docetaxel)	2,000	1,820	1,975	1,975	< 500	925	2,562
Polysorbate (mg/100 mg docetaxel)	2,120	2,600	2,600	2,000	No data	2,600	800
Other excipients	Citric acid, povidone	Citric acid, PEG300	Citric acid	-	-	-	Citric acid, macrogol 300

*Some of these formulations may not be currently available in Spain.

**This product was available until 2009 as a two-vial formulation. After that, it was changed to the current one-vial formulation, which is similar to that of the other docetaxel products.

Table 2. Chromatographic study of impurities, amount of docetaxel, and pH of the products used in the study

Product	Total percentage of impurities*	Amount of docetaxel**	pH
Taxotere® Sanofi 20 mg/1 mL	0.71%	100%	3.87
Taxotere® Sanofi 80 mg/4 mL	0.74%	102%	3.95
Taxotere® Sanofi 160 mg/8 mL	0.72%	100%	3.83
Docetaxel Accord 20 mg/1 mL	1.34%	101%	4.01
Docetaxel Accord 80 mg/4 mL	1.05%	99%	3.95
Docetaxel Accord 160 mg/8 mL	0.95%	101%	4.12
Docetaxel Actavis 80 mg/4 mL	0.86%	99%	4.26
Docetaxel Actavis 140 mg/7 mL	0.87%	97%	4.01
Docetaxel Hospira 80 mg/8 mL	1.27%	98%	3.85
Docetaxel Teva 20 mg/0.72 mL	1.23%	102%	3.93
Docetaxel Teva 80 mg/2.88 mL	1.27%	103%	4.09

*Sum of the areas of all the impurity chromatographic peaks relative to the area corresponding to the docetaxel chromatographic peak, expressed as a percentage.

**Amount of docetaxel in the commercially available formulations, calculated with respect to the amount of docetaxel in Taxotere® 20, expressed as a percentage.

Table 3. Chemotherapy regimens and cycles administered using the docetaxel products analyzed in the study

	Docetaxel Actavis	Docetaxel Hospira*	Docetaxel Accord	Taxotere®	Docetaxel Teva	Total
Patients, n (%)	121 (36.1)	100 (29.9)	45 (13.4)	41 (12.2)	28 (8.4)	335
Chemotherapy regimen, n (%)						
AC-T	59 (48.8)	30 (30.0)	15 (33.3)	9 (22.0)	16 (57.1)	129 (38.5)
TC	62 (51.2)	70 (70.0)	30 (66.6)	32 (78.0)	12 (42.9)	206 (61.5)
Cycles administered, n (%)	460 (34.0)	444 (32.8)	181 (13.4)	156 (11.5)	112 (8.3)	1,353

AC-T: Sequential use of docetaxel following adriamycin and cyclophosphamide; TC: docetaxel and cyclophosphamide regimen.

*Currently marketed by Pfizer.

Table 3 shows the rate of use of the different docetaxel products analyzed in the study and their distribution across the different treatment regimens administered. A comparison of the two chemotherapy regimens evaluated shows that the mean dose of docetaxel per cycle and m² under the AC-T regimen was statistically significantly higher than in the TC regimen (89.6 vs 74.6 mg/m²; *p* < 0.001).

The percentage of patients where treatment with docetaxel was discontinued was 8.9%, i.e. 30 patients in total. In 28 of them discontinuation was mandated by drug-related toxicity. Table 4 shows the cumulative distribution of adverse events across the different docetaxel products. Statistically significant differences were observed between the different docetaxel products in terms of the per-cycle cumulative incidence of dosage changes, emergency room visits, anemia, hypersensitivity reactions and anaphylaxis, sensory and motor neuropathy, palmoplantar and dermal toxicity, ungual toxicity, and facial edema. As shown in table 4, each drug had different incidence rates.

Specifically, Taxotere® exhibited statistically significant differences in terms of its lower incidence of dosage changes, visits to the emergency room, anemia and facial edema, and higher levels of neuropathy. The Accord formulation was associated with less neuropathy and palmoplantar and ungual toxicity, but higher rates of dosage changes and facial edema. Teva presented with fewer hypersensitivity reactions/anaphylaxis and motor neuropathy, but more ungual toxicity and sensory neuropathy. Hospira resulted in less dermal toxicity, and Actavis in more anemia and hypersensitivity/anaphylaxis reactions, and a higher incidence of mayor dermal and palmoplantar toxicity.

The regimen- and age-stratified multivariate analysis revealed lower dose reductions with Taxotere®, although only when the TC regimen was used. As regards anemia, the group of patients treated with the TC regimen showed Taxotere® to be associated with a lower risk than Hospira and Teva. In patients treated with the AC-T regimen, the risk was signifi-

Table 4. Cumulative incidence of adverse events associated with the different docetaxel products used in the study

	Docetaxel Actavis % (IC 95%)	Docetaxel Hospira % (IC 95%)	Docetaxel Accord % (IC 95%)	Taxotere® % (IC 95%)	Docetaxel Teva % (IC 95%)	<i>p</i>
Dose modification	17.0 (13.4-20.5)	8.3 (5.6-11.0)	26.0 (19.3-32.6)	7.1 (2.7-11.4)	18.8 (11.1-26.4)	< 0.001
Hospitalization	3.5 (1.7-5.3)	2.7 (1.1-4.3)	5.5 (1.9-9.1)	7.1 (2.7-11.4)	2.7 (0.6-7.6)	0.097
Emergency room visits	14.6 (11.2-17.9)	14.6 (11.2-18.0)	11.6 (6.7-16.5)	6.4 (2.2-10.6)	17.9 (10.3-25.4)	0.040
Anemia	40.7 (36.1-45.2)	31.5 (27.1-36.0)	38.1 (30.8-45.5)	7.1 (2.7-11.4)	33.9 (24.7-43.1)	< 0.001
Neutropenia	6.7 (4.3-9.1)	9.0 (6.2-11.8)	6.6 (2.7-10.5)	5.1 (1.3-8.9)	4.5 (1.5-10.1)	0.319
Febrile neutropenia	3.0 (1.4-4.7)	3.4 (1.6-5.2)	4.4 (1.1-7.7)	4.5 (0.9-8.1)	2.7 (0.6-7.6)	0.400
Hypersensitivity reactions-Anaphylaxis	7.6 (5.1-10.1)	2.0 (0.6-3.4)	6.1 (2.3-9.8)	3.2 (1.0-7.3)	0.0 (0.0-3.2)	< 0.001
Sensory neuropathy	18.0 (14.4-21.7)	18.5 (14.7-22.2)	4.4 (1.1-7.7)	18.6 (12.2-25.0)	18.8 (11.1-26.4)	< 0.001
Motor neuropathy	6.3 (4.0-8.6)	0.9 (0.2-2.3)	0.0 (0.0-2.0)	6.4 (2.2-10.6)	0.0 (0.0-3.2)	< 0.001
Palmoplantar toxicity	15.4 (12.0-18.8)	11.7 (8.6-11.8)	2.8 (0.9-6.3)	13.5 (7.8-19.1)	14.3 (7.4-21.2)	< 0.001
Dermatologic toxicity	34.1 (29.7-38.6)	16.2 (12.7-19.8)	19.9 (13.8-26.0)	18.6 (12.2-25.0)	25.0 (16.5-33.5)	< 0.001
Ungual toxicity	24.8 (20.7-28.8)	26.1 (21.9-30.3)	9.9 (5.3-14.6)	18.6 (12.2-25.0)	34.8 (25.6-44.1)	< 0.001
Facial edema	3.9 (2.0-5.8)	2.5 (0.9-4.0)	15.5 (9.9-21.0)	1.9 (0.4-5.5)	8.9 (3.2-14.7)	< 0.001
Limb edema	15.9 (12.4-19.3)	12.2 (9.0-15.3)	15.5 (9.9-21.0)	10.3 (5.2-15.3)	20.5 (12.6-28.5)	0.078

CI: confidence interval.

cantly lower with Taxotere® than with Actavis or Accord. Emergency room visits were observed to be much less frequent in patients on Taxotere® receiving a TC regimen. Patients on Taxotere®, however, showed a higher incidence of peripheral motor neuropathy than those on Actavis or Accord.

Discussion

Excipients commonly used in the different docetaxel products include polysorbate 80 and ethanol. Polysorbate 80 is a non-ionic surfactant whose main component is polyoxyethylenated sorbitan monooleate, which is structurally similar to polyethylene glycol (PEG). Experimental data indicate that polysorbate 80 can modify the drug's pharmacokinetic profile in a concentration-dependent manner and result in adverse events^{9,10}.

Polysorbate 80 is quickly degraded following intravenous administration, with dose increases revealing a linear pharmacokinetic profile. In vitro addition of polysorbate 80 to human plasma at clinically significant concentrations (> 5.0 µL/mL) results in an increase in unbound docetaxel (7% in the absence of polysorbate 80 vs 44% with polysorbate 80)¹. Concentrations of unbound docetaxel are inversely proportional to those of alpha 1-acid glycoprotein (AAG) in plasma. As cancer patients exhibit great variability in their AAG levels, these differences may give rise to fluctuations in the pharmacokinetics of polysorbate 80 as well as in its activity and toxicity profile. Low levels of AAG have been associated with more severe neutropenia but with greater efficacy; lower levels tend to be related with lower efficacy¹¹. Moreover, polysorbate 80 is not physiologically inert. Several studies have shown it to be a biologically and pharmacologically active compound that is often responsible for hypersensitivity reactions¹², peripheral neuropathy¹², and fluid retention/vascular toxicity^{13,14}. Hypersensitivity reactions have been attributed in part to polysorbate 80's inherent toxicity¹⁵, specifically to the oxidation of oleic acid and its derivatives, which give rise to the release of histamine. The role played by histamine in the etiology of infusional reactions is borne out by the fact that such reactions are minimized by premedication with corticoids and antihistamines⁸. Apart from histamine, other vasoactive substances may play a role in hypersensitivity reactions to docetaxel¹⁶. In this study, it was not possible to ascertain that docetaxel's toxicity profile varied as a function of the amount of polysorbate 80 contained in the product.

As far as ethanol is concerned, cases of ethylic intoxication have been reported in patients receiving high doses of docetaxel or in pediatric patients, who tend to be more susceptible to the effects of alcohol. In 2014 the Food and Drug Administration issued a warning that administration of docetaxel could cause alcoholic intoxication following treatment. Some authors have correlated the dermal toxicity observed in some of these patients, probably of an irritative origin, with the administration of docetaxel products containing larger amounts of alcohol⁷. Our study found statistically significant differences regarding dermal toxicity in patients treated with docetaxel Actavis. Even if Actavis was the product containing the highest amount of ethanol in our study, the composition-related differences between the drugs analyzed here were not as marked as those reported in the previously mentioned study, where docetaxel formulations included far higher amounts of alcohol. This means that other factors could have also played a role in triggering the toxic reactions observed. As a result of this, this study was not able to determine which docetaxel product offered the safest toxicity profile.

As regards the amount of impurities contained in the different docetaxel products on the market, some studies indicate that generic formulations tend to cause more severe hematologic and skin toxicity and result in more discontinuations of treatment¹⁷. Some of those findings are comparable to the ones presented in this study, which identified a lower incidence of anemia and fewer dose reductions and visits to the emergency room with Taxotere®, the drug with the lowest content of impurities in the analysis. Nonetheless, these findings must be taken with caution as Hospira, which contains a higher amount of impurities, was the product in our study showing the lowest incidence of skin toxicity.

Significant differences were observed between the different docetaxel products analyzed in terms of their toxicity profile and clinical effect. These findings were in line with those described in another study of breast cancer patients treated with different docetaxel products, which also found different toxicity profiles for the different brands studied¹⁸.

One of the main limitations of this analysis lies in its design as an observational study where two different regimens, with very different doses of the drug (one of them 33% higher than the other), were evaluated without properly balancing the different formulations. Although a multivariate analysis was carried out to minimize this bias, considering that the amount of docetaxel administered is the factor that most significantly influences toxicity, it would be advisable to carry out a specific study to compare the effect of excipients and impurities on both regimens separately. The other limitation was also related to the fact that the study was observational, as although it was prospective and multi-center, it included a reduced amount of patients from the different participating hospitals, which means that use of premedication and colony stimulating factors followed the practice of each of those centers, potentially leading to variations in the toxicity profile and clinical effect obtained.

In a nutshell, our study identified marked differences in the excipient and impurity concentrations of the studied docetaxel products. Differences were also found in the toxicity profile and clinical effect of the various products, some of them statistically significant. However, it was not possible to determine which of the products offered the best toxicity profile.

Funding

The research project leading to the study was awarded the Spanish Society of Hospital Pharmacists' (SEFH) 2014-2015 research grant.

Acknowledgements

Ainhoa Arenaza Peña (Hospital Clínico San Carlos, Madrid).
Silvia Artacho Criado (Hospital Universitario Virgen de Valme, Seville).
Dolores Camacho Romera (Hospital Universitario San Juan, Alicante).
Beatriz Candel García (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid).
Eva Castillo Bazán (Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid).
David Conde Estévez (Parc de Salut Mar, Barcelona).
Anna Fariolis Danes (Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona).
Patricia Ferrandis Rodríguez (Hospital de Manises).
Sandra Flores Moreno (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Seville).
Ana Isabel Gago Sánchez (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba).
Ana Isabel Gómez Sánchez (Hospital Xanit Limonar, Málaga).
Silvia Guerra Prio (Institut Català d'Oncologia, Girona).
M.ª José Huertas Fernández (Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz).
Inmaculada Jiménez Pulido (Hospital General Universitario de Elche).
Eva María Legido Perdices (Hospital General Universitario de Elda).
Javier Letellez Fernández (Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid).
Amparo Lucena Campillo (Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid).
Marta Manso Manrique (Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid).
José Antonio Marcos Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de Macarena, Seville).
Juan Francisco Marín Pozo (Hospital Universitario de Jaén).
Carmen Martínez Díaz (Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz).
Belén Marzal Alfaro (Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid).
Beatriz Mora Rodríguez (Hospital Regional Universitario Carlos Haya, Málaga).
Estela Moreno Martínez (Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona).
Begoña Muros de Fuentes (Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga).
Noemí Pérez Prior (Hospital Universitario de Torrevieja).
Antònia Planas Font (Xarxa Assistencial Universitària Manresa, Barcelona).
Àngel Raso Raso (Hospital Universitario del Vinalopò).
Montserrat Rey Salido (Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, Barcelona).
Piedad Toro Chico (Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Madrid).
Inmaculada Vallejo Rodríguez (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada).

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The development and introduction in the last few years of a large amount of different generic docetaxel formulations has made it possible to reduce the economic cost involved in treating different tumors.

There is contradictory data as to whether the fact that the different docetaxel products on the market contain varying amounts of excipients and impurities could influence the incidence of adverse events.

The study is a prospective observational analysis that compares the toxicity associated with different docetaxel products and analyzes whether the differences observed may be related with the amounts of excipients and impurities contained in each of them.

Bibliography

- Reddy LH, Bazile D. Drug delivery design for intravenous route with integrated physicochemistry, pharmacokinetics and pharmacodynamics: Illustration with the case of taxane therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;71:34-57. DOI: 10.1016/j.addr.2013.10.007
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Approved label for Taxotere® [website]. Centro información online de medicamentos (CIMA). Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2009 [accessed 04/2020]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/95002005/FT_95002005.html.pdf
- Dylst P, Vulto A, Simoens S. Societal value of generic medicines beyond cost-saving through reduced prices. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2015;15(4):701-11. DOI: 10.1586/14737167.2015.1017565
- Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 April 2001 on the Community Code Relating to Medicinal Products for Human Use [website]. Official Journal of the European Communities L 311, 67-128. 28-11-2001 [accessed 04/2020]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_en.pdf
- Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Law on Guarantees and Rational Use of Medicines and Medical Devices). 29/2006. BOE nr 178 (July 27, 2006) [accessed 04/2020] Available at: <https://www.boe.es/buscar/pdf/2006/BOE-A-2006-13554-consolidado.pdf>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Investigation of Bioequivalence. 20-1-2010. London European Medicines Agency (EMA); 2010 [accessed 04/2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf
- Garrido-Siles M, Arenas-Villafranca JJ, Pérez-Ruiz E, de Linares Fernández MF, Tortajada B, Rivas-Ruiz F, *et al.* New cutaneous toxicities with generic docetaxel: are the excipients guilty? *Support Care Cancer.* 2015;23(7):1917-23. DOI: 10.1007/s00520-014-2499-2
- Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C, *et al.* Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother.* 2014;48(4):447-55. DOI: 10.1177/1060028013514941
- Kay ER. Effects of polysorbate 80 on the growth of the Ehrlich-Létre ascites carcinoma. *Experientia.* 1965;21(11):644-5. DOI: 10.1007/BF02144055
- Kubis A, Witke R, Olszewski Z, Krupa S. The cytotoxic effect of polysorbate 80 on Ehrlich ascites cancer cells in mice. *Pharmazie.* 1979;34(11):745-6.
- Bruno R, Olivares R, Berille J, Chaikin P, Vivier N, Hammershaim B, *et al.* α -1-Acid glycoprotein as an independent predictor for treatment effects and a prognostic factor of survival in patients with non-small cell lung cancer treated with docetaxel. *Clin Cancer Res.* 2003;9(3):1077-82.
- Tije AJ, Verweij J, Loos WJ, Sparreboom A. Pharmacological effects of formulation vehicles: implications for cancer chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(7):665-85. DOI: 10.2165/00003088-200342070-00005
- Drori S, Eytan GD, Assaraf YG. Potentiation of anticancer-drug cytotoxicity by multi-drug-resistance chemosensitizers involves alterations in membrane fluidity leading to increased membrane permeability. *Eur J Biochem.* 1995;228(3):1020-9.
- Mark M, Walter R, Meredith DC, Reinhart WH. Commercial taxane formulations induce stomatocytosis and increase blood viscosity. *Br J Pharmacol.* 2001;134(6):1207-11. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704387
- Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: cremophore-*el*, tween-80 and tween-20. *Eur J Pharm Sci.* 2012;45(4):492-8. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.09.016
- Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Yiotis I, Garasimidis G, Baziotis N, Rigatos G. Non-allergic nature of docetaxel-induced acute hypersensitivity reactions. *Anticancer Drugs.* 2004;15(6):581-5.
- Elm'hadi C, Tanz R, Khmamouche MR, Toreis M, Mahfoud T, Slimani KA, *et al.* Toxicities of docetaxel: original drug versus generics- a comparative study about 81 cases. *Springerplus.* 2016;5(1):732. DOI: 10.1186/s40064-016-2351-x
- Tagawa N, Sugiyama E, Tajima M, Sasaki Y, Nakamura S, Okuyama H, *et al.* Comparison of adverse events following injection of original or generic docetaxel for the treatment of breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;80(4):841-9. DOI: 10.1007/s00280-017-3425-3.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria

Evaluation of specialized training in hospital pharmacy

María José Gimeno-Jordá¹, Teresa Giménez-Poderos², Eva Negro-Vega³,
Eduarne Fernández-de Gamarra⁴, Patricia Sanmartín-Fenollera⁵,
Ana Lozano-Blázquez⁶, Jaime González-López⁷, Amparo Talens-Bolós⁸,
Raquel Arrieta-Navarro⁹, Manuel Soria-Soto¹⁰; Grupo de trabajo de Tutores
de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

¹Jefatura de Estudios Hospital de Poniente, Agencia Pública Sanitaria Poniente, El Ejido, Almería. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Getafe, Getafe. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España. ⁷Servicio de Farmacia, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago, Santiago de Compostela. España. ⁸Servicio de Farmacia, Departamento de Salud de Elda, Elda. España. ⁹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España. ¹⁰Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. España.

Autor para correspondencia

María José Gimeno Jordá
Carretera Almerimar, 31
04700 El Ejido, Almería. España.

Correo electrónico:
mariajose.gimeno@epho.es

Recibido el 3 de febrero de 2020;
aceptado el 4 de abril de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11414

Cómo citar este trabajo

Gimeno-Jordá MJ, Giménez-Poderos T, Negro-Vega E, Fernández-de Gamarra E, Sanmartín-Fenollera P, Lozano-Blázquez A, et al.; Grupo de trabajo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria. *Farm Hosp.* 2020;44(5):198-211.

Resumen

Objetivo: Analizar el grado de satisfacción de los residentes de la especialidad de farmacia hospitalaria e identificar áreas de mejora en su formación.

Método: Cuestionario *on line* con 51 preguntas dirigido a residentes de cuarto año en Farmacia Hospitalaria que finalizaban su formación en 2018. Se realizó un análisis bivariante y multivariante para identificar la asociación de cada una de las variables independientes con respecto a la satisfacción global y delimitar en qué medida las asociaciones pudieran explicarse por el efecto del resto de variables recogidas en el estudio.

Resultados: Un total de 91 (67,4%) residentes cumplieron el cuestionario. La media de satisfacción global fue aceptable-buena (3,52 ± 0,92). El 86,8% disponía de un Plan Individualizado de Formación y el 50% valoraron su adaptación al programa de la especialidad como buena o muy buena. El 63,7% valoró positivamente la labor del tutor principal y un 72,5% la del resto de adjuntos. El 15,4% contestó que su servicio disponía de un protocolo de supervisión y responsabilidad progresiva. El 81% consideró adecuado el nivel de responsabilidad en

Abstract

Objective: To analyze the degree of satisfaction of hospital pharmacy residents and identify areas of improvement in their training.

Method: A survey (5-point Likert scale) was administered among fourth-year hospital pharmacy residents due to complete their residency in 2018. Bivariate and multivariate logistic regression analyses was performed to identify the association of each independent variable with overall satisfaction.

Results: 67.4% (91/135) of residents filled out the questionnaire. The mean overall satisfaction rate was acceptable-good (3.52 ± 0.92); 86.8% of residents had received an individualized training program, with 50% of them considering their individualized training program to be very well attuned to their day-to-day professional practice. The work of the tutor and other staff members involved in resident education was rated as positive by 63.7% and 72.5% of residents, respectively. A total of 15.4% of residents said that their units had a supervision and progressive empowerment protocol in place. With respect to the level of on-call responsibility bestowed on them, 81% of residents considered it to be adequate; 69.2% considered the supervision they received to be adequate. As many as 96.7% of

PALABRAS CLAVE

Satisfacción; Residentes; Farmacia hospitalaria; Formación.

KEYWORDS

Satisfaction; Pharmacy Residency; Hospital Pharmacy; Training.



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

las guardias y el 69,2% su supervisión. El 96,7% disponía de menos de 10 horas semanales para actividades docentes o de investigación. Un 35,2% tenía cinco o menos publicaciones o comunicaciones a congresos como primer autor y un 45,1% participaba en algún proyecto de investigación. Un 89% valoró positivamente la formación recibida en su centro y un 75,8% de los residentes volvería a elegir el mismo hospital. El análisis estadístico mostró una asociación respecto a la satisfacción global con significación estadística de varias variables, siendo la labor del tutor principal la que se relacionó de forma independiente con la satisfacción global.

Conclusiones: La satisfacción global con la formación recibida es aceptable, siendo la tutorización del tutor principal y la del resto de farmacéuticos de los servicios de farmacia los factores que afectan a la satisfacción global, si bien sólo la del tutor de un modo estadísticamente significativo. Como áreas de mejora se han detectado la supervisión de la formación, la labor del colaborador docente farmacéutico en las rotaciones clínicas y la investigación.

Introducción

La evaluación de la calidad de la formación de especialistas en ciencias de la salud por parte de las unidades docentes y centros acreditados está definida por el Real Decreto 183/2008¹. Su desarrollo e implantación determina la existencia de un Plan de Gestión de la Calidad Docente con el que poder garantizar una formación adecuada a los requisitos contemplados en el programa formativo establecido por la Comisión Nacional de la Especialidad².

El Grupo de trabajo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) se creó dentro de la estructura de la SEFH en 2016 con el objeto de ayudar a los docentes en el desempeño de sus funciones y está formado tanto por tutores como por residentes. Entre sus objetivos están recoger iniciativas y desarrollar proyectos de interés para mejorar la calidad de la formación de los farmacéuticos especialistas del futuro.

La realización de encuestas de satisfacción a los residentes nos permite conocer el nivel de calidad percibido en su formación³⁻⁵. Este tipo de evaluación ayuda a detectar déficits formativos, identificar áreas de mejora y establecer medidas correctoras. Normalmente dichas encuestas se organizan a nivel local (cada unidad docente o cada centro acreditado), a nivel autonómico o a nivel nacional a través del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social⁶.

En el año 2002 se realizó una encuesta tanto a especialistas en Farmacia Hospitalaria como a residentes de la especialidad para conocer su percepción de la formación y docencia desarrollada en los servicios de farmacia y las posibilidades de implantar con éxito los contenidos del cuarto año de la especialidad. En esta encuesta se mostró que entre los factores que podían influir en la calidad de la formación estaban la disponibilidad de recursos materiales y humanos, la motivación de tutores y farmacéuticos de plantilla, así como la importancia que el servicio concede a la tarea formativa⁷.

El objetivo del presente trabajo es analizar el grado de satisfacción de los residentes de cuarto año de la especialidad de Farmacia Hospitalaria e identificar posibles áreas de mejora en su formación.

Métodos

El Grupo de trabajo de Tutores de la SEFH diseñó una encuesta dirigida a los residentes de cuarto año de Farmacia Hospitalaria que finalizaban su formación en 2018. Se consideró que los residentes que finalizaban su período de formación eran los que tenían una visión más global sobre el programa de residencia. Se elaboró un cuestionario *on line* utilizando Google Docs[®] con 51 preguntas clasificadas en información general, estructura docente, tutorización, rotaciones, guardias, formación e investigación (Anexo I). Las respuestas de valoración fueron en escala Likert con cinco alternativas: "muy buena", "buena", "aceptable", "insuficiente" y "muy insuficiente" (1 como valor mínimo hasta 5 como máximo). Había un bloque de preguntas con respuesta cerrada (sí/no) y el resto de preguntas con respuesta múltiple. Además, la última pregunta del cuestionario contenía un campo de texto libre para que se incluyese cualquier comentario adicional, idea o sugerencia sobre la formación recibida. El cuestionario se distribuyó a nivel

residentes dedicados less than 10 hours per week to teaching or research activities; 35.2% of residents had produced five or less articles or congress presentations as first authors. Residents that had defended or were in the process of writing their PhD dissertation were 30.8%; 45.1% were involved in an Research project. Finally, 89% of residents rated the training received as positive, with 75.8% of them stating that they would select the same hospital again. In the statistical analysis, an association was found between overall satisfaction and several variables, with the work done by the main tutor being independently related to overall satisfaction.

Conclusions: Overall satisfaction with the training received by fourth-year residents was acceptable. The work of the tutor and other staff members involved in resident education were the variables with the greatest influence on overall satisfaction, albeit only the tutor's work achieved statistical significance. The supervision of residents' progress, the coaching provided by other staff members during clinical rotations, and research were identified as areas for improvement.

nacional por la lista de correo electrónico de la SEFH durante febrero-marzo de 2018. El cuestionario fue anónimo.

Los cuestionarios recibidos fueron revisados y se verificó su adecuada cumplimentación. Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas recogidas en el estudio. Se utilizó el programa STATA v12 para el análisis estadístico. Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Se realizó un análisis bivariante y multivariante para identificar la asociación de cada una de las variables independientes con respecto a la satisfacción global mediante el cálculo de sus correspondientes *odds ratios* crudas (ORc). Se construyó un modelo de regresión logística multivariante predictivo calculando las *odds ratios* ajustadas (Ora) para delimitar en qué medida las asociaciones pudieran explicarse por el efecto del resto de variables recogidas en el estudio. Se obtuvieron intervalos de confianza (IC) al 95% tanto para las ORc como para las Ora.

Resultados

De los 135 residentes de cuarto año que finalizaban su período de formación en 2018, 91 cumplimentaron el cuestionario (67,4% de la muestra). Tras la revisión de los cuestionarios recibidos, todos fueron incluidos en el estudio.

Las características demográficas de los participantes se recogen en la tabla 1. Todos los participantes que contestaron al cuestionario eran socios de la SEFH, 70% mujeres y 91% de 26 a 30 años. De los 91 cuestionarios,

Tabla 1. Características demográficas de la población encuestada

Variables	n (%)
Sexo	
Hombre	27 (29,7)
Mujer	64 (70,3)
Edad en años	
26-30	83 (91,2)
31-35	7 (7,7)
> 35	1 (1,1)
Socio de la SEFH	
Sí	91 (100,0)
No	-
Número de residentes en la unidad	
4 o menos	34 (37,4)
5-6	8 (8,8)
7-8	43 (47,3)
> 8	6 (6,6)

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

49 corresponden a residentes de cuarto año en hospitales con ≥ 7 residentes en total, y 42 corresponden a residentes de hospitales con < 7 residentes.

En la tabla 2 se muestran los resultados del grado de satisfacción, tanto satisfacción global como la de los distintos aspectos de la formación. La media de satisfacción global de los encuestados fue aceptable-buena ($3,52 \pm 0,92$).

Con respecto a la acogida que tiene el residente cuando se incorpora al servicio de farmacia el primer año, el 76,9% la valoró como buena o muy buena.

En relación con la estructura docente, el 89% de los residentes conocía la estructura docente de su hospital, siendo aceptable ($3,00 \pm 1,02$) la media de grado de satisfacción sobre la utilidad de la intranet y/o la web de docencia de su hospital, y bueno ($4,04 \pm 0,89$) el acceso a los recursos. El 86,8% disponía de un Plan Individualizado de Formación (PIF) y el 50% de los residentes valoraron la adaptación de su PIF a los contenidos y desarrollo de la especialidad como buena o muy buena. El 83,5% de los residentes habían recibido el Itinerario Formativo (IF) y en el 79,1% estaba incluido el calendario de rotaciones, en el 41,8% constaba información sobre guardias, en el 27,5% sobre investigación y en un 73,6% se incluían actividades de formación.

El 72% de los residentes encuestados estaba satisfecho con la utilidad de la intranet y/o web de docencia del hospital y el 92% con el acceso a los recursos como biblioteca, revistas, libros y bases de datos.

Cuando se preguntó sobre la tutorización, un 63,7% valoró positivamente la labor del tutor principal y un 72,5% la del resto de adjuntos. Un 42,8% mantuvo, al menos, tres entrevistas anuales con su tutor. Un 29,7% no conocía los criterios de evaluación y a un 35,2% no les comunicaban las calificaciones obtenidas anualmente. A los residentes que se las comunicaban, la figura que lo hacía era: 38,5% el tutor, 18,7% la Comisión de Docencia, 4,4% la Jefatura de Estudios y 3,3% otros.

Como instrumento para la recogida de todas las actividades asistenciales, docentes y de investigación se empleaba el libro de residente o una memoria anual mayoritariamente.

En el bloque de preguntas que hacían referencia a las rotaciones, un 61,5% consideró bueno o muy bueno el cumplimiento de su calendario de rotaciones y un 75,8% que el grado de supervisión por los adjuntos era aceptable. Ante la pregunta de si su servicio disponía de un protocolo de supervisión y responsabilidad progresiva, un 15,4% contestó afirmativamente, un 19,8% que existía pero nadie se lo había explicado, un 23,1% contestó negativamente y un 41,8% lo desconocía.

Las rotaciones clínicas más frecuentes se realizaron en medicina interna (73,6%), oncohematología (70,3%), medicina intensiva (57,1%), programa de optimización de uso de los antibióticos (PROA) (56%) y pediatría (47,3%). El 90,1% de los residentes valoró positivamente la formación recibida en estas áreas clínicas. En un 35,2% de las rotaciones el adjunto de referencia era farmacéutico y dicho adjunto participó en la evaluación en un 34,1% de las ocasiones. Un 70,3% (63/91) de los residentes realizó rotaciones clínicas fuera de su hospital, de las cuales 10 fueron a centros internacionales.

Con respecto a las guardias, se observó disparidad en número y tipo, siendo mayoritarias por la tarde en días laborables y en horario de mañana-tarde los fines de semana. El 81% de los residentes consideraron adecuado el nivel de responsabilidad en las guardias y el 69,2% su supervisión. El adjunto responsable de la supervisión durante las guardias podía estar de presencia física (25,3%), localizado (25,3%) o mixto (unas horas de presencia física y otras localizado) (49,4%).

Al preguntarles por el tiempo dedicado a la actividad asistencial (excluyendo guardias) dentro de la jornada laboral, el 53,8% empleaba entre 30-35 horas semanales y el 28,6% más de 35 horas, por lo que un 96,7% de los residentes contestó que disponía de menos de 10 horas semanales.

Tabla 2. Grado de satisfacción de la población encuestada

Variable	n	Media \pm DE
Satisfacción global	91	3,52 \pm 0,92
Sexo		
Hombre	27	3,41 \pm 1,01
Mujer	64	3,56 \pm 0,89
Edad (años)		
26-30	83	3,45 \pm 0,91
31-35	7	4,29 \pm 0,76
> 35	1	4,00
Acogida	91	3,97 \pm 0,92
Utilidad intranet/web docencia	91	3,00 \pm 1,02
Acceso recursos	91	4,04 \pm 0,89
Adaptación PIF	86	3,40 \pm 0,96
Tutor principal	91	3,12 \pm 1,27
Tutorización resto adjuntos	91	2,97 \pm 0,87
Calendario rotaciones	91	3,63 \pm 1,17
Supervisión adjuntos rotaciones	91	3,10 \pm 1,03
Formación rotaciones clínicas	91	3,69 \pm 0,94
Nivel responsabilidad guardias	91	3,41 \pm 0,99
Supervisión en guardias	91	2,90 \pm 1,17
Sesiones servicio	91	3,35 \pm 0,94
Actividades transversales de formación en hospital	91	2,93 \pm 0,95
Actividades formativas de la SEFH	91	3,86 \pm 0,75
Información sobre actividades de investigación	91	2,98 \pm 0,94
Estímulo para investigar o publicar	91	2,60 \pm 1,28

Media de valoración de satisfacción, siendo 5 "muy buena", 4 "buena", 3 "aceptable", 2 "insuficiente" y 1 "muy insuficiente".

DE: desviación estándar; PIF: Plan Individualizado de Formación; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

para actividades docentes o de investigación. Un 82,4% realizaba, al menos, tres sesiones anuales, considerándolo un número adecuado el 69,2%. El tiempo de antelación con el que se comunicaban las sesiones le pareció adecuado al 91,2% de los residentes. Un 84,6% estaba satisfecho con las sesiones impartidas en el servicio.

Con respecto al Plan Transversal de Formación de cada centro, el 70,3% estaban satisfechos con estas actividades. En relación con las actividades formativas para residentes promovidas o realizadas por la SEFH, el 74,7% consideraban que eran buenas o muy buenas.

Cuando se les preguntó acerca de investigación, un 69,2% consideró adecuada la información recibida acerca de actividades de investigación, mientras que el 52,7% aseguró recibir el estímulo o apoyo necesario para realizarlas. Un 35,2% había realizado cinco o menos publicaciones o comunicaciones a congresos como primer autor. Un 30,8% había realizado o estaba realizando durante la residencia su tesis doctoral y un 45,1% participaba en algún proyecto de investigación.

Por último, un 89% valoró positivamente la formación recibida en su centro y un 75,8% de los residentes aseguró que volvería a elegir el mismo hospital para su formación.

En las tablas 3 y 4 se exponen los resultados del análisis bivalente y multivariante de variables demográficas, de formación y de satisfacción relacionadas con satisfacción global. En el análisis se observó una asociación respecto a la satisfacción global con significación estadística de las siguientes variables: IF incluye información de las guardias, IF incluye actividades de investigación, dispone de farmacéutico de referencia en las rotaciones clínicas, presencia adjunto en guardias mixta (física + localizada) del adjunto durante las guardias, participación en proyecto de investigación, acogida,

utilidad intranet/web docencia, adaptación PIF, labor del tutor principal, labor de tutorización del resto de adjuntos del servicio, periodicidad entrevistas estructuradas, cumplimiento calendario rotaciones, supervisión de los adjuntos en las rotaciones, formación adecuada en las rotaciones clínicas, nivel responsabilidad guardias, supervisión en guardias, sesiones servicio, actividades transversales de formación en hospital, actividades formativas de la SEFH. El análisis multivariante realizado mostró que la labor del tutor principal se relacionó de forma independiente con la satisfacción global.

Discusión

La opinión de los especialistas en formación es considerada un aspecto básico en la mejora de la calidad del sistema^{3,7}. El porcentaje de respuestas obtenido en nuestra encuesta (67,4%) está dentro del rango recogido en la literatura (50-90%)^{3,4,8}. En dichas publicaciones se relaciona el porcentaje de respuesta con la modalidad de autocumplimentación y la motivación de quienes contestan. Ello podría causar un sesgo en las conclusiones.

La satisfacción global de los encuestados tiene una elevada valoración, al igual que la formación recibida. También es destacable que un elevado porcentaje de residentes volvería a elegir su centro.

El PIF es elaborado por el tutor de cada residente a partir del programa oficial de la especialidad y teniendo en cuenta las características del centro sanitario, así como de las necesidades e intereses de los propios residentes. Este plan es un factor más para dotar de calidad al proceso formativo del residente, ya que permite al tutor establecer junto al residente las competencias a adquirir, los objetivos a alcanzar, instrumentos para

Tabla 3. Análisis bivalente y multivariante entre variables demográficas y de formación relacionadas con satisfacción global

Variables	Categorías	n (%)	ORc	IC 95%	ORa	IC 95%
Demográficas						
Sexo	Mujer	64 (70,30)	0,907	0,367-2,239		
Edad en años	> 30	8 (8,80)	1,477	0,331-6,587		
N.º residentes en la unidad	> 6	49 (53,90)	0,934	0,408-2,135		
Formativas						
IF incluye calendario rotaciones	Sí	72 (79,10)	5,111	0,963-27,133		
IF incluye información de las guardias	Sí	38 (41,80)	2,800	1,112-7,052		
IF incluye actividades de investigación	Sí	25 (27,50)	5,639	1,714-18,551		
IF incluye actividades de formación	Sí	67 (73,60)	1,885	0,570-6,226		
Servicio dispone protocolo ^a	Lo desconozco	38 (41,70)	1,000			
	No	21 (23,10)	0,450	0,149-1,363		
	Sí	21 (23,10)	1,980	0,742-5,286		
	Sí, no explicado	18 (19,80)	2,333	0,476-11,441		
Farmacéutico referencia rotaciones	Sí	56 (61,54)	3,046	1,267-7,321		
Realizado rotaciones externas	Sí	64 (70,33)	0,907	0,367-2,239		
Presencia adjunto en guardias	Física	23 (25,27)	1,000			
	Localizada	23 (25,27)	2,494	0,745-8,342		
	Mixta	45 (49,45)	1,043	0,381-2,852		
Asistencia actividades PTF	Sí	78 (85,70)	0,693	0,208-2,305		
Publicaciones o comunicaciones congresos ^b	< 5	32 (35,16)	1,000			
	5-10	29 (31,87)	0,945	0,346-2,586		
	11-15	15 (16,48)	1,324	0,381-4,595		
	16-20	9 (9,89)	0,706	0,160-3,122		
	> 20	6 (6,59)	1,765	0,282-11,044		
Participa proyecto investigación	Sí	41 (45,05)	3,625	1,505-8,731		
Tesis doctoral durante residencia	Sí	28 (30,77)	1,497	0,606-3,701		

^aProtocolo de supervisión y responsabilidad progresiva. ^bComo primer autor.

IC: intervalo de confianza; IF: itinerario formativo; Ora: odds ratios ajustadas; ORc: odds ratios crudas; PTF: Plan Transversal de Formación.

Tabla 4. Análisis bivariante y multivariante entre variables de satisfacción relacionadas con satisfacción global

Variable	n (%)	ORc	IC 95%	ORa	IC 95%
Acogida	91 (100,00)	1,695	1,044-2,753		
Utilidad intranet/web docencia	91 (100,00)	1,560	1,015-2,400		
Acceso recursos	91 (100,00)	1,241	0,778-1,981		
Adaptación PIF	86 (94,51)	4,209	2,102-8,427		
Tutor principal	91 (100,00)	5,391	2,843-10,223	3,905	1,972-7,734
Tutorización resto adjuntos	91 (100,00)	10,598	3,856-29,123	2,232	0,949-5,252
Periodicidad entrevistas estructuradas	91 (100,00)	1,724	1,227-2,423		
Cumplimiento calendario rotaciones	91 (100,00)	1,863	1,323-2,817		
Supervisión adjuntos rotaciones	91 (100,00)	4,746	2,396-9,404		
Formación rotaciones clínicas	91 (100,00)	1,618	1,006-1,202		
Nivel responsabilidad guardias	91 (100,00)	2,021	1,247-3,275		
Supervisión en guardias	91 (100,00)	1,726	1,171-2,545		
Sesiones servicio	91 (100,00)	3,739	1,938-7,214		
Actividades transversales de formación en hospital	91 (100,00)	1,600	1,012-2,530		
Actividades formativas de la SEFH	91 (100,00)	1,800	1,117-2,900		

IC: intervalo de confianza; Ora: odds ratios ajustadas; ORc: odds ratios crudas; PIF: Plan Individualizado de Formación; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

su evaluación y una supervisión acorde al nivel de responsabilidad del residente. La figura del tutor es un elemento clave en la estructura docente⁹ y como tal así se ha revelado en los resultados del presente trabajo. Tanto la valoración de la labor de tutorización del tutor principal como de la del resto de farmacéuticos que integran los servicios de farmacia afectan a la satisfacción global, si bien sólo la del tutor de un modo estadísticamente significativo.

En nuestro estudio se ha observado que un 29,7% de los residentes no conocía los criterios de evaluación. Para ayudar a los tutores en el proceso de evaluación de los residentes, el Grupo de Tutores de la SEFH publicó "Herramientas de evaluación para residentes en Farmacia Hospitalaria"¹⁰ en mayo 2018, donde se especifican los criterios de evaluación.

El estudio también muestra que a un 35,2% de los residentes no se les comunicaban las calificaciones obtenidas anualmente. Para que la formación sea efectiva el residente debe recibir el *feedback* de los tutores en relación con las actividades realizadas y los objetivos alcanzados sobre los propuestos en las diferentes entrevistas tutor-residente¹¹. Ello va a permitir al residente avanzar en su programa formativo y lograr una evaluación favorable. A propósito del resultado anterior, el Grupo de Tutores realizó una encuesta a nivel nacional dirigida a los tutores de residentes¹² en la que se ha detectado necesidad de formación en *feedback* entre las propuestas a desarrollar por el grupo.

El Real Decreto 183/2008¹ recoge la necesidad de establecer un sistema de supervisión de los residentes, debiéndose delimitar unos niveles de responsabilidad, para cada año de residencia, así como para cada área de formación o técnicas y prácticas concretas. En la encuesta a los residentes, un 75,8% consideró que el grado de supervisión por los adjuntos era aceptable. Sólo el 15,4% disponía de un protocolo de supervisión y responsabilidad progresiva, por lo que el Grupo de Tutores de la SEFH redactó un documento¹³ con la pretensión de servir de modelo para que las distintas unidades docentes de la especialidad establezcan su protocolo de supervisión del residente.

La introducción del cuarto año de residencia a la especialidad de Farmacia Hospitalaria en año el 1999 supuso un cambio en la formación de los residentes que llevó implícito un cambio en la organización estructural de los servicios de farmacia para el desarrollo de la farmacia clínica e integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar asistencial. Estos cambios se han ido realizando y el residente realiza rotaciones estructuradas en unidades médicas. En la encuesta destaca que sólo en el 35,2% de las rotaciones clínicas el adjunto de referencia era farmacéutico, siendo principalmente el evaluador y supervisor de formación el adjunto médico del área clínica de rotación, consecuencia de la no presencia de un farmacéutico en gran parte de las unidades clínicas hospitalarias.

La evaluación del estímulo para investigar o publicar muestra el menor valor de satisfacción ($2,60 \pm 1,28$) frente a la satisfacción global ($3,52 \pm 0,92$). Esta circunstancia está contemplada en la bibliografía^{5,14,15}. Entre las diferentes causas está la fuerte presión asistencial que limita el tiempo de dedicación a otras actividades, como muestra nuestro estudio, en el que el 96,7% de los residentes contestó que disponía de menos de 10 horas semanales para actividades docentes o de investigación. Ello también conlleva que únicamente un 30,8% de los residentes hubiera realizado o estuviera realizando la tesis doctoral. La investigación es una competencia contemplada en los programas formativos, por lo que los servicios deberían tenerla integrada en los planes formativos si queremos seguir avanzando en este campo.

La encuesta no está validada, si bien incluye preguntas que forman parte de numerosas encuestas publicadas.

Los resultados del cuestionario son útiles para detectar áreas de mejora en los servicios acreditados, así como para ayudar a los tutores a identificar objetivos y compartir resultados entre centros.

La satisfacción global con la formación recibida de los especialistas en formación en Farmacia Hospitalaria de cuarto año es aceptable, siendo la tutorización del tutor principal y la del resto de farmacéuticos que integran los servicios de farmacia los factores que afectan a la satisfacción global, si bien sólo la del tutor de un modo estadísticamente significativo. Como áreas de mejora se han detectado la supervisión de la formación, la labor del colaborador docente farmacéutico en las rotaciones clínicas y la investigación. El Grupo de Tutores de la SEFH trabajará en estas áreas para mejorar la formación de los residentes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

III Congreso Nacional SEFSE-AREDA: "Análisis de una encuesta nacional de satisfacción a residentes sobre la formación sanitaria especializada en Farmacia Hospitalaria". Sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada; A Coruña; 3-5 octubre 2018.

63.º Congreso Nacional de la SEFH: "Evaluación de la formación sanitaria especializada en Farmacia Hospitalaria". Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; Palma de Mallorca; 8-10 noviembre 2018.

Aportación a la literatura científica

La necesidad de conocer cómo se está desarrollando la formación de los futuros especialistas en Farmacia Hospitalaria llevó al Grupo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a la elaboración de un cuestionario dirigido a los residentes de cuarto año en 2018.

Para la elaboración de dicho cuestionario se realizó una búsqueda bibliográfica y se pudo constatar la ausencia de publicaciones relacionadas con el tema. Únicamente se localizó un artículo que mostraba los resultados de una encuesta de satisfacción dirigida a residentes, farmacéuticos hospitalarios y responsables de los servicios con relación a la implantación del nuevo programa formativo de la especialidad

cuando se incorporó el cuarto año clínico. En esta publicación se hacía hincapié en las necesidades en recursos humanos y adaptación de las estructuras disponibles. No se evaluaba el actual programa formativo ni la satisfacción de su aplicación.

Con este artículo se pretende dar a conocer la situación actual de la formación de los residentes de la especialidad, su nivel de satisfacción con el desarrollo del programa formativo, así como con los profesionales implicados. Se ha querido evaluar los recursos disponibles e identificar las áreas de mejora.

El Grupo de Tutores establece como objetivos de trabajo aquellas áreas de mejora detectadas.

Bibliografía

1. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. Boletín Oficial del Estado, n.º 45 (21 de febrero de 2008).
2. Programa Oficial de Formación en la Especialización de Farmacia Hospitalaria. Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria. Secretaría de Estado, Universidades, Investigación y Desarrollo del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Resolución 20 de mayo de 1999).
3. Pijoan JI, Urkaregi A, Morán JM. Evaluación por los médicos internos residentes de la formación recibida en los servicios hospitalarios: una herramienta de monitorización. *Gac Sanit.* 2001;15(5):432-40.
4. Moro J, Tejedor JM, Zancajo JL. La calidad de la formación especializada a través de la encuesta de opinión de residentes. *Rev Calidad Asistencial.* 2006;21(2):82-6.
5. Ayala-Morillas LE, Fuentes-Ferrer ME, Sánchez-Díaz J, Rumayor-Zarzuelo M, Fernández-Pérez C, Marco-Martínez F. Factores asociados a la satisfacción del residente con su formación como especialista. *Rev Clin Esp.* 2014;214(4):175-83.
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta para Especialistas en Formación en Ciencias de la Salud. Evaluación de la Formación Sanitaria Especializada [Internet] [consultado 14/05/2019]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/IT_PA_02.1_05_Encuesta_FSE_Ed4_Abril_2015.pdf
7. Valladolid A, Poveda JL, García C, Martínez-Herrero H. Encuesta sobre el estado de la docencia a farmacéuticos internos residentes de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2002;26(6):320-6.
8. Mejide H, Rabuñal R, de la Iglesia F. La formación de Médicos Internos Residentes de Medicina Interna en Galicia: encuesta de opinión. *Galicia Clin.* 2010;71(4):153-9.
9. Ríos A, Sánchez Gascón F, González Moro L, Guerrero M. Importancia del tutor de la especialidad en la satisfacción y formación de los médicos internos residentes. *Nefrología.* 2005;25(3):246-9.
10. Grupo de trabajo de Tutores de la SEFH. Herramientas de evaluación para residentes en Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2018 [consultado 11/11/2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tutores/6/>
11. Fornells JM, Juliá X, Arnau J, Martínez-Carretero JM. Feedback en educación médica. *Educ Med.* 2008;11(1):7-12.
12. Sanmartín Fenollera P, Zamora Barrios MD, Giménez Poderós T, Talens Bolos MA, Fernández de Gamarra Martínez E, Gimeno Jordá MJ, et al. Situación actual, inquietudes y necesidades de los tutores-FIR. En: Libro de Ponencias: 64 Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla; 2019; p. 662-3.
13. Fernández de Gamarra E, Galván M, Lalueza P, Manso M, Ortega A, Zamora MD. Protocolo de Supervisión del Residente de Farmacia Hospitalaria. Grupo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019 [consultado 11/11/2019]. Disponible en: https://gruposdetrabajo.sefh.es/tutores/images/stories/PROTOCOLO_SUPERVISION_RESIDENTES_ISBN.pdf
14. Boyero B, Marcos M, Martínez R. Satisfacción, actitudes y percepciones de los médicos internos residentes hacia su formación docente e investigadora. *Todo Hosp.* 2010;264:98-102.
15. Ríos Zambudio A, Sánchez Gascón F, González Moro L, Guerrero Fernández M. Research training during medical residency (MIR). Satisfaction questionnaire. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(10):695-704.

ANEXO 1

ENCUESTA PARA FARMACÉUTICOS INTERNOS RESIDENTES EN SU ÚLTIMO AÑO DE FORMACIÓN ESPECIALIZADA EN FARMACIA HOSPITALARIA.

Nos gustaría conocer tu opinión sobre la formación que has recibido en estos cuatro años así como tu satisfacción con el programa de la residencia. Te agradeceremos que rellenes esta breve encuesta (las respuestas son anónimas).

*Obligatorio

1. Fecha *

2. Edad *

Marca solo un óvalo.

26-30

31-35

>35

3. Sexo

Marca solo un óvalo.

Hombre

Mujer

4. ¿Eres socio de la SEFH? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

5. Número de residentes en el servicio *

Durante el curso 2017/18

Marca solo un óvalo.

4 o menos

5-6

7-8

Más de 8

6. Valora tu acogida en el hospital en tu primer año *

Siendo 1 el valor mínimo y 5 el valor máximo positivo *Marca solo un óvalo.*

1 2 3 4 5

7. ¿Conoces la estructura docente de tu hospital? (Comisión de docencia, comités de evaluación, jefe de estudios...)*

Marca solo un óvalo.

Sí

No

8. ¿Cómo valoras la utilidad de la intranet y/o la web de docencia de tu hospital? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

9. ¿Cómo valoras el acceso a los recursos como por ejemplo biblioteca, libros, revistas y bases de datos? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

10. ¿Dispones de un plan de formación individual? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

11. Plan de formación individual:

Si la respuesta a la pregunta anterior fue "Sí" Marca solo un óvalo por fila.

Sí No

¿Has recibido el itinerario formativo?

Incluye calendario de rotaciones

Incluye información de las guardias

Incluye actividades de investigación

Incluye actividades de formación

12. ¿Cómo valoras la adaptación de tu plan individual de formación a los contenidos y al desarrollo de la especialidad?

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

13. ¿Cómo valoras la labor de apoyo y tutorización llevada a cabo por tu tutor principal? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

14. ¿Cómo valoras la tutorización llevada a cabo por el resto de los adjuntos de tu servicio? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. ¿Con qué periodicidad mantienes entrevistas estructuradas con tu tutor principal? *

Marca solo un óvalo.

- 0 veces al año
- 1 vez al año
- 2 veces al año
- 3 veces al año
- 4 o más veces al año

16. ¿Conoces los criterios que se aplican para la evaluación de los residentes? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

17. ¿Te comunican tus calificaciones obtenidas anualmente? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

18. ¿Quién te comunica las calificaciones obtenidas?

En el caso de que se haya respondido "Sí" en la pregunta anterior *Selecciona todos los que correspondan.*

- Tu tutor
- Jefe de estudios
- Comisión de docencia del hospital
- Otro: _____

19. ¿Qué instrumento utilizas para recoger todas las actividades asistenciales, docentes y de investigación realizadas? *

Selecciona todos los que correspondan.

- Libro de residente
- Memoria
- Portafolio
- Ninguno
- Otro: _____

20. ¿Cómo valoras el cumplimiento de tu calendario de rotaciones? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. ¿Cómo valoras la supervisión por parte de tus adjuntos en las rotaciones? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22. ¿Dispone tu servicio de un protocolo de supervisión y responsabilidad progresiva de los residentes? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- Sí, pero nadie me lo ha explicado
- No
- Lo desconozco

23. ¿En qué áreas realizas rotaciones clínicas durante tu residencia? *

Selecciona todos los que correspondan.

- Medicina interna
- Unidad de cuidados intensivos
- Oncohematología
- Pediatría
- Unidad de infección hospitalaria, PROA
- Otro: _____

24. ¿Tienes un adjunto farmacéutico de referencia durante tu rotación en dichas áreas clínicas? *

Marca solo un óvalo.

- Sí, en todas las áreas
- Sólo en algunas áreas
- No tengo adjunto farmacéutico de referencia
- No realizo rotaciones clínicas

25. ¿Quién es el responsable de la evaluación de tu formación en estas rotaciones clínicas? *

Marca solo un óvalo.

- Farmacéutico
- Médico
- Ambos
- Lo desconozco

26. ¿Cómo valoras la formación recibida en las rotaciones realizadas en estas áreas clínicas? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

27. ¿Has realizado durante tu residencia rotaciones clínicas fuera de tu hospital? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

28. Indica el ámbito (nacional/internacional) y el número de meses de tu rotación externa
En caso de haber respondido "Sí" en la respuesta anterior

29. Por norma general, ¿cuántas guardias realizas al mes? *

30. ¿Qué tipo de guardias realizas en tu servicio? *

Puedes marcar varias opciones

Selecciona todos los que correspondan.

- Guardias de 24 horas
- Guardias en días laborables por la tarde
- Guardias de fin de semana (mañana)
- Guardias de fin de semana (mañana y tarde)
- Localizadas

31. ¿Consideras adecuado el nivel de responsabilidad del residente en las guardias? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

32. ¿Consideras adecuada la supervisión del residente durante las guardias? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

33. El adjunto responsable de la supervisión del residente en las guardias está: *

Marca solo un óvalo.

- De presencia física
- Localizado
- Mixto (unas horas de presencia física y otras horas localizado)

34. ¿Cuántas horas semanales dedicas a la actividad asistencial (excluyendo las guardias) dentro de tu horario laboral? *

Marca solo un óvalo.

- 20 horas o menos
- 21-25 horas
- 26-30 horas
- 31-35 horas
- Más de 35 horas

35. ¿Y a otras actividades docentes o de investigación dentro de tu horario laboral? *

Marca solo un óvalo.

- Menos de 5 horas
 5-10 horas
 11-15 horas
 16-20 horas
 Más de 20 horas

36. Como término medio, ¿cuántas sesiones clínicas o bibliográficas impartes durante el año? *

37. ¿Consideras que este número de sesiones es adecuado? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
 No

38. ¿Consideras adecuada la antelación con la que se comunica la realización de tus sesiones? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
 No

39. ¿Cuál es tu grado de satisfacción con las sesiones que se realizan en tu servicio? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

40. ¿Asistes a actividades formativas del plan transversal de formación de residentes? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
 No

41. ¿Cuál es tu grado de satisfacción con dichas actividades transversales de formación realizadas en tu hospital? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

42. ¿Cómo valoras las actividades formativas para residentes promovidas o realizadas por la SEFH? *

Marca solo un óvalo.

1 2 3 4 5

43. ¿Cómo valoras la información recibida acerca de actividades de investigación? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

44. ¿Cómo valoras el estímulo y apoyo por parte de tus tutores para llevar a cabo actividades de investigación o publicaciones? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

45. ¿Cuántas publicaciones o comunicaciones a congresos has realizado como primer autor? *

Marca solo un óvalo.

- 5 o menos
- 5-10
- 11-15
- 16-20
- Más de 20

46. ¿Participas en algún proyecto de investigación? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

47. ¿Has realizado durante la residencia o estás realizando la tesis doctoral? *

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No

48. ¿Asistes a otras actividades formativas complementarias como cursos, conferencias y congresos en horario laboral? *

Selecciona todos los que correspondan.

	Cursos	Congresos	Otros	No
R1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

49. ¿Cómo valoras globalmente la Formación Sanitaria Especializada que has recibido en tu centro? *

Marca solo un óvalo.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>


50. Si tuvieras que volver a elegir centro para realizar la residencia, ¿volverías a elegir el mismo centro? *

Marca solo un óvalo.

Sí

No

51. Puedes añadir cualquier otro comentario que consideres relevante con tu Formación Especializada: *

Con la tecnología de
 Google Forms



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Evaluation of specialized training in hospital pharmacy

Evaluación de la formación especializada en farmacia hospitalaria

María José Gimeno-Jordá¹, Teresa Giménez-Poderos², Eva Negro-Vega³,
Edurne Fernández-de Gamarra⁴, Patricia Sanmartín-Fenollera⁵,
Ana Lozano-Blázquez⁶, Jaime González-López⁷, Amparo Talens-Bolós⁸,
Raquel Arrieta-Navarro⁹, Manuel Soria-Soto¹⁰; Tutors Working Group
of the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

¹Head of Studies, Hospital de Poniente, Agencia Pública Sanitaria Poniente, El Ejido, Almería. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Spain. ³Pharmacy Department, Hospital Universitario de Getafe, Getafe. Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. ⁵Pharmacy Department, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón. Spain. ⁶Pharmacy Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Spain. ⁷Pharmacy Department, Xerencia de Xestión Integrada de Santiago, Santiago de Compostela. Spain. ⁸Pharmacy Department, Departamento de Salud de Elda, Elda. Spain. ⁹Pharmacy Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. Spain. ¹⁰Pharmacy Department, Hospital Universitario Morales Meseguer, Murcia. Spain.

Author of correspondence

María José Gimeno Jordá
Carretera Almerimar, 31
04700 El Ejido, Almería. Spain.

Email:
mariajose.gimeno@ephpo.es

Received 3 February 2020;
Accepted 4 April 2020.
DOI: 10.7399/fh.11414

How to cite this paper

Gimeno-Jordá MJ, Giménez-Poderos T, Negro-Vega E, Fernández-de Gamarra E, Sanmartín-Fenollera P, Lozano-Blázquez A, et al.; Tutors Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. Evaluation of specialized training in hospital pharmacy. Farm Hosp. 2020;44(5):198-211.

Abstract

Objective: To analyze the degree of satisfaction of hospital pharmacy residents and identify areas of improvement in their training.

Method: A survey (5-point Likert scale) was administered among fourth-year hospital pharmacy residents due to complete their residency in 2018. Bivariate and multivariate logistic regression analyses was performed to identify the association of each independent variable with overall satisfaction.

Results: 67.4% (91/135) of residents filled out the questionnaire. The mean overall satisfaction rate was acceptable-good (3.52 ± 0.92); 86.8% of residents had received an individualized training program, with 50% of them considering their individualized training program to be very well attuned to their day-to-day professional practice. The work of the tutor and other staff members involved in resident education was rated as positive by 63.7% and 72.5% of residents, respectively. A total of 15.4% of residents said that their units had a supervision and progressive empowerment protocol in place. With respect to the level of on-call responsibility bestowed on them, 81% of residents considered it to be adequate; 69.2% considered the supervision they received to be adequate. As many as 96.7% of

Resumen

Objetivo: Analizar el grado de satisfacción de los residentes de la especialidad de farmacia hospitalaria e identificar áreas de mejora en su formación.

Método: Cuestionario *on line* con 51 preguntas dirigido a residentes de cuarto año en Farmacia Hospitalaria que finalizaban su formación en 2018. Se realizó un análisis bivariante y multivariante para identificar la asociación de cada una de las variables independientes con respecto a la satisfacción global y delimitar en qué medida las asociaciones pudieran explicarse por el efecto del resto de variables recogidas en el estudio.

Resultados: Un total de 91 (67,4%) residentes cumplieron el cuestionario. La media de satisfacción global fue aceptable-buena (3,52 ± 0,92). El 86,8% disponía de un Plan Individualizado de Formación y el 50% valoraron su adaptación al programa de la especialidad como buena o muy buena. El 63,7% valoró positivamente la labor del tutor principal y un 72,5% la del resto de adjuntos. El 15,4% contestó que su servicio disponía de un protocolo de supervisión y responsabilidad progresiva. El 81% consideró adecuado el nivel de responsabilidad en

KEYWORDS

Satisfaction; Pharmacy Residency; Hospital Pharmacy; Training.

PALABRAS CLAVE

Satisfacción; Residentes; Farmacia hospitalaria; Formación.



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.

residents dedicated less than 10 hours per week to teaching or research activities; 35.2% of residents had produced five or less articles or congress presentations as first authors. Residents that had defended or were in the process of writing their PhD dissertation were 30.8%; 45.1% were involved in an Research project. Finally, 89% of residents rated the training received as positive, with 75.8% of them stating that they would select the same hospital again. In the statistical analysis, an association was found between overall satisfaction and several variables, with the work done by the main tutor being independently related to overall satisfaction.

Conclusions: Overall satisfaction with the training received by fourth-year residents was acceptable. The work of the tutor and other staff members involved in resident education were the variables with the greatest influence on overall satisfaction, albeit only the tutor's work achieved statistical significance. The supervision of residents' progress, the coaching provided by other staff members during clinical rotations, and research were identified as areas for improvement.

Introduction

The evaluation of the training of health science specialists in accredited training units and centers is regulated by Royal Decree 183/2008¹. The development and implementation of the royal decree leads to a Teaching Quality Management Plan, conceived to ensure that training programs meet the requirements set out by the Hospital Pharmacy Specialty Committee².

The Tutors Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH), made up of both tutors and residents, was created in 2016 with the aim of assisting instructors in discharging their functions more efficiently. The Group's goals include encouraging the formulation of proposals and development of projects that could improve the quality of training of specialist pharmacists in the future.

Satisfaction surveys of residents provide information regarding residents' opinion about the quality of the training they receive^{3,5}. These surveys are useful in that they help detect potential shortcomings in training programs, identify areas of improvement and establish corrective measures. Such surveys are normally organized at a local level (by teaching units or accredited centers), at a regional level, or at a national level by the Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare⁶.

In 2002, a survey was supplied among both specialist hospital pharmacists and residents to gain an in-depth understanding of their perception about the training imparted in pharmacy departments and the possibility to successfully implement the contents of the fourth-year residency program. According to the survey, factors influencing the quality of training included the availability of material and human resources, the motivation of tutors and staff pharmacists, and the importance given to the training programs by the department⁷.

The purpose of the present article is to analyze the satisfaction of fourth-year hospital pharmacy residents with the training they receive and identify potential areas of improvement.

Methods

SEFH's Tutors Working Group designed a survey intended for fourth-year hospital pharmacy residents due to complete their training in 2018. The Working Group thought that the residents about to complete their training were the ones that had a clearer grasp of the training program. An online questionnaire was designed based on Google Docs[®], which comprised 51 questions divided up into several sections: general information, educational structure, tutoring, rotations, on-call shifts, training and research (Appendix 1). There were some questions which participants rated their responses on a five point Likert scale: "very good", "good", "acceptable", "insufficient", and "very insufficient" (1 was the lowest grade and 5 was the highest). There was also a group of closed (yes/no) questions and a group of multiple-choice questions. The final question gave respondents the possibility to include additional comments or suggestions about the training received. The questionnaire, which was anonymous, was distributed

throughout Spain during the months of February and March 2018 using SEFH's mailing list.

On reception, all questionnaires were reviewed and checked for completeness. A descriptive analysis was carried out of the demographic variables included in the study. The STATA (v12) software was used to conduct the statistical analysis. Central tendency and dispersion measures were calculated for numerical variables, while absolute and relative frequencies were calculated for qualitative variables. Bivariate and multivariate analyses were conducted to identify the association between each independent variable and overall satisfaction by calculating their corresponding crude odds ratios (ORc). A multivariate logistic regression analysis was performed to calculate the adjusted odds ratios (Ora) and determine the extent to which associations could be explained by the effect of the other variables included in the study. A 95% confidence interval (CI) was obtained for both the crude and the adjusted odd ratios.

Conclusions: La satisfacción global con la formación recibida es aceptable, siendo la tutorización del tutor principal y la del resto de farmacéuticos de los servicios de farmacia los factores que afectan a la satisfacción global, si bien sólo la del tutor de un modo estadísticamente significativo. Como áreas de mejora se han detectado la supervisión de la formación, la labor del colaborador docente farmacéutico en las rotaciones clínicas y la investigación.

throughout Spain during the months of February and March 2018 using SEFH's mailing list.

On reception, all questionnaires were reviewed and checked for completeness. A descriptive analysis was carried out of the demographic variables included in the study. The STATA (v12) software was used to conduct the statistical analysis. Central tendency and dispersion measures were calculated for numerical variables, while absolute and relative frequencies were calculated for qualitative variables. Bivariate and multivariate analyses were conducted to identify the association between each independent variable and overall satisfaction by calculating their corresponding crude odds ratios (ORc). A multivariate logistic regression analysis was performed to calculate the adjusted odds ratios (Ora) and determine the extent to which associations could be explained by the effect of the other variables included in the study. A 95% confidence interval (CI) was obtained for both the crude and the adjusted odd ratios.

Results

Ninety-one of the 135 fourth-year residents concluding their training in 2018 filled out the questionnaire (67.4% of the sample). After reviewing the questionnaires, a decision was made to include all of them in the study.

The demographic characteristics of the surveyed population are presented in table 1. All respondents were SEFH members; 70% were female and 91% were aged from 26 to 30 years. Of the 91 questionnaires

Table 1. Demographic characteristics of the surveyed population

Variables	n (%)
Sex	
Male	27 (29.7)
Female	64 (70.3)
Age (years)	
26-30	83 (91.2)
31-35	7 (7.7)
> 35	1 (1.1)
SEFH member?	
Yes	91 (100.0)
No	-
Nr. of residents in the unit	
4 or less	34 (37.4)
5-6	8 (8.8)
7-8	43 (47.3)
> 8	6 (6.6)

SEFH: Spanish Society of Hospital Pharmacists.

returned, 49 corresponded to fourth-year residents from hospitals with ≥ 7 residents in total, and 42 corresponded to residents from hospitals with < 7 residents.

Table 2 shows respondents' satisfaction, both overall and with the different specific aspects of their residency. Mean overall satisfaction was acceptable-good (3.52 ± 0.92).

A total of 76.9% of residents rated the welcome they received on arrival to the Pharmacy Department on their first year as good-very good. Eighty-nine percent had a good understanding about resident training was organized at their hospital. Satisfaction regarding the usefulness of the hospital's intranet/educational website was acceptable (3.00 ± 1.02). Access to resources was rated as good (4.04 ± 0.89). As many as 86.8% of respondents had an individualized training plan and 50% believed that their training plan was well or very well attuned to the characteristics of the specialty. A total of 83.5% of residents had been assigned a training program and 79.1% had been included in a rotations schedule; 41.8% had received information on on-call shifts, 27.5% on research activities and 73.6% on training activities.

Seventy-two percent of surveyed residents were satisfied with the usefulness of the hospital's intranet and/or educational website and 92% were satisfied with the access they were granted to such resources as libraries, journals, books and databases.

When asked about the tutoring received, 63.7% rated the work of their main tutor positively and 72.5% gave positive marks to the tutoring work of other staff members. A total of 42.8% of respondents had at least three annual meetings with their tutor. Nearly 30% (29.7%) were not informed about the criteria used to evaluate their performance and 35.2% were not given information about the grades obtained every year. Residents who did receive this information obtained it from multiple sources: 38.5% from their

tutor, 18.7% from the teaching committee, 4.4% from the head of studies, and 3.3% from some other staff member.

Most respondents stated that they recorded the different clinical, educational and research activities in their resident's logbook or in an annual report.

As far as rotations were concerned, 61.5% of respondents considered that the degree of fulfilment of their rotations schedule was good or very good, and 75.8% stated that the supervision they received from staff members was acceptable. When asked whether their department had a supervision and progressive empowerment protocol, 15.4% answered in the affirmative, 19.8% knew it existed but nobody had explained it to them, 23.1% answered negatively, and 41.8% was not aware that it existed.

Most clinical rotations were completed in internal medicine (73.6%), oncohematology (70.3%), intensive care (57.1%), antibiotic stewardship (56.0%) and pediatrics (47.3%). As many as 90.1% of residents rated the training received in those clinical areas as positive. Tutors in 35.2% of rotations were pharmacists and participated in the evaluation process 34.1% of the time. A total of 70.3% (63/91) of residents did clinical rotations in other hospitals, including 10 rotations in international centers.

As regards on-call shifts, although significant disparity was observed in the number and type of on-call shifts worked, most of them were worked in the afternoon on weekdays and in the morning or afternoon on weekends. Eighty-one percent of respondents considered the level of responsibility assigned to them during their on-call shifts appropriate and 69.2% believed that they had received adequate supervision. Their supervisor during their on-call shifts could either be physically present (25.3%), working remotely (25.3%) or both (partly on site and partly off-site) (49.4%).

When asked about the time devoted to clinical work (including on-call stints) during their work day, 53.8% of respondents said they devoted 30-35 hours a week and 28.6% said they devoted more than 35 hours a week, which means that 96.7% had less than 10 hours a week for educa-

Table 2. Satisfaction of the surveyed population with different aspects of their residency

Variable	n	Mean \pm SD
Overall satisfaction	91	3.52 \pm 0.92
Sex		
Males	27	3.41 \pm 1.01
Females	64	3.56 \pm 0.89
Age (years)		
26-30	83	3.45 \pm 0.91
31-35	7	4.29 \pm 0.76
> 35	1	4.00
Welcome received	91	3.97 \pm 0.92
Usefulness of intranet/educational website	91	3.00 \pm 1.02
Access to resources	91	4.04 \pm 0.89
Individualized training plan	86	3.40 \pm 0.96
Main tutor	91	3.12 \pm 1.27
Tutoring by other staff members	91	2.97 \pm 0.87
Rotations schedule	91	3.63 \pm 1.17
Supervision of rotations by staff members	91	3.10 \pm 1.03
Training for clinical rotations	91	3.69 \pm 0.94
Level of on-call responsibility	91	3.41 \pm 0.99
On-call supervision	91	2.90 \pm 1.17
Service sessions	91	3.35 \pm 0.94
In-hospital cross-specialty training	91	2.93 \pm 0.95
SEFH-sponsored training activities	91	3.86 \pm 0.75
Information on research activities	91	2.98 \pm 0.94
Encouragement to do research or publish	91	2.60 \pm 1.28

Grades were as follows: 5 "very satisfied", 4 "satisfied", 3 "acceptably satisfied", 2 "dissatisfied" y 1 "very dissatisfied".

SD: standard deviation; SEFH: Spanish Society of Hospital Pharmacists.

tional or research activities. A total of 82.4% of respondents participated in at least three sessions a year, with 69.2% considering that an adequate number. The anticipation with which the sessions were convened was thought appropriate by 91.2% of respondents, while 84.6% said they were satisfied with the quality of the sessions organized.

As for the cross-specialty scheme organized by each hospital, 70.3% of respondents were satisfied with the activities organized; and as regards SEFH-sponsored activities for residents, 74.7% considered them good or very good.

When asked about research, 69.2% of respondents claimed that the information received on research activities was adequate, while 52.7% stated that they received the necessary encouragement and support to participate in them. A total of 35.2% of respondents had produced five or less publications or oral communications for congresses as first authors; 30.8% had completed (or were working on) their PhD dissertation during their residency, and 45.1% were involved in a research project.

Lastly, 89% of respondents were positive about the training received in their hospital, and 75.8% of them claimed they would choose the same hospital again.

Tables 3 and 4 present the results of a bivariate and multivariate analysis of demographic, training and satisfaction variables, related with overall satisfaction. The analysis revealed a statistically significant association between overall satisfaction and the following variables: supply of information on-call shifts; supply of information on research activities; availability of a tutor during rotations; on/off-site availability of a staff member during on-call shifts; participation in research projects; welcome received on arrival; usefulness of hospital's intranet/educational website; attunement of the re-

sidents' individualized training plan to the characteristics of the specialty; work of the main tutor; tutoring provided by other staff members; frequency of structured interviews; compliance with rotations schedule; supervision by staff members during rotations; training provided during rotations; empowerment during on-call shifts; service sessions; in-hospital cross-specialty training activities; and SEFH-sponsored training activities. The multivariate analysis performed showed that the work done by the main tutor was independently related with overall satisfaction.

Discussion

Garnering feedback from specialist trainees is a prerequisite for improving the quality of any health system^{3,7}. The percentage of responses in our sample (67.4%) is within the range reported in the literature (50-90%)^{3,4,8}. Previous reports have usually related the percentage of responses received with whether questionnaires were self-refilled or not, and with the respondents' motivation level. Such methodologies might introduce a bias and lead to erroneous conclusions.

In the present study, the respondents' overall satisfaction was high, as was their satisfaction with the training they received. Moreover, a high percentage of residents said that they would choose the same hospital if they had to start their residency again.

Individual training plans are prepared by each resident's tutor based on the specialty's official curriculum, taking into consideration each hospital's characteristics and the needs and interests of every resident. This plan makes a huge contribution to the residents' expertise as it allows tutor and resident to jointly define the competencies to be acquired, the mechanisms

Table 3. Bivariate and multivariate analysis of the association between demographic and training variables, and resident satisfaction factors

Variables	Categories	n (%)	ORc	CI 95%	ORa	CI 95%
Demographic						
Sex	Female	64 (70.30)	0.907	0.367-2.239		
Age (years)	> 30	8 (8.80)	1.477	0.331-6.587		
Nr residents in the unit	> 6	49 (53.90)	0.934	0.408-2.135		
Training-related						
TP includes rotations schedule	Yes	72 (79.10)	5.111	0.963-27.133		
TP includes information on on-call shifts	Yes	38 (41.80)	2.800	1.112-7.052		
TP includes research activities	Yes	25 (27.50)	5.639	1.714-18.551		
TP includes training activities	Yes	67 (73.60)	1.885	0.570-6.226		
Department has a protocol ^a	I am not sure	38 (41.70)	1.000			
	No	21 (23.10)	0.450	0.149-1.363		
	Yes	21 (23.10)	1.980	0.742-5.286		
	Yes, but unexplained	18 (19.80)	2.333	0.476-11.441		
Rotations-specific tutor	Yes	56 (61.54)	3.046	1.267-7.321		
Do you do external rotations?	Yes	64 (70.33)	0.907	0.367-2.239		
Staff member present during on-call shifts?	On-site	23 (25.27)	1.000			
	Off-site	23 (25.27)	2.494	0.745-8.342		
	On/off-site	45 (49.45)	1.043	0.381-2.852		
Attendance at CDP activities	Yes	78 (85.70)	0.693	0.208-2.305		
Publications or oral communications ^b	< 5	32 (35.16)	1.000			
	5-10	29 (31.87)	0.945	0.346-2.586		
	11-15	15 (16.48)	1.324	0.381-4.595		
	16-20	9 (9.89)	0.706	0.160-3.122		
	> 20	6 (6.59)	1.765	0.282-11.044		
Participation in research projects	Yes	41 (45.05)	3.625	1.505-8.731		
PhD dissertation during residency	Yes	28 (30.77)	1.497	0.606-3.701		

^aSupervision and progressive empowerment protocol. ^bAs first author.

CDP: cross-discipline plan; CI: confidence interval; Ora: adjusted odds ratio; ORc: crude odds ratio; TP: training program.

Table 4. Bivariate and multivariate analysis of the association between different variables and overall satisfaction

Variable	n (%)	ORc	CI 95%	ORa	CI 95%
Welcome received	91 (100.00)	1.695	1.044-2.753		
Usefulness of intranet/educational website	91 (100.00)	1.560	1.015-2.400		
Access to resources	91 (100.00)	1.241	0.778-1.981		
Individualized training plan	86 (94.51)	4.209	2.102-8.427		
Main tutor	91 (100.00)	5.391	2.843-10.223	3.905	1.972-7.734
Tutoring by other staff members	91 (100.00)	10.598	3.856-29.123	2.232	0.949-5.252
Frequency of structured interviews	91 (100.00)	1.724	1.227-2.423		
Compliance with rotations schedule	91 (100.00)	1.863	1.323-2.817		
Supervision of rotations by staff members	91 (100.00)	4.746	2.396-9.404		
Training for clinical rotations	91 (100.00)	1.618	1.006-1.202		
Level of on-call responsibility	91 (100.00)	2.021	1.247-3.275		
On-call supervision	91 (100.00)	1.726	1.171-2.545		
Service sessions	91 (100.00)	3.739	1.938-7.214		
In-hospital cross-specialty training	91 (100.00)	1.600	1.012-2.530		
SEFH-sponsored training activities	91 (100.00)	1.800	1.117-2.900		

CI: confidence interval; Ora: adjusted odds ratio; ORc: crude odds ratio; SEFH. Spanish Society of Hospital Pharmacists.

to be used in the evaluation process, and the level of supervision to be enforced. The tutor is a key element in the learning process¹⁹, a finding that has been borne out by the present paper. Although the tutoring provided by both the main tutor and other staff pharmacists contributed to overall satisfaction, only that provided by the main tutor was found to do so in a statistically significant way.

One of the findings of this study was that 29.7% of residents were not aware of the criteria they were evaluated on. To help tutors with the evaluation process, in May 2018 the SEFH's Tutors Working Group issued a document titled *Herramientas de evaluación para residentes en Farmacia Hospitalaria* (Evaluation tools for hospital pharmacy residents)¹⁰, which discusses all the possible evaluation criteria that may be used.

The study also shows that 35.2% of residents were not informed about the grades they obtained every year. For training to be effective, residents must receive feedback from their tutors on whether the goals established at the different tutor-resident interviews have been achieved¹¹. This allows residents to progress faster in their training program and obtain a favorable evaluation. In this respect, SEFH's Tutors Working Group carried out a Spain-wide survey addressed to resident tutors¹² and detected a need to train tutors on how and when to provide feedback.

Royal Decree 183/2008¹ establishes the need to create a resident supervision system for different specialties, specifying the techniques and practices to be developed and the level of empowerment to be provided at each year of residency. In the survey conducted for the present study, 75.8% of residents considered that the supervision provided by staff members was acceptable; 15.4% had been assigned a supervision protocol and had been progressively empowered to take on more responsibilities. In view of these findings, SEFH's Tutors Working Group published a guide that provided pharmacy units with a model they could use to establish their own resident supervision protocols¹³.

Addition of a fourth year to the Hospital Pharmacy residency program in 1999, heralded a new era in the training of residents. Indeed, pharmacy departments would thereafter be increasingly involved in clinical pharmacy and pharmacists would increasingly become integrated in multidisciplinary clinical teams. These changes have slowly taken hold and nowadays most pharmacy residents do structured rotations in medical units. According to the survey, only 35.2% of residents stated that the staff member in charge of supervising their rotations was a pharmacist. This means that it was normally a staff member from the relevant clinical area that acted as a supervisor in clinical rotations, which indicates that pharmacists are not fiscally in a significant number of clinical units.

Encouragement to do research or produce publications was the area where residents showed the lowest level of satisfaction (2.60 ± 1.28) as compared with overall satisfaction (3.52 ± 0.92). This is a finding confirmed by other authors^{5,14,15}. The causes of this lack of encouragement include the growing clinical workload healthcare providers are required to shoulder, which limits the time they can devote to other activities. This is borne out by our study, where 96.7% of residents stated that they had less than 10 hours a week available for educational or research activities. This is also connected to the fact that only 30.8% of residents had completed (or were working on) their PhD dissertation. Research is an activity contemplated by all official training programs and all hospital departments wishing to be on the cutting edge of their specialty should ensure that research is integrated within their training programs.

Although the questionnaire has not been validated, it does contain questions included in multiple previously published surveys.

The results of this questionnaire can be used to detect areas for improvement in pharmacy departments, and help tutors identify priorities and share results with other centers.

Overall satisfaction with the training received by fourth-year hospital pharmacy specialist trainees is acceptable. The aspects where respondents expressed lower satisfaction levels had to do with the tutoring provided by their main tutor and other staff members, although only the former reached statistical significance. Areas that should be improved in the future include supervision, the role of staff members in clinical rotations and research. SEFH's Tutors Working Group will work on the aspects mentioned with a view to improving the quality of training received by hospital pharmacy residents.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentaton at Congresses

An analysis of a national satisfaction survey of hospital pharmacy residents on the specialized training imparted to them during their residency. Organized by: Spanish Society of Specialized Health Training (SEFSE). A Coruña, 3-5 October 2018.

Evaluating specialized training in the area of hospital pharmacy. Organized by: Spanish Society of Hospital Pharmacists. Palma de Mallorca, 8-10 November 2018.

Contribution to the scientific literature

The need to understand the way future specialists in hospital pharmacy were being trained led the Tutors Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists to prepare a questionnaire to be filled by the fourth-year residents in 2018.

The literature search conducted in preparation for drafting the questionnaire revealed the absence of publications on the subject. Only one study was identified that shared the results of a satisfaction survey administered among hospital pharmacy residents, hospital pharmacists and managers prior to the implementation of a new hospital pharmacy training program that included the addition of a fourth year to the resi-

dency program. The publication emphasized the importance of making available suitable instructors and adapting the current infrastructure but made no assessment of the new training program or the residents' satisfaction with its implementation.

This paper seeks to analyze the current situation regarding the training of hospital pharmacy residents, with specific emphasis on their level of satisfaction with the training program they receive and with the instructors imparting it. It also includes an analysis of the available resources and an identification of areas for improvement.

The Tutors Working Group intends to focus their future work on addressing the areas for improvement identified in the study.

Bibliography

1. Real Decreto 183/2008, de 8 de febrero, por el que se determinan y clasifican las especialidades en Ciencias de la Salud y se desarrollan determinados aspectos del sistema de formación sanitaria especializada. Boletín Oficial del Estado, n.º 45 (21 de febrero de 2008).
2. Programa Oficial de Formación en la Especialización de Farmacia Hospitalaria. Comisión Nacional de Farmacia Hospitalaria. Secretaría de Estado, Universidades, Investigación y Desarrollo del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (Resolución 20 de mayo de 1999).
3. Pijoan JI, Urkaregi A, Morán JM. Evaluación por los médicos internos residentes de la formación recibida en los servicios hospitalarios: una herramienta de monitorización. *Gac Sanit.* 2001;15(5):432-40.
4. Moro J, Tejedor JM, Zancajo JL. La calidad de la formación especializada a través de la encuesta de opinión de residentes. *Rev Calidad Asistencial.* 2006;21(2):82-6.
5. Ayala-Morillas LE, Fuentes-Ferrer ME, Sánchez-Díaz J, Rumayor-Zarzuelo M, Fernández-Pérez C, Marco-Martínez F. Factores asociados a la satisfacción del residente con su formación como especialista. *Rev Clin Esp.* 2014;214(4):175-83.
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta para Especialistas en Formación en Ciencias de la Salud. Evaluación de la Formación Sanitaria Especializada [Internet] [accessed 05/14/2019]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/formacion/docs/IT_PA_02.1_05_Encuesta_FSE_Ed4_Abril_2015.pdf
7. Valladolid A, Poveda JL, García C, Martínez-Herrero H. Encuesta sobre el estado de la docencia a farmacéuticos internos residentes de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp.* 2002;26(6):320-6.
8. Mejide H, Rabuñal R, de la Iglesia F. La formación de Médicos Internos Residentes de Medicina Interna en Galicia: encuesta de opinión. *Galicia Clin.* 2010;71(4):153-9.
9. Ríos A, Sánchez Gascón F, González Moro L, Guerrero M. Importancia del tutor de la especialidad en la satisfacción y formación de los médicos internos residentes. *Nefrología.* 2005;25(3):246-9.
10. Grupo de trabajo de Tutores de la SEFH. Herramientas de evaluación para residentes en Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2018 [accessed 11/11/2019]. Available at: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/tutores/6/>
11. Fornells JM, Juliá X, Arnau J, Martínez-Carretero JM. Feedback en educación médica. *Educ Med.* 2008;11(1):7-12.
12. Sanmartín Fenollera P, Zamora Barrios MD, Giménez Poderós T, Talens Bolos MA, Fernández de Gamarra Martínez E, Gimeno Jordá MJ, et al. Situación actual, inquietudes y necesidades de los tutores-FIR. En: Libro de Ponencias: 64 Congreso Nacional Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla; 2019; p. 662-3.
13. Fernández de Gamarra E, Galván M, Lalueza P, Manso M, Ortega A, Zamora MD. Protocolo de Supervisión del Residente de Farmacia Hospitalaria. Grupo de Tutores de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019 [accessed 11/11/2019]. Available at: https://gruposedetrabajo.sefh.es/tutores/images/stories/PROTOCOLO_SUPERVISION_RESIDENTES_ISBN.pdf
14. Boyero B, Marcos M, Martínez R. Satisfacción, actitudes y percepciones de los médicos internos residentes hacia su formación docente e investigadora. *Todo Hosp.* 2010;264:98-102.
15. Ríos Zambudio A, Sánchez Gascón F, González Moro L, Guerrero Fernández M. Research training during medical residency (MIR). Satisfaction questionnaire. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004;96(10):695-704.

APPENDIX 1

SURVEY FOR FOURTH-YEAR HOSPITAL PHARMACY RESIDENTS

We would like to ask you to give us your opinion about the training you have received over the past four years, and to tell us how satisfied you are with your residency program. Please fill out the brief questionnaire below (your answers will remain anonymous).

*Required field

1. Date *

2. Age *

Please tick one answer only.

26-30

31-35

>35

3. Sex

Please tick one answer only.

Male

Female

4. Are you a member of SEFH? *

Please tick one answer only.

Yes

No

5. Number of residents in your department during the 2017-2018 academic year *

Please tick one answer only.

4 or less

5-6

7-8

More than 8

6. Rate the way you were welcomed to the hospital when you first arrived (1 is the worst possible rating, and 5 is the best). *Please tick one answer only.*

1 2 3 4 5

7. Do you have a good understanding of the teaching structure of your hospital? (teaching committee, evaluation committees, head of studies...) *
 Please tick one answer only.

- Yes
 No

8. How would you rate the usefulness of the hospital's educational intranet/educational website? *
 Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

9. How would you rate ease of access to resources such as the library, books, journals, databases, etc. in your hospital? *
 Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10. Were you assigned a personalized education plan? *
 Please tick one answer only.

- Yes
 No

11. Your personalized education plan:
 If your answer to the previous question was "Yes", please tick one answer in every row.

	Yes	No
Were you assigned an individualized training program?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Does it include a rotation schedule?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Does it include information on on-call shifts?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Does it include research activities?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Does it include training activities?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. How would you rate your individualized training plan adapted to the realities of your specialty? *
 Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

13. How would you rate the support and tutoring provided by your main tutor? *
 Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. How would you rate the tutoring you received from other staff members in your department? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

15. How often do you have structured interviews with your main tutor? *

Please tick one answer only.

- 0 times a year
- Once a year
- Twice a year
- 3 times a year
- 4 times a year or more

16. Are you familiar with the criteria applied to evaluate the work done by residents? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

17. Are you informed about the grades you obtain every year? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

18. Who informs you of the grades you obtain?

If your answer to the previous question was "Yes," You may select as many answers as you wish.

- Your tutor
- Head of studies
- Hospital Teaching Committee
- Other: _____

19. Where do you record all the different clinical, educational and research activities you carry out? *

You may select as many answers as you wish.

- Resident's logbook
- Annual report
- Resident's portfolio
- None of the above
- Other: _____

20. How would you rate the compliance of your rotation schedule? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. How would you rate the supervision received from your tutor during your rotations? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

22. Does your department have a protocol for supervising and progressively empowering residents? *

Please tick one answer only.

- Yes
- Yes, but I nobody has explained to me how it works
- No
- I don't know

23. In which of the following departments have you done rotations during your residency? *

You may select as many answers as you wish.

- Internal medicine
- Intensive care
- Oncohematology
- Pediatrics
- Hospital Infection Control Unit
- Other: _____

24. Did anyone supervise your work during your rotations in the different clinical areas? *

Please tick one answer only.

- Yes, in all clinical areas
- Only in some clinical areas
- I never had anyone supervising my work during a rotation
- I don't do rotations

25. Who is responsible for your training during those rotations? *

Please tick one answer only.

- A pharmacist
- A physician
- Both
- I don't know

26. How would you rate the training received during your rotation in those clinical areas? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

27. Have you done rotations outside your hospital during your residency? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

28. If your answer to the previous question was "Yes," please state whether your external rotations were national or international and how long your external rotation(s) lasted.

29. How many on-call shifts do you work a month on average? *

30. What kind of on-call shifts do you do in your department? *

You may select as many answers as you wish.

- 24-hour on-call shifts
- Afternoon on-call shifts on weekdays
- Morning on-call shifts on weekends
- Morning and afternoon on-call shifts on weekends
- Home call shifts

31. Do you consider the level of responsibility given to residents on call to be appropriate? *

Please tick one answer only.

1 2 3 4 5

32. Do you consider that residents are appropriately supervised during their on-call shifts? *

Please tick one answer only.

1 2 3 4 5

33. The person in charge of supervising residents during on-call shifts is usually ... *

Please tick one answer only.

- On site
- Off site
- Both (on site for some time, and off site for some time)

34. How many hours a week do you devote to clinical work (excluding on-call shifts)? *

Please tick one answer only.

- 20 hours or less
- 21-25 hours
- 26-30 hours
- 31-35 hours
- Over 35 hours

35. How many hours do you devote to educational or research activities within your weekly work schedule? *

Please tick one answer only.

- Less than 5 hours
- 5-10 hours
- 11-15 hours
- 16-20 hours
- Over 20 hours

36. How many clinical or bibliographic sessions do you teach on average within one year? *

37. Do you consider this number to be appropriate? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

38. Do you think that you are given enough notice of when your sessions will be taking place? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

39. How satisfied are you with the sessions held in your department? *

Please tick one answer only.

1 2 3 4 5

40. Do you attend any of the training sessions of the Cross-Specialty Resident Training Plan? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

41. How satisfied are you with cross-specialty training activities organized by your hospital? *

Please tick one answer only.

1 2 3 4 5

42. Please rate the training activities for residents sponsored or organized by SEFH *

Please tick one answer only.

1 2 3 4 5

43. How would you rate the information sent to you on research activities? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

44. How would you rate the support and encouragement you get from your tutors to carry out research and produce publications? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

45. How many publications or oral presentations for conferences have you produced as a first author? *

Please tick one answer only.

- 5 or less
- 5-10
- 11-15
- 16-20
- Over 20

46. Are you currently participating in a research project? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

47. Have you been working on your PhD dissertation? *

Please tick one answer only.

- Yes
- No

48. Do you normally attend additional training activities such as courses, lectures and conferences within your working hours? *

You may select as many answers as you wish.

	Courses	Congresses	Other	No
R1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R3	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
R4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

49. How would you rate the standard of specialized healthcare training you have received in your hospital? *

Please tick one answer only.

1	2	3	4	5
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

50. If you were asked to select a center to do your residency, would you still choose the same hospital? *

Please tick one answer only.

Yes

No

51. Please share with us any other aspect you consider relevant with respect to your specialized education: *

Powered by





ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica

Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison

María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz. España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño Casado
Ctra. Nacional IV, km 665
11510 Puerto Real (Cádiz), España.

Correo electrónico:
pilar5_bc@hotmail.com

Recibido el 9 de febrero de 2020;
aceptado el 8 de mayo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11419

Cómo citar este trabajo

Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica. *Farm Hosp.* 2020;44(5):212-7.

Resumen

Objetivo: Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina para la prevención de la migraña. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de los fármacos anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica a través de una comparación indirecta ajustada, y establecer si pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en esta patología.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados en la base de datos PubMed el 26 de diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos aleatorizados fase II/III de anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina con similar población, duración de seguimiento y comparador. Se seleccionó la reducción de al menos un 50% de días de migraña/mes como variable de eficacia. Se definió migraña crónica como ≥ 15 días de dolor de cabeza/mes, de los cuales ≥ 8 fueron días de migraña (duración del evento ≥ 4 horas). Se excluyeron los ensayos clínicos aleatorizados con diferentes contextos clínicos de migraña crónica y definición de enfermedad. Se desarrolló una comparación indirecta ajustada utilizando el método de Bucher. Para la evaluación de la posible equivalencia terapéutica se siguieron las directrices de la guía de alternativas terapéuticas equivalentes de posicionamiento. El valor delta (Δ , máxima diferencia como criterio clínico de equivalencia) se calculó como la

Abstract

Objective: New monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway have recently been developed for the prevention of migraine. The aim of this study is to compare the efficacy of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway drugs in chronic migraine through an adjusted indirect treatment comparison, and to establish whether they can be considered equivalent therapeutic alternatives in this pathology.

Method: A bibliographic search of randomized clinical trials was performed in PubMed database on December 26, 2019. The inclusion criteria were phase II/III randomized clinical trials of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway with similar population, length of follow-up and treatment comparator. The reduction of at least 50% migraine-days/month was selected as efficacy endpoint. Chronic migraine was defined as ≥ 15 headache days/month, of which ≥ 8 were migraine-days (event duration ≥ 4 hours). Randomized clinical trials with different clinical chronic migraine context and definition of disease were excluded. An indirect treatment comparison was developed using Bucher's method. The equivalent therapeutic alternatives positioning guide was used for the evaluation of potentially equivalent alternatives. Delta value (Δ , maximum difference as clinical criterion of equivalence) was calculated as half of absolute risk reduction obtained in

PALABRAS CLAVE

Trastornos de migraña; Péptido relacionado con el gen de calcitonina; Anticuerpos monoclonales; Medicina basada en evidencia; Neurología.

KEYWORDS

Migraine disorders; Calcitonin gene related peptide; Monoclonal antibodies; Evidence based medicine; Neurology.



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.

mitad de la reducción absoluta del riesgo obtenida en un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la comparación indirecta ajustada.

Resultados: Se encontraron 30 ensayos clínicos aleatorizados: erenumab ($n = 12$), fremanezumab ($n = 7$), galcanezumab ($n = 10$) y eptinezumab ($n = 1$). Se seleccionaron tres estudios: uno de erenumab, uno de fremanezumab y otro de eptinezumab. El resto no se incluyó en la comparación indirecta ajustada por incumplimiento de los criterios de inclusión. Los resultados de la comparación indirecta ajustada entre las diferentes posologías de los fármacos estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, y la mayor parte del intervalo de confianza del 95% se encontró dentro de los márgenes delta calculados ($\Delta = 9,5\%$). No se encontraron diferencias de seguridad relevantes entre los tres medicamentos.

Conclusiones: La comparación indirecta ajustada no mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción de $\geq 50\%$ de días de migraña/mes entre erenumab, fremanezumab y eptinezumab. Se encontró una probable equivalencia clínica entre estos fármacos en términos de eficacia y seguridad, por lo que podrían considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en migraña crónica.

Introducción

La migraña es una cefalea primaria que se manifiesta en forma de episodios recurrentes de cefaleas de duración variable y de intensidad de moderada a severa. A menudo cursa como un dolor unilateral de carácter pulsátil, acompañado de náuseas, fotofobia y fonofobia. En un 30% de los casos, la migraña es precedida por síntomas neurológicos focalizados transitorios (visuales o sensoriales) denominados aura¹. Dependiendo de la frecuencia de estos episodios, la migraña puede ser episódica (ME; con cefaleas durante menos de 15 días al mes) o crónica (MC; con cefaleas con frecuencia superior a los 15 días al mes durante más de 3 meses, y con síntomas claramente migrañosos durante al menos 8 de esos días).

El trastorno afecta a aproximadamente un 15% de la población, siendo de dos a tres veces más frecuente en mujeres. La prevalencia de la MC es del 2,4%. Según el estudio de Carga Mundial de la Morbilidad², la migraña es la sexta enfermedad de mayor prevalencia del mundo, con consecuencias que suponen un impacto considerable tanto a nivel individual como social. Esto significa que representa un grave problema sanitario que afecta de forma significativa la calidad de vida de las personas y entraña, además de costes directos para el sistema sanitario, costes indirectos relacionados con la pérdida de días de trabajo y de productividad³.

La migraña es provocada por la activación del tronco encefálico y del sistema trigémino vascular. Tras la activación, las terminaciones de dicho sistema dilatan los vasos craneales sensibles al dolor, liberando neuropéptidos algógenos, principalmente el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, por sus siglas en inglés) y el péptido intestinal vasoactivo, que inducen dilatación e inflamación. Ambos fenómenos vasculares son responsables del dolor causado por la migraña¹. El tratamiento sintomático de la migraña consiste en el uso de fármacos de acción inespecífica (antiinflamatorios no esteroideos y analgésicos), fármacos de acción específica (triptanes y derivados ergotámicos) y fármacos coadyuvantes (antieméticos y procinéticos). En cuanto al tratamiento preventivo, las guías recomiendan el uso de betabloqueantes (metoprolol, propranolol), antiepilépticos (ácido valproico, topiramato), antidepresivos (amitriptilina) o bloqueadores de los canales de calcio (flunarizina) en primera línea⁴. Para casos de MC, si el paciente no responde a estos tratamientos, o si estuvieran contraindicados, se recomienda el uso de toxina botulínica³.

Recientemente se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales contra la vía del CGRP (anticuerpos anti-CGRP) para la prevención de ME y MC que se dirigen o bien al ligando de CGRP (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) o a su receptor (erenumab)⁵⁻⁷. La eficacia de estos fármacos ha sido evaluada en ensayos clínicos aleatorizados (ECA)⁸⁻¹⁴. No obstante, la eficacia comparativa de los distintos anticuerpos anti-CGRP no ha sido dilucidada. Hasta el momento, la ausencia de comparación indirecta ajustada (CIA) ha dificultado la selección y el posicionamiento de dichas alternativas terapéuticas en el contexto de la MC. Dado el impacto social y económico de la MC, resulta esencial desarrollar estudios que den respuesta a los interrogantes existentes.

El objetivo del presente trabajo es doble. Por un lado, desarrollar una CIA entre los distintos fármacos anti-CGRP utilizados en MC en términos de

a meta-analysis of randomized clinical trials included in indirect treatment comparison.

Results: Thirty randomized clinical trials were found: erenumab ($n = 12$), fremanezumab ($n = 7$), galcanezumab ($n = 10$) and eptinezumab ($n = 1$). Three studies were selected: one of erenumab, one of fremanezumab and another of eptinezumab. The rest were not included in indirect treatment comparison for non-compliance of inclusion criteria. Results of indirect treatment comparison among different regimens of studied drugs showed no statistically significant differences, and the most part of 95% confidence interval was within calculated delta margins ($\Delta = 9.5\%$). No relevant safety differences among the three drugs were found.

Conclusions: Indirect treatment comparison showed no statistically significant differences in reduction of $\geq 50\%$ migraine days/month between erenumab, fremanezumab and eptinezumab. Probable clinical equivalence was found between these drugs in terms of efficacy and safety, therefore they could be considered equivalent therapeutic alternatives in chronic migraine.

eficacia, utilizando un comparador común. Por otro, utilizar una metodología previamente determinada para establecer si las distintas estrategias de tratamiento disponibles pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes (ATE) para la MC¹⁵.

Métodos

Búsqueda en la bibliografía y criterios de inclusión

El 26 de diciembre de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos PubMed para identificar ECA de fase II o III que evaluaran el papel de los fármacos anti-CGRP en sujetos con MC. Se aplicaron filtros como *clinical queries* (preguntas clínicas) y *narrow* (estrecho) y se utilizaron los siguientes términos descriptivos: *erenumab*, *fremanezumab*, *galcanezumab*, *eptinezumab* y *migraine* (migraña).

Se incluyeron ECA que estudiaran poblaciones similares y utilizaran una misma definición de la MC (cefalea de cualquier duración o severidad que aparezca 15 días o más al mes durante al menos 3 meses consecutivos, y que al menos durante 8 días presenta síntomas claramente migrañosos) con el mismo tiempo de seguimiento. El porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos el 50% en el número de días de migraña sufridos cada mes se seleccionó como criterio para determinar la eficacia del tratamiento. Un día de migraña se definió como aquel durante el cual la cefalea persistía durante más de 4 horas consecutivas.

Análisis de los datos

Se llevó a cabo una CIA entre los distintos fármacos anti-CGRP utilizando el método de Bucher y la calculadora propuesta por la Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud^{16,17}. Para determinar la eficacia relativa, se compararon los resultados con los del fármaco que produjo el mejor resultado numérico en la reducción de al menos el 50% de los días de migraña por mes.

Se utilizó la Guía ATE¹⁵, que proporciona pautas para el posicionamiento de dos o más fármacos como alternativas terapéuticas equivalentes, para determinar la posible equivalencia terapéutica de los fármacos anti-CGRP objeto de comparación. La Guía ATE ya había sido utilizada para la evaluación de medicamentos en la Guía farmacoterapéutica de hospitales de Andalucía. Según la Guía ATE, es preciso establecer un valor delta (Δ), definido como la máxima diferencia considerada como clínicamente irrelevante entre las distintas alternativas evaluadas. Al no existir para los fármacos evaluados un valor Δ reconocido por agencias evaluadoras, ni propuesto por paneles de expertos, ni utilizado en ECA de equivalencia o no inferioridad, ni empleado para el cálculo de muestra en ECA con comparador activo, se procedió a su determinación. Para ello, se desarrolló un metaanálisis de los estudios identificados utilizando la calculadora de Joaquín Primo¹⁸. Se tomó como valor Δ la mitad de la reducción absoluta de riesgo (RAR) obtenida en el metaanálisis para los fármacos anti-CGRP frente a placebo. La heterogeneidad y la consistencia se analizaron mediante la prueba estadística Q ¹⁹. Se utilizó el parámetro I^2 para determinar qué

parte de la variabilidad observada en los resultados es debida a la heterogeneidad y no al azar²⁰. Además, se realizó una evaluación gráfica de los resultados para determinar si la RAR y el intervalo de confianza (IC) del 95% obtenido tras la CIA estaban dentro del rango del valor Δ calculado.

Para evaluar la posible equivalencia terapéutica también es preciso considerar la seguridad de los fármacos. Esto se hizo mediante un análisis de las diferencias entre los eventos adversos (EA) provocados por los distintos agentes anti-CGRP.

Resultados

Búsqueda en la literatura

La búsqueda permitió identificar 50 ensayos en total, de los que se excluyeron 20 por no ser ECA. Los restantes 30 ECA evaluaban el uso de agentes anti-CGRP en indicaciones de migraña: 12 eran relativos a erenumab, 7 a fremanezumab, 10 a galcanezumab y 1 a eptinezumab. Tras descartar los ECA que no cumplían con todos los criterios de inclusión, finalmente quedaron tres ensayos para llevar a cabo la CIA: uno sobre erenumab⁸, uno sobre fremanezumab⁹ y uno sobre eptinezumab¹³. El proceso de selección se presenta en la figura 1.

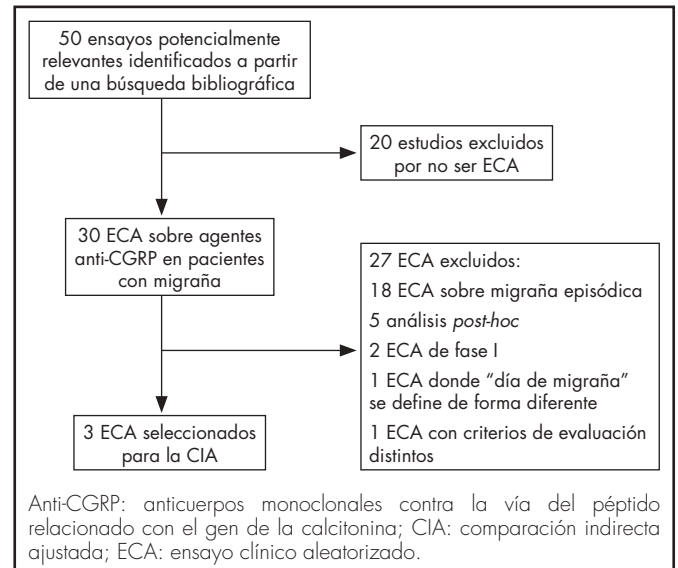
El ensayo de erenumab escogido fue un estudio de fase II doble ciego y controlado con placebo en pacientes de edades comprendidas entre 18 y 65 años que presentaban MC ($n = 667$)⁸. Este estudio requería que los pacientes hubiesen respondido a tratamientos anteriores. Los pacientes fueron aleatorizados en proporción 3:2:2 a recibir placebo subcutáneo, erenumab 70 mg cada 4 semanas y erenumab 140 mg cada 4 semanas, respectivamente.

El ensayo de fremanezumab fue un estudio de fase III doble ciego y controlado con placebo⁹ ($n = 1.130$) en pacientes de edades comprendidas entre 18 y 70 años y diagnóstico de MC que habían respondido a tratamientos anteriores. Fueron aleatorizados en proporción 1:1:1 a recibir placebo subcutáneo, fremanezumab trimestral (625 mg al inicio de cada trimestre y placebo en las semanas 4 y 8) y fremanezumab mensual (625 mg al inicio y 225 mg en las semanas 4 y 8).

Por último, el ensayo de eptinezumab fue un estudio de fase IIb doble ciego y controlado con placebo¹³ en pacientes de edades comprendidas entre 18 y 55 años y diagnóstico de MC ($n = 616$). Fueron aleatorizados en proporción 1:1:1:1:1 a recibir una única infusión intravenosa de eptinezumab de 300 mg, 100 mg, 30 mg, 10 mg o placebo.

Los tres estudios se realizaron en pacientes de similares características, utilizando la misma definición de MC, es decir, cefalea de cualquier duración o severidad durante ≥ 15 días por mes, de los que 8 días son días de migraña. Un día de migraña se definió como un día en el que se produce una cefalea

Figura 1. Proceso seguido para seleccionar los ensayos utilizados para realizar una comparación indirecta ajustada entre tratamientos.



de más de 4 horas consecutivas de duración. El ensayo de eptinezumab considera como día de migraña también aquel en el que se produce una cefalea de 30 minutos a 4 horas de duración que, según el paciente, remitirá con la medicación. Todos los estudios utilizaban placebo como comparador común. En estos estudios se utilizó como variable para evaluar la eficacia del tratamiento la consecución de una reducción de al menos el 50% en el número de días de migraña al mes, medida desde el inicio hasta la semana 12.

Análisis de los datos

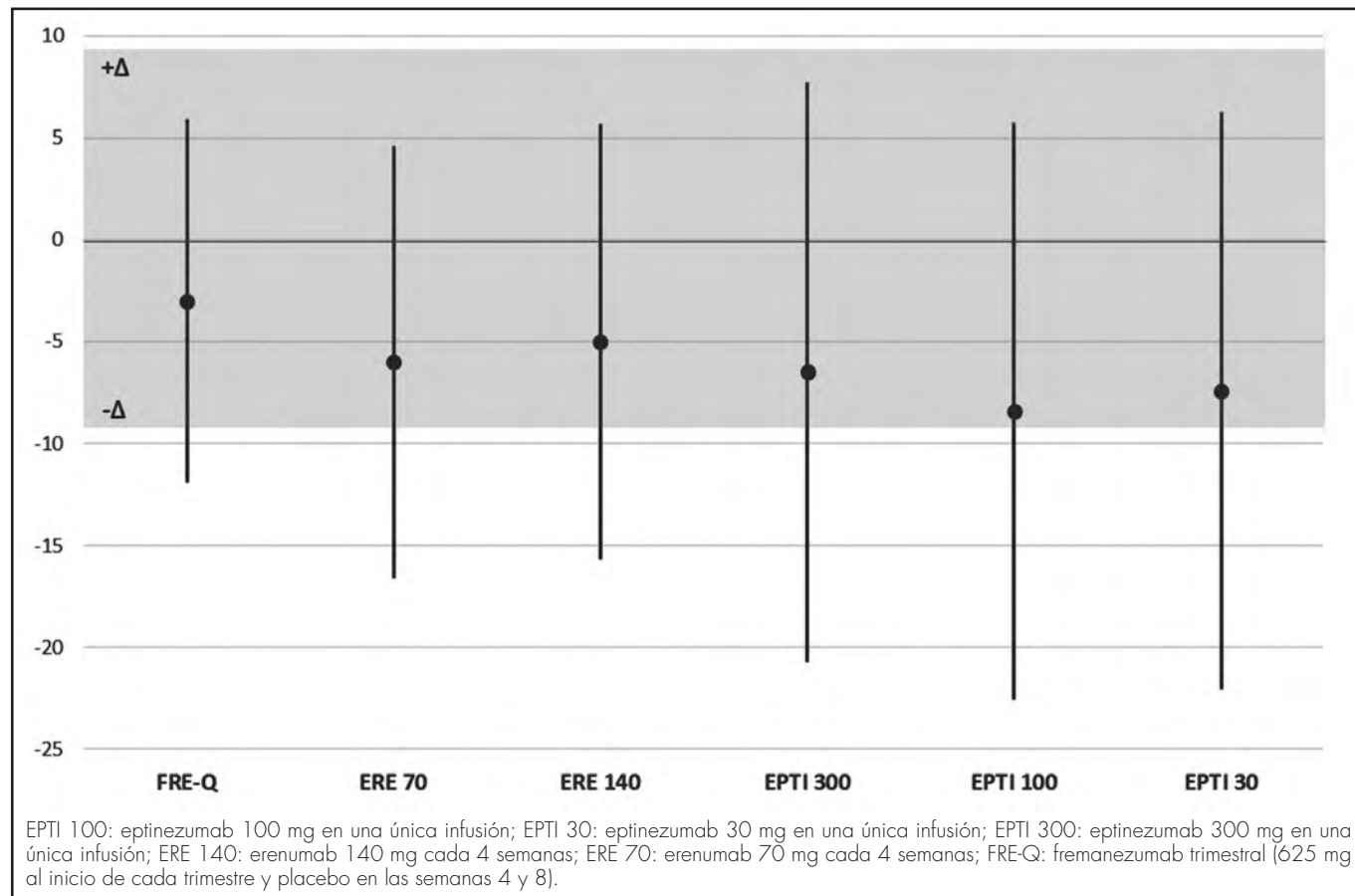
Los tres agentes anti-CGRP evaluados, con sus distintos esquemas de dosificación, demostraron ser superiores a placebo para la variable de eficacia evaluada en sus respectivos ECA^{8,9,13}. A partir de estos datos, se calculó la RAR (IC: 95%) de cada brazo de tratamiento activo frente a placebo. Los resultados fueron estadísticamente significativos en todos los casos, a excepción de la RAR obtenida por eptinezumab 10 mg frente a placebo. La tabla 1 muestra los resultados de eficacia de los distintos ECA

Tabla 1. Eficacia demostrada por cada brazo de tratamiento en los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados para la variable analizada, y resultados de la comparación indirecta ajustada de las distintas alternativas de tratamiento frente a fremanezumab mensual, en base al método de Bucher

ECA	Brazo del ECA	N	Reducción $\geq 50\%$ en días de migraña/mes (Tasa de respuesta)	RAR versus placebo (IC 95%)	Proporción de pacientes con reducción $\geq 50\%$ en días de migraña/mes RAR indirecto (IC 95%)
Fremanezumab	Trimestral	376	38%	20,0% (13,7 a 26,3)	-3,0% (-11,9 a 5,9)
	Mensual	379	41%	23,0% (16,7 a 29,3)	Referencia
	Placebo	375	18%	-	-
Erenumab	70 mg	188	40%	17,0% (8,5 a 25,6)	-6,0% (-16,6 a 4,6)
	140 mg	187	41%	18,0% (9,4 a 26,6)	-5,0% (-15,7 a 5,7)
	Placebo	281	23%	-	-
Eptinezumab	300 mg	114	57%	16,5% (3,8 a 29,2)	-6,5% (-20,7 a 7,7)
	100 mg	118	55%	14,6% (1,9 a 27,3)	-8,4% (-22,5 a 5,7)
	30 mg	117	56%	15,1% (2,4 a 27,8)	-7,9% (-22,1 a 6,3)
	10 mg	123	44%	3,4% (-9,1 a 15,9)	-
	Placebo	116	41%	-	-

ECA: ensayo clínico aleatorizado; IC: intervalo de confianza; N: número de pacientes; RAR: reducción absoluta del riesgo.

Figura 2. Resultados de la comparación indirecta ajustada entre tratamientos: proporción de pacientes que experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en sus días de migraña/mes. RAR (IC 95%) de las distintas alternativas frente a fremanezumab mensual.



y las RAR (IC: 95%) resultantes. La diferencia de riesgo combinado obtenida por el metaanálisis fue del 19% (IC 95%: 16-22), y el valor Δ correspondiente 9,5%. El valor de I^2 fue de 0 y la p de la heterogeneidad fue 0,837.

Posteriormente se realizó una CIA, de la que se excluyó el eptinezumab 10 mg, ya que el resultado obtenido para ese fármaco con esa dosis no había sido estadísticamente significativo. Se seleccionó fremanezumab de administración mensual como tratamiento de referencia, ya que en el ECA correspondiente obtuvo el mejor resultado frente a placebo. Los resultados de la CIA se muestran en la tabla 1.

La figura 2 muestra una representación gráfica del resultado de la CIA realizada. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni clínicamente relevantes entre los distintos esquemas. Además, la mayor parte del IC (95%) está dentro del rango $\pm \Delta$. Según la Guía ATE¹⁵, la variable de eficacia analizada se consideraría reversible, ya que el fracaso terapéutico no supondría un daño grave ni irreversible para los pacientes.

Para evaluar la seguridad, no fue posible el desarrollo de una CIA debido a la existencia de discrepancias en los datos recogidos en los ECA. El porcentaje de EA obtenido en el brazo placebo fue distinto para cada fármaco: 47% en el estudio de erenumab, 64% en el de fremanezumab y 56% en el de eptinezumab. Esto supone que la variable de evaluación de la seguridad podría haberse medido de forma diferente en los tres ECA. Por lo demás, puesto que los resultados del brazo placebo para EA severos y para EA asociados con la interrupción del tratamiento fueron similares, se analizaron las principales diferencias entre estos dos criterios de evaluación. La tabla 2 muestra los resultados de los ECA en materia de seguridad.

Todos los regímenes estudiados presentaron un número escaso de EA severos o asociados a la interrupción del tratamiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas frente a placebo. No se encontraron diferencias relevantes entre los tres fármacos en relación con estas variables de seguridad.

En los ECA analizados, los EA más habituales fueron infecciones de las vías aéreas superiores, náuseas y nasofaringitis, sin observarse diferencias significativas frente a placebo. El dolor en el lugar de inyección sólo se registró en pacientes que recibían erenumab y fremanezumab debido a la

Tabla 2. Seguridad demostrada por cada brazo de tratamiento en los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados para las variables analizadas

ECA	Brazo del ECA	N	EA severos n (%)	EA asociados con interrupción n (%)
Fremanezumab	Trimestral	376	3 (<1,0)	5 (1,0)
	Mensual	379	5 (1,0)	7 (2,0)
	Placebo	375	6 (2,0)	8 (2,0)
Erenumab	70 mg	188	6 (3,0)	0
	140 mg	187	2 (1,0)	2 (1,0)
	Placebo	281	7 (2,0)	2 (<1,0)
Eptinezumab	300 mg	114	7 (5,8)	4 (3,3)
	100 mg	118	4 (3,3)	2 (1,6)
	30 mg	117	0	4 (3,3)
	10 mg	123	1 (0,8)	0
	Placebo	116	1 (0,8)	0

EA: evento adverso; ECA: ensayo clínico aleatorizado; N: número de pacientes.

administración subcutánea de estos fármacos, aunque las diferencias frente a placebo no fueron estadísticamente significativas.

Tomando en consideración los resultados obtenidos en materia de eficacia y seguridad, los siguientes esquemas terapéuticos podrían considerarse como alternativas terapéuticas equivalentes en pacientes con MC: erenumab 70 mg, erenumab 140 mg, fremanezumab trimestral, fremanezumab mensual, eptinezumab 300 mg, eptinezumab 100 mg y eptinezumab 30 mg.

Discusión

Los nuevos anticuerpos dirigidos contra la vía del péptido CGRP podrían suponer una opción terapéutica adicional en el tratamiento de pacientes con MC. En ausencia de ECA que comparen los distintos fármacos anti-CGRP entre sí, las CIA y metaanálisis en red surgen como herramientas prometedoras para compensar la falta de evidencia científica y establecer un posicionamiento en cuanto a la eficacia de este grupo de fármacos. En nuestro estudio hemos comprobado que, probablemente, no existan diferencias de eficacia entre erenumab, fremanezumab y eptinezumab. Para ello, hemos aplicado los criterios establecidos por la Guía ATE¹⁵. Consideramos que es posible aceptar un valor Δ del 9,5% como criterio clínico de no inferioridad en ausencia de un consenso establecido en relación con la magnitud de dicho parámetro, tomando en consideración que las consecuencias de un fracaso terapéutico no son irreversibles. En el peor de los casos, un fármaco cuya RAR y cuyo IC 95% se mantengan dentro de este rango conservará al menos la mitad de su efecto terapéutico. Este posicionamiento terapéutico promueve la competencia de precios entre estos fármacos, optimizando la eficiencia gracias a un menor coste de adquisición²¹. La reducción de costes es una estrategia de gran importancia para la sostenibilidad de los sistemas sanitarios.

Nuestro trabajo es más conservador que otros estudios recientemente publicados^{22,24}. Aunque los metaanálisis son herramientas de gran valor en lo relativo a la selección farmacológica, sus resultados sólo deberían tomarse en consideración cuando los estudios analizados incluyan poblaciones o patrones farmacológicos similares. La interpretación de los resultados arrojados por estudios en poblaciones heterogéneas^{22,24} conlleva un alto grado de incertidumbre, que podría tener repercusiones clínicas o farmacoeconómicas significativas. Un error que a menudo cometen los metaanálisis que se han publicado sobre la MC consiste en incluir ECA con distintas definiciones de "migraña" o poblaciones que no demostraron resistencia a tratamientos anteriores. Por otro lado, la selección de estudios con poblaciones con diagnóstico de ME^{10,12} o con criterios diferentes en lo relativo a la duración de un día de migraña, como es el caso del ensayo sobre galcanezumab en pacientes con MC¹⁴, entraña un sesgo considerable. Nuestro trabajo sólo incluye ECA comparables en cuanto a población estudiada, brazos de tratamiento y comparadores utilizados, y variable analizada. El principal inconveniente que presentan las comparaciones entre fármacos anti-CGRP es la falta de datos que permitan realizar comparaciones fiables entre los distintos anticuerpos que actúan sobre la MC.

Una limitación de este estudio radica en que la CIA fue realizada entre tres estudios con diseños diferentes. Mientras que los ECA de erenumab y eptinezumab eran de fase II^{8,13}, los datos de fremanezumab se extrajeron

de un ECA de fase III⁹. Tomando en consideración las características generales de los ECA, los resultados de la fase II suelen ser preliminares y deben tomarse con cautela, en tanto que los ECA de fase III presentan datos más concluyentes. No obstante, la ausencia de estudios de similares características impide desarrollar comparaciones entre ECA de idéntico diseño. Además, el ensayo de eptinezumab estudió pacientes que experimentaron días de migraña tanto de más de 4 horas como de entre 30 minutos y 4 horas, lo que podría constituir un sesgo que afecte a los resultados, ya que parte de la población de ese ensayo podría estar integrada por sujetos con migrañas más leves que los de los otros dos estudios.

La reciente autorización para comercializar fármacos anti-CGRP en la indicación de MC y su posible impacto económico, así como las trascendentes repercusiones socioeconómicas de la patología, exigen la realización de estudios como éste para determinar el posicionamiento terapéutico de las distintas alternativas de tratamiento disponibles.

En definitiva, nuestra CIA no encontró diferencias entre erenumab, fremanezumab y eptinezumab, administrados en distintos esquemas farmacológicos, en cuanto a su potencial de reducir en al menos un 50% los días de migraña sufridos al mes. Tampoco se encontraron diferencias significativas en seguridad entre los tres fármacos. Por lo tanto, teniendo en cuenta la evidencia científica actualmente disponible, los tres fármacos pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en pacientes con MC.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a Emilio Jesús Alegre-Del Rey, del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Puerto Real, por su contribución al borrador final de este manuscrito.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Presentación en Congresos

Un resumen con resultados de un estudio previo a este trabajo ha sido aceptado para el 25° Congreso de la European Association of Hospital Pharmacists (EAHP, Gotemburgo, marzo de 2020), como "Indirect treatment comparison of anti-CGRP antibodies in chronic migraine", GOT20-0194.

Aportación a la literatura científica

Este estudio presenta la primera comparación indirecta ajustada entre fármacos anti-CGRP utilizados en migraña crónica que incluye ensayos comparables en cuanto a población, definición de la enfermedad y variables evaluadas.

Los resultados de este trabajo permitirán determinar si estos fármacos pueden considerarse como alternativas terapéuticas equivalentes para pacientes con esta patología.

Bibliografía

1. Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraine. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jan;146(1):35-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.07.003
2. Stovner IJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):954-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3
3. Ezpeleta D, Rosich PP, Romero JV, Gago Veiga A, Santos Lasaosa S. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas [monografía en Internet]. Edición 3. Madrid: Luzán 5:SEN; 2015 [consultado 23/12/2019]. Disponible en: http://cefaleas.es/es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
4. Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache*. 2012 Jun;52(6):930-45. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x
5. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ajovy, INN-fremanezumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2019 [consultado 25/12/2019]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
6. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Emgality, INN-galcanezumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2018 [consultado 25/12/2019]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aimovig, INN-erenumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2018 [consultado 25/12/2019]. Disponible en: www.ema.europa.eu/contact
8. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun 1;16(6):425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2

9. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, *et al.* Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017 Nov 30;377(22):2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038
10. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, *et al.* Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018 Nov 24;392(10161):2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0
11. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, *et al.* A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med.* 2017 Nov 30;377(22):2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848
12. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, *et al.* Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018 May 15;319(19):1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
13. Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, *et al.* Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia.* 2019 Aug;39(9):1075-85. DOI: 10.1177/0333102419858355
14. Deike HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galca-nezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):E2211-21. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640
15. Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives. *Med Clin (Barc).* 2014 Jul 22;143(2):85-90. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.033
16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00049-8
17. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M CD. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis [monografía en Internet]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [consultado 23/12/2019]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Shagufta_Sultan/publication/264119732_Canadian_Agency_for_Drugs_and_Technologies_in_Health_Indirect_Evidence_Indirect_Treatment_Comparisons_in_Meta-Analysis_Publications_can_be_requested_from_Canadian_Agency_for_Drugs_and_Technologies_in_/links/53ce9c180cf25dc05cf8f944/Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in-Health-Indirect-Evidence-Indirect-Treatment-Comparisons-in-Meta-Analysis-Publications-can-be-requested-from-Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in.pdf
18. Primo J. Calculadoras. CASPe [Internet]. 2015 [consultado 26/12/2019]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>
19. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods.* 2012 Jun;3(2):98-110. DOI: 10.1002/jrsm.1044
20. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557
21. García JG, Díaz MAR. Demostración de equivalencia terapéutica previa al análisis de minimización de costes. *PharmacoEconomics Spanish Res Artic.* 2012 Nov;9(4):109-16. DOI: 10.1007/BF03320880
22. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, *et al.* The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2017 Dec 1;18(1). DOI: 10.1186/s10194-017-0750-1
23. Huang IH, Wu PC, Lin EY, Chen CY, Kang YN. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J m. MDPI AG;* 2019;20(14):3527. DOI: 10.3390/ijms20143527
24. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 Feb 1;9(2). DOI: 10.1002/brb3.1215



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison

Comparación indirecta ajustada de anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica

María del Pilar Briceño-Casado, Manuel David Gil-Sierra, Silvia Fénix-Caballero

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real, Cádiz. Spain.

Author of correspondence

María del Pilar Briceño Casado
Ctra. Nacional IV, km 665
11510 Puerto Real (Cádiz), Spain.

Email:
pilar5_bc@hotmail.com

Received 9 February 2020;
Accepted 8 May 2020.
DOI: 10.7399/fh.11419

How to cite this paper

Briceño-Casado MP, Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S. Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison. *Farm Hosp.* 2020;44(5):212-7.

Abstract

Objective: New monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway have recently been developed for the prevention of migraine. The aim of this study is to compare the efficacy of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway drugs in chronic migraine through an adjusted indirect treatment comparison, and to establish whether they can be considered equivalent therapeutic alternatives in this pathology.

Method: A bibliographic search of randomized clinical trials was performed in PubMed database on December 26, 2019. The inclusion criteria were phase II/III randomized clinical trials of monoclonal antibodies against the calcitonin gene-related peptide pathway with similar population, length of follow-up and treatment comparator. The reduction of at least 50% migraine-days/month was selected as efficacy endpoint. Chronic migraine was defined as ≥ 15 headache days/month, of which ≥ 8 were migraine-days (event duration ≥ 4 hours). Randomized clinical trials with different clinical chronic migraine context and definition of disease were excluded. An indirect treatment comparison was developed using Bucher's method. The equivalent therapeutic alternatives positioning guide was used for the evaluation of potentially equivalent alternatives. Delta value (Δ , maximum difference as clinical criterion of equivalence) was calculated as half of absolute risk reduction obtained in

Resumen

Objetivo: Recientemente se han desarrollado anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina para la prevención de la migraña. El objetivo de este estudio es comparar la eficacia de los fármacos anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina en migraña crónica a través de una comparación indirecta ajustada, y establecer si pueden considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en esta patología.

Método: Se realizó una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos aleatorizados en la base de datos PubMed el 26 de diciembre de 2019. Los criterios de inclusión fueron: ensayos clínicos aleatorizados fase II/III de anticuerpos monoclonales contra la vía del péptido relacionado con el gen de la calcitonina con similar población, duración de seguimiento y comparador. Se seleccionó la reducción de al menos un 50% de días de migraña/mes como variable de eficacia. Se definió migraña crónica como ≥ 15 días de dolor de cabeza/mes, de los cuales ≥ 8 fueron días de migraña (duración del evento ≥ 4 horas). Se excluyeron los ensayos clínicos aleatorizados con diferentes contextos clínicos de migraña crónica y definición de enfermedad. Se desarrolló una comparación indirecta ajustada utilizando el método de Bucher. Para la evaluación de la posible equivalencia terapéutica se siguieron las directrices de la guía de alternativas terapéuticas equivalentes de posicionamiento. El valor delta (Δ , máxima diferencia como criterio clínico de equivalencia) se calculó como la

KEYWORDS

Migraine disorders; Calcitonin gene related peptide; Monoclonal antibodies; Evidence based medicine; Neurology.

PALABRAS CLAVE

Trastornos de migraña; Péptido relacionado con el gen de calcitonina; Anticuerpos monoclonales; Medicina basada en evidencia; Neurología.



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.

a meta-analysis of randomized clinical trials included in indirect treatment comparison.

Results: Thirty randomized clinical trials were found: erenumab ($n = 12$), fremanezumab ($n = 7$), galcanezumab ($n = 10$) and eptinezumab ($n = 1$). Three studies were selected: one of erenumab, one of fremanezumab and another of eptinezumab. The rest were not included in indirect treatment comparison for non-compliance of inclusion criteria. Results of indirect treatment comparison among different regimens of studied drugs showed no statistically significant differences, and the most part of 95% confidence interval was within calculated delta margins ($\Delta = 9.5\%$). No relevant safety differences among the three drugs were found.

Conclusions: Indirect treatment comparison showed no statistically significant differences in reduction of $\geq 50\%$ migraine days/month between erenumab, fremanezumab and eptinezumab. Probable clinical equivalence was found between these drugs in terms of efficacy and safety, therefore they could be considered equivalent therapeutic alternatives in chronic migraine.

Introduction

Migraine is a primary headache that occurs as recurrent episodes of pain, of variable duration and moderate-severe intensity. It is usually manifested as unilateral and pulsatile pain, accompanied by nausea, photophobia and phonophobia. In 30% of patients, it is preceded by transient focal neurological symptoms (visual or sensory) called aura¹. Depending on the frequency of occurrence of episodes, it is classified as episodic migraine (EM, headache less than 15 days per month) and chronic migraine (CM, 15 or more days of headache per month for more than 3 months, of which at least 8 days are migraine days).

This disorder affects approximately 15% of the population, being 2-3 times more frequent in women. In the case of CM, the prevalence is 2.4%. According to the Study of the Global Burden of Diseases 2016², migraine is the sixth most prevalent disease, and its consequences imply a considerable impact both at individual and society level. Therefore, it represents an important health problem that significantly affects the quality of life, and entails both direct costs in health care and indirect costs, derived from the loss of labour productivity³.

Migraine is caused by activation of the brain stem and the trigeminal vascular system. Upon activation, terminations of this system dilate cranial vessels that are sensitive to pain, and release algogenic neuropeptides, principally calcitonin gene-related peptide (CGRP), and vasoactive intestinal peptide, which induce dilation and inflammation. Both vascular phenomena are responsible for migraine pain¹. The symptomatic treatment of migraine is based on the use of nonspecific drugs (nonsteroidal anti-inflammatory drugs and analgesics), specific (tryptans and ergotic derivatives) and adjuvants ones (antiemetics and prokinetics). Regarding preventive treatment, guidelines recommend the use of beta blockers (metoprolol, propranolol), antiepileptics (valproic acid, topiramate), antidepressants (amitriptyline) or calcium antagonists (flunarizine) as a first line⁴. In case of CM, if there is no response to these treatments or whether they are contraindicated, the use of botulinum toxin is recommended⁵.

New monoclonal antibodies against the CGRP pathway (anti-CGRP) have recently been developed for the prevention of EM and CM, either by binding to CGRP ligand (fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) or receptor (erenumab)^{6,7}. There are randomized clinical trials (RCTs) that evaluate these drugs^{8,14}. However, the comparative efficacy among different anti-CGRP antibodies has not been elucidated. The lack of direct comparisons has hindered the selection and positioning of these new therapeutic alternatives in CM. Taking into account the social and economic impact of CM, it is essential to develop studies that provide answers to this lack of information.

The aim of this study was twofold: to develop an adjusted indirect treatment comparison (ITC) among anti-CGRP drugs in CM in terms of efficacy, using a common comparator; and to establish whether they can be considered equivalent therapeutic alternatives (ETA) in this pathology through a previously established methodology¹⁵.

mitad de la reducción absoluta del riesgo obtenida en un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la comparación indirecta ajustada.

Resultados: Se encontraron 30 ensayos clínicos aleatorizados: erenumab ($n = 12$), fremanezumab ($n = 7$), galcanezumab ($n = 10$) y eptinezumab ($n = 1$). Se seleccionaron tres estudios: uno de erenumab, uno de fremanezumab y otro de eptinezumab. El resto no se incluyó en la comparación indirecta ajustada por incumplimiento de los criterios de inclusión. Los resultados de la comparación indirecta ajustada entre las diferentes posologías de los fármacos estudiados no mostraron diferencias estadísticamente significativas, y la mayor parte del intervalo de confianza del 95% se encontró dentro de los márgenes delta calculados ($\Delta = 9,5\%$). No se encontraron diferencias de seguridad relevantes entre los tres medicamentos.

Conclusiones: La comparación indirecta ajustada no mostró diferencias estadísticamente significativas en la reducción de $\geq 50\%$ de días de migraña/mes entre erenumab, fremanezumab y eptinezumab. Se encontró una probable equivalencia clínica entre estos fármacos en términos de eficacia y seguridad, por lo que podrían considerarse alternativas terapéuticas equivalentes en migraña crónica.

Methods

Literature search and inclusion criteria

A bibliographic search of phase II or III RCTs of anti-CGRP drugs in CM was conducted in PubMed database on December 26, 2019. The filters "clinical queries" and "narrow" were applied, and the following descriptive words were used for the search: "erenumab", "fremanezumab", "galcanezumab", "eptinezumab" and "migraine".

RCTs with similar populations, CM definition (headache of any duration or severity in 15 or more days per month, of which at least 8 days are migraine days, for at least 3 months) and same follow-up time were included. The percentage of patients with reduction of at least 50% of migraine days per month was selected as efficacy endpoint. A migraine day was defined as one in which a headache of more than four consecutive hours of duration occurs.

Data analysis

An adjusted ITC among anti-CGRP drugs was developed using Bucher's method and the Canadian Agency for Health Technology Assessment calculator^{6,17}. To analyse relative efficacy, the results were compared with the drug yielding the best numerical result in the reduction of at least 50% of migraine days per month.

The ETA guide¹⁵, which includes guidelines for positioning, was followed to establish the possible therapeutic equivalence of compared anti-CGRP drugs. This guide has already been employed for drug evaluation by the Hospital Pharmacotherapeutics Guide of Andalusia. According to ETA guide, it is necessary to establish a delta value (Δ), defined as maximum difference considered clinically irrelevant between the assessed alternatives. There is an absence of Δ reference values recognized by evaluating agencies, proposed by panels of experts, or used in RCTs of equivalence, not inferiority or sample size calculation for this endpoint. Therefore, Δ value was calculated. For this purpose, an own meta-analysis of the studies was developed, using Primo's calculator¹⁸. The half of the absolute risk reduction (ARR) obtained in the meta-analysis of anti-CGRP drugs vs. placebo was taken as Δ value. Heterogeneity and consistency were analysed using the Q statistic¹⁹. Parameter I^2 was used to determine the proportion of results variability that are due to heterogeneity and not to randomness²⁰. In addition, the results were evaluated graphically to compare if ARR and its corresponding 95% Confidence Interval (95% CI) obtained in the ITC were within $\pm \Delta$ margins.

To assess the potential therapeutic equivalence, safety is also necessary to be considered. To evaluate safety, the differences among adverse events (AEs) of anti-CGRP drugs were analysed.

Results

Literature search

A total of 50 studies were found. From those, 20 were excluded as they were not RCTs. The remaining 30 trials included anti-CGRP drugs

with indication in migraine: 12 RCTs of erenumab, 7 of fremanezumab, 10 of galcanezumab and 1 of eptinezumab. After discarding those RCTs that did not comply all the inclusion criteria, three of them were finally selected to develop the ITC: one of erenumab⁸, one of fremanezumab⁹, and another of eptinezumab¹³. The screening process was presented in figure 1.

The selected erenumab trial was a placebo-controlled phase II study with double-blinding. Patients aged between 18 and 65 years old who presented CM were included (N = 667)⁸. Patients in this CT should have presented a response to previous treatment. They were randomized in a 3:2:2 ratio to receive subcutaneous placebo, erenumab 70 mg every 4 weeks or erenumab 140 mg every 4 weeks, respectively.

The fremanezumab trial was a placebo-controlled phase III study with double-blinding⁹. Patients included (N = 1,130) had the following characteristics: age between 18 and 70 years old, diagnosed of CM and responders to the previous treatment. They were assigned in a 1:1:1 ratio to receive subcutaneous placebo, quarterly fremanezumab (625 mg at baseline and placebo at weeks 4 and 8) or monthly fremanezumab (625 mg at baseline and 225 mg at weeks 4 and 8), respectively.

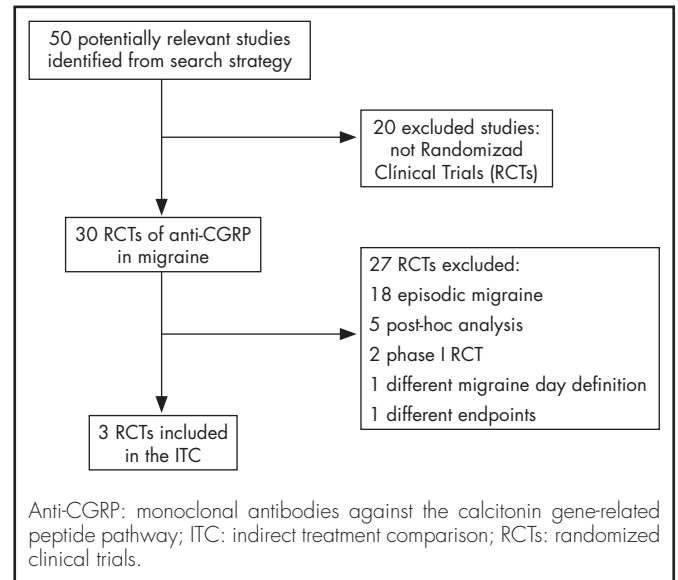
The eptinezumab trial was a placebo-controlled and double-blind phase IIb study¹³. Patients aged 18-55 years and diagnosed of CM were included (N = 616). They were randomized in a 1:1:1:1 ratio to receive a single intravenous infusion of eptinezumab 300 mg, 100 mg, 30 mg, 10 mg or placebo.

The three studies included a population of similar characteristics and defined the concept of CM in the same way: headache of any duration or severity in ≥ 15 days per month of which ≥ 8 days were migraine days. A migraine day was defined as one in which a headache of more than 4 consecutive hours of duration occurs. Eptinezumab trial also considered a migraine day as one with a headache that lasted 30 minutes to 4 hours, and believed by the patient to be a migraine that was relieved by medication. All studies presented placebo as common comparator. In these studies, the reduction of at least 50% migraine days per month was used as an efficacy endpoint, measured from the beginning until week 12.

Data analysis

The three anti-CGRP drugs evaluated, with their different dosage regimens, demonstrated superiority over placebo for the analysed endpoint in

Figure 1. Flow diagram of study selection for the indirect treatment comparison.



their respective RCTs^{8,9,13}. From these results, the ARR (95% IC) of each arm with active drug versus placebo was calculated. Only the ARR of eptinezumab 10 mg compared with placebo was not statistically significant. The efficacy results of RCTs and calculated ARR (95% IC) are shown in table 1. The value obtained in meta-analysis for the combined risk difference was 19% (95% CI 16-22), and the corresponding Δ, 9.5%. I² value was 0, and p of heterogeneity was 0.837.

Posteriorly the adjusted ITC was performed. Eptinezumab 10 mg arm was excluded from the ITC as its result was not statistically significant. Monthly fremanezumab was selected as reference treatment, as it has the best result in its RCT compared with placebo. ITC results are reflected in table 1.

Table 1. Efficacy results of each arm from selected randomized clinical trials for the analysed endpoint, and results of the indirect treatment comparison of the different alternatives vs. monthly fremanezumab based on Bucher's method

RCT	Arms of RCT	N	Reduction ≥ 50% migraine days/month (response rate)	ARR vs placebo (95% CI)	Proportion of patients with reduction ≥ 50% migraine days/month ARR indirect (95% CI)
Fremanezumab	Quarterly	376	38%	20.0% (13.7 to 26.3)	-3.0% (-11.9 to 5.9)
	Monthly	379	41%	23.0% (16.7 to 29.3)	reference
	Placebo	375	18%	-	-
Erenumab	70 mg	188	40%	17.0% (8.5 to 25.6)	-6.0% (-16.6 to 4.6)
	140 mg	187	41%	18.0% (9.4 to 26.6)	-5.0% (-15.7 to 5.7)
	Placebo	281	23%	-	-
Eptinezumab	300 mg	114	57%	16.5% (3.8 to 29.2)	-6.5% (-20.7 to 7.7)
	100 mg	118	55%	14.6% (1.9 to 27.3)	-8.4% (-22.5 to 5.7)
	30 mg	117	56%	15.1% (2.4 to 27.8)	-7.9% (-22.1 to 6.3)
	10 mg	123	44%	3.4% (-9.1 to 15.9)	-
	Placebo	116	41%	-	-

ARR: absolute risk reduction; CI: confidence interval; N: number of patients; RCT: randomized clinical trials.

Figure 2. Graphic results of the indirect treatment comparison: proportion of patients with reduction of $\geq 50\%$ migraine days/month absolute risk reduction (95% CI) of different alternatives vs. monthly fremanezumab.

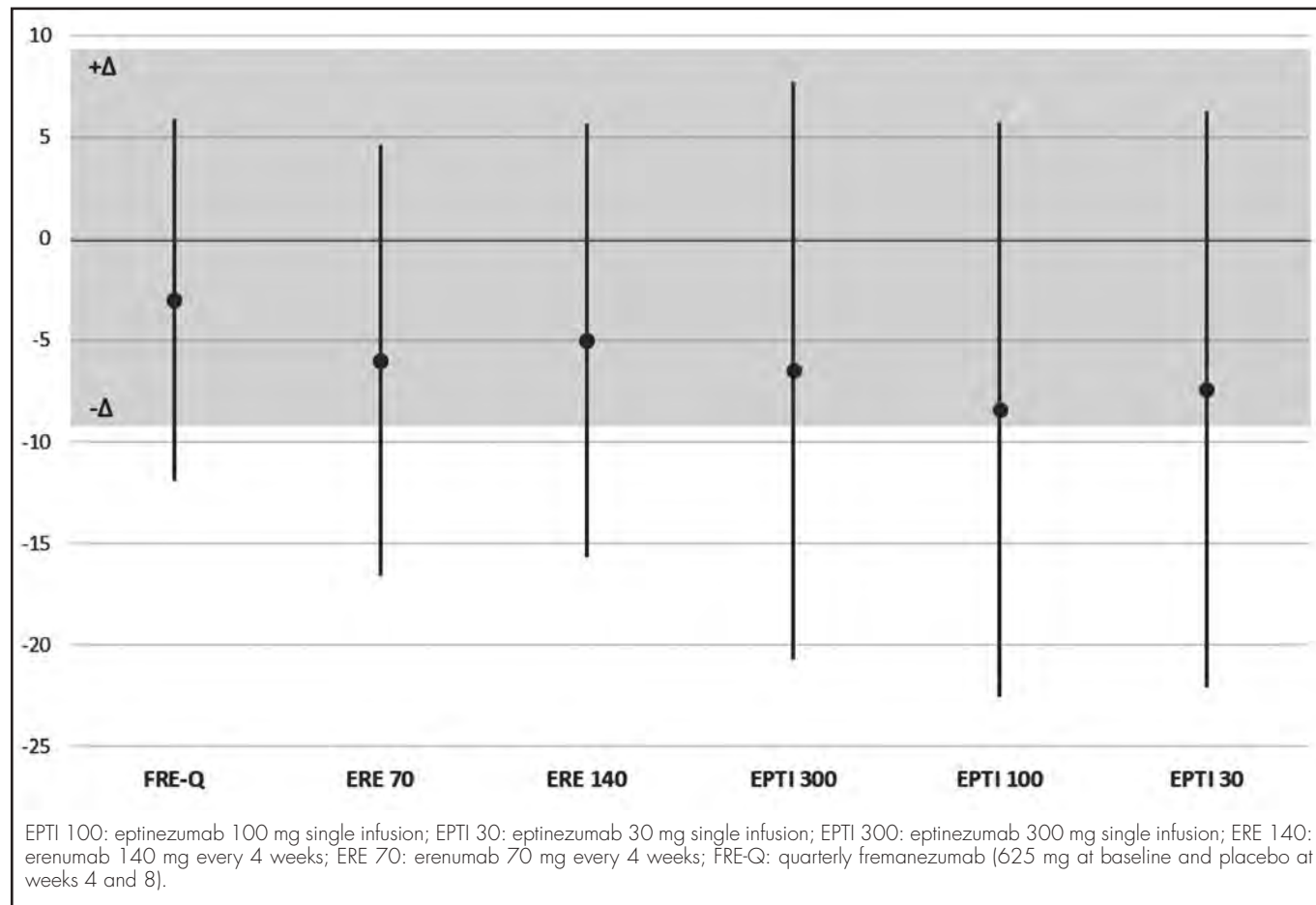


Figure 2 represents graphically the result of adjusted ITC. No statistically significant or clinically relevant differences were found between the different regimens. Moreover, most of the 95% CI is within $\pm \Delta$ margins. According to the ETA guide¹⁵, the efficacy endpoint analysed is considered as reversible because therapeutic failure does not imply serious or irreversible damage to the patients.

To evaluate safety, it was not possible to develop an ITC, due to discrepancies in the data proportioned in RCTs. The percentage of any adverse events (AEs) obtained in placebo arm were different for the three drugs: 47% in erenumab RCT, 64% in fremanezumab RCT and 56% in eptinezumab one. This fact means that the endpoint could have been measured in a different way in each RCT. Otherwise placebo results for serious AEs and AEs leading to discontinuation were similar, therefore the main differences among these two endpoints were analysed. The safety results of RTCs are shown in table 2.

All drug regimens presented a reduced proportion of serious AEs or AEs leading to discontinuation, with no significative differences from placebo. No relevant differences among the three drugs were found for these safety endpoints.

In all the analysed RCTs, the most frequent AEs were upper respiratory tract infection, nausea and nasopharyngitis, without significative differences with placebo. Injection-site pain was only recordered in erenumab and fremanezumab RCTs, due to their subcutaneous administration, but the differences were not statistically significant from placebo.

According to the obtained results in efficacy and safety, the following regimens could be considered as ETA in CM: erenumab 70 mg, erenumab 140 mg, quarterly fremanezumab, monthly fremanezumab, eptinezumab 300 mg, eptinezumab 100 mg and eptinezumab 30 mg.

Table 2. Safety results of each arm from selected randomized clinical trials for the analysed endpoints

RCT	Arms of RCT	N	Serious AEs n (%)	AEs leading to discontinuation n (%)
Fremanezumab	Quarterly	376	3 (< 1.0)	5 (1.0)
	Monthly	379	5 (1.0)	7 (2.0)
	Placebo	375	6 (2.0)	8 (2.0)
Erenumab	70 mg	188	6 (3.0)	0
	140 mg	187	2 (1.0)	2 (1.0)
	Placebo	281	7 (2.0)	2 (< 1.0)
Eptinezumab	300 mg	114	7 (5.8)	4 (3.3)
	100 mg	118	4 (3.3)	2 (1.6)
	30 mg	117	0	4 (3.3)
	10 mg	123	1 (0.8)	0
	Placebo	116	1 (0.8)	0

AEs: adverse events; N: number of patients; RCT: randomized clinical trials.

Discussion

The emergence of antibodies directed against the CGRP pathway could mean an additional therapeutic option in the treatment of CM. In the absence of RCTs comparing the different anti-CGRP drugs with each other, ITC and network meta-analyses are presented as interesting tools to solve this lack of clinical evidence, and to establish a position respect to the effectiveness of these drugs. In our study we can see how three of these therapeutic alternatives, erenumab, fremanezumab, and eptinezumab, probably do not show efficacy differences between them. For this, we apply the criteria established in the ETA guide¹⁵. We consider that a Δ value of 9.5% is acceptable as a clinical criterion of non-inferiority in the absence of an established consensus regarding the magnitude of Δ value, and taking into account that the consequences of therapeutic failure are not irreversible. In the worst case, a drug whose ARR and 95% CI remain within this range will retain at least half of the treatment effect. This therapeutic positioning promotes price competition between the three drugs, improving efficiency through lower acquisition prices²¹. Cost minimization is a strategy of great importance for the sustainability of health systems.

Our work is more conservative than other recently published studies^{22,24}. Although meta-analyses are a highly valuable tool in drugs selection, their results should only be considered when studies with similar populations or drug patterns are included. The interpretation of results from studies that include heterogeneous populations^{22,24} inherently involves a high degree of uncertainty that could have significant clinical or pharmacoeconomic implications. A frequent mistake of CM meta-analyses published to date is the inclusion of RCTs with different definitions of migraine, or refractory populations and non-refractory to previous treatment lines. The selection of studies with a population diagnosed of EM^{10,12} or with different consideration of a migraine day duration, as galcanezumab trial in CM does¹⁴, entails a considerable bias. Our work only compares those RCTs that could be comparable according to populations included, intervention arm, comparator and assessed endpoint. The main limitation of comparisons between anti-CGRP drugs is the lack of data that allow reliable comparisons to be established between all antibodies acting on CM.

A limitation of our study is that ITC was performed among three studies of different design. While the results of erenumab and eptinezumab belong to a phase II RCT^{8,13}, the fremanezumab data were extracted from a phase III RCT⁹. Taking into account the characteristics of RCTs, phase II results are usually immature and should be considered with caution, and phase III RCTs

present more conclusive data. However, the lack of similar studies makes it impossible to develop any other comparison among RCTs of identical design. Moreover, the eptinezumab trial included patients with migraine days duration of both more than 4 hours and between 30 minutes and 4 hours. This fact could entail a bias that affects the results, since this trial could be including a part of the population with more attenuated migraine characteristics than in the other two studies.

The recent marketing authorisation of anti-CGRP drugs against CM and its possible economic impact, as well as the important socio-economic repercussions of the pathology, make it necessary to perform studies such as this one for the therapeutic positioning of available therapeutic alternatives.

In conclusion, our ITC showed no differences in the reduction of at least 50% of monthly migraine days between erenumab, fremanezumab and eptinezumab in different pharmacological regimens, and no significative differences in safety were found among the three drugs. Thus, with the currently available scientific evidence, these drugs could be considered ETA in CM.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors wish to thank Emilio Jesús Alegre del Rey, from the Pharmacy Department of the Puerto Real University Hospital, for his assistance in preparing the final draft of this manuscript.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This is the first adjusted indirect comparison among anti-CGRP drugs in chronic migraine that includes those trials that could be comparable according to populations, disease definition and assessed endpoints.

The results of our work allow to establish whether these drugs could be considered as equivalent therapeutic alternatives in this pathology.

Bibliography

- Riesco N, García-Cabo C, Pascual J. Migraine. *Med Clin (Barc)*. 2016 Jan;146(1):35-9. DOI: 10.1016/j.medcli.2015.07.003
- Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):954-76. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3
- Ezpeleta D, Rosich PP, Romero JV, Gago Veiga A, Santos lasaosa S. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2015. 3. Guía oficial de práctica clínica en cefaleas [Internet monograph]. Edición 3. Madrid: luzán 5:SEN; 2015 [accessed 12/23/2019]. Available at: http://cefaleas.sen.es/pdf/GUIA_NEURO_2015.pdf
- Loder E, Burch R, Rizzoli P. The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines. *Headache*. 2012 Jun;52(6):930-45. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2012.02185.x
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ajovy, INN-fremanezumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2019 [accessed 12/25/2019]. Available at: www.ema.europa.eu/contact
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Emgality, INN-galcanezumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2018 [accessed 12/25/2019]. Available at: www.ema.europa.eu/contact
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aimovig, INN-erenumab. European Medicines Agency. Assessment report [Internet]. 2018 [accessed 12/25/2019]. Available at: www.ema.europa.eu/contact
- Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Jun 1;16(6):425-34. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2
- Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1709038
- Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018 Nov 24;392(10161):2280-7. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0
- Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2123-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1705848
- Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine a randomized clinical trial. *JAMA*. 2018 May 15;319(19):1999-2008. DOI: 10.1001/jama.2018.4853
- Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, Goadsby PJ, Biondi D, Hirman J, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. *Cephalalgia*. 2019 Aug;39(9):1075-85. DOI: 10.1177/0333102419858355
- Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology*. 2018;91(24):E2211-21. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006640
- Alegre Del Rey EJ, Fénix Caballero S, Castaño Lara R, Sierra García F. Assessment and positioning of drugs as equivalent therapeutic alternatives. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jul 22;143(2):85-90. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.033

16. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):683-91. DOI: 10.1016/s0895-4356(97)00049-8
17. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M CD. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis [Internet monograph]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [accessed 12/ 23/2019]. Available at: https://www.researchgate.net/profile/Shagufta_Sultan/publication/264119732_Canadian_Agency_for_Drugs_and_Technologies_in_Health_Indirect_Evidence_Indirect_Treatment_Comparisons_in_Meta-Analysis_Publications_can_be_requested_from_Canadian_Agency_for_Drugs_and_Technologies_in_/links/53ce9c180cf25dc05cf8f944/Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in-Health-Indirect-Evidence-Indirect-Treatment-Comparisons-in-Meta-Analysis-Publications-can-be-requested-from-Canadian-Agency-for-Drugs-and-Technologies-in.pdf
18. Primo J. Calculadoras. CASPe [Internet]. 2015 [accessed 12/26/2019]. Available at: <http://www.redcaspe.org/herramientas/calculadoras>
19. Higgins JPT, Jackson D, Barrett JK, Lu G, Ades AE, White IR. Consistency and inconsistency in network meta-analysis: concepts and models for multi-arm studies. *Res Synth Methods.* 2012 Jun;3(2):98-110. DOI: 10.1002/jrsm.1044
20. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60. DOI: 10.1136/bmj.327.7414.557
21. García JG, Díaz MAR. Demostración de equivalencia terapéutica previa al análisis de minimización de costes. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic.* 2012 Nov;9(4):109-16. DOI: 10.1007/BF03320880
22. Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, *et al.* The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain.* 2017 Dec 1;18(1). DOI: 10.1186/s10194-017-0750-1
23. Huang IH, Wu PC, Lin EY, Chen CY, Kang YN. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J m. MDPI AG;* 2019;20(14):3527. DOI: 10.3390/ijms20143527
24. Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. *Brain Behav.* 2019 Feb 1;9(2). DOI: 10.1002/brb3.1215



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo

Use of ustekinumab after other biological therapies in moderate-severe psoriasis: Real long-term data

Manuel David Gil-Sierra¹, Esmeralda Ríos-Sánchez²,
María del Pilar Briceño-Casado²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España.

Autor para correspondencia

Manuel David Gil-Sierra
Carretera Nacional IV, Km 665
11510 Puerto Real (Cádiz), España.

Correo electrónico:
mangilsie@yahoo.com

Recibido el 9 de febrero de 2020;
aceptado el 14 de abril de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11420

Cómo citar este trabajo

Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E, Briceño-Casado MP. Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo. *Farm Hosp.* 2020;44(5):218-21.

Resumen

Objetivo: Ustekinumab se usa en psoriasis en placas moderada-grave con respuesta inadecuada a fármacos antifactor de necrosis tumoral α . Recientes estudios sostienen la escasez de resultados en vida real a largo plazo. El objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de larga duración de ustekinumab en psoriasis en placas moderada-severa refractaria a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α .

Método: Estudio descriptivo retrospectivo entre enero de 2010 y marzo de 2019. Se incluyeron pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tratados previamente con al menos dos agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral α . Las variables de efectividad fueron respuestas *Psoriasis Area and Severity Index* 90 y 75 a las 24, 48, 72 y 96 semanas. La seguridad fue valorada mediante reacciones adversas y suspensiones de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes. El 61% fueron varones. Ustekinumab fue usado tras dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α en el 88,9% de los pacientes. Los agentes biológicos previos más frecuentes fueron infliximab (94,4%) y etanercept (91,7%). Se observó que, al menos, el 66,7% de los pacientes alcanzaron *Psoriasis Area and Severity Index* 90 en las semanas 24, 48, 72 y 96. Se registraron reacciones adversas asociadas a ustekinumab en 6 pacientes. No hubo suspensiones.

Conclusiones: Ustekinumab ha demostrado ser efectivo y seguro a largo plazo según resultados de vida real en psoriasis en placas moderada-severa tras respuesta inadecuada a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α .

Abstract

Objective: Ustekinumab is used in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to anti-tumour necrosis factor α drugs. Recent studies support the need to assess real long-term data. The aim of this study was to evaluate the real long-term effectiveness and safety of ustekinumab in moderate-severe plaque psoriasis refractory to 2 anti-tumour necrosis factor α drugs.

Method: Retrospective descriptive study from January 2010 to March 2019. The study included patients with moderate-severe plaque psoriasis previously treated with at least 2 anti-tumour necrosis factor α biologic drugs. The effectiveness endpoints were *Psoriasis Area and Severity Index* 90 and 75 response rates at weeks 24, 48, 72, and 96. Safety was assessed using adverse effects and treatment withdrawal.

Results: A total of 36 patients were included (men, 61%). Ustekinumab was used after treatment with 2 anti-tumour necrosis factor α drugs in 88.9% of patients. The biologic drugs most frequently administered prior to ustekinumab were infliximab (94.4%) and etanercept (91.7%). It was observed that at least 66.7% of patients reached *Psoriasis Area and Severity Index* 90 at weeks 24, 48, 72, and 96. Adverse effects were recorded in 6 patients. There were no treatment withdrawals.

Conclusions: Ustekinumab showed real long-term effectiveness and safety in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to 2 previous anti-tumour necrosis factor α drugs.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab; Tratamiento de la psoriasis; Estudio retrospectivo; Resultados; Estudio en mundo real; Cambio de medicamentos; Largo plazo.

KEYWORDS

Ustekinumab; Psoriasis treatment; Retrospective study; Clinical outcome; Real-world study; Drug switching; Long-term care.



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

Introducción

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de carácter autoinmunitario de la piel que afecta al 1,5-3% de la población europea¹. El tipo más frecuente de esta patología, denominada psoriasis en placas, se clasifica en leve, moderada o grave según la extensión y localización de las lesiones. La psoriasis moderada o grave puede afectar hasta al 30% de los casos², llegando a tener un enorme impacto sobre las capacidades físicas, intelectuales, sociales y emocionales de los pacientes. Asimismo, la psoriasis grave ha sido asociada con comorbilidades e incluso con otras enfermedades autoinmunes, como la enfermedad de Crohn y la artritis psoriásica³.

Los agentes biológicos suelen usarse en psoriasis refractaria a otros tratamientos sistémicos, como ciclosporina, metotrexato o psoralenos más radiación ultravioleta A. Existe un amplio arsenal terapéutico de estos fármacos, entre los que pueden citarse al etanercept, infliximab o adalimumab. Ustekinumab es un fármaco biológico que actúa sobre las interleucinas 12 y 23, involucradas en procesos inflamatorios⁴. Este anticuerpo monoclonal recibió autorización positiva de la European Medicines Agency en 2009 para psoriasis en placas moderada-grave, y ha sido ampliamente utilizado como tratamiento de rescate tras refractariedad a agentes biológicos que actúan contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- α). Posteriormente, se han comercializado otros fármacos biológicos en esta indicación^{5,7}.

A la amplia variedad de agentes biológicos que pueden usarse en psoriasis en placas moderada-grave hay que sumar la falta de evidencia científica de resultados de estos fármacos a largo plazo. A pesar del tiempo transcurrido desde la irrupción de estos fármacos en el arsenal terapéutico, no se han desarrollado muchos ensayos clínicos (EC) sobre la eficacia de los agentes biológicos a largo plazo, tal y como señalan algunas revisiones y *network meta-analysis*^{8,9}. Asimismo, estos estudios sostienen la necesidad de medir los resultados en salud en vida real a largo plazo, considerando las posibles diferencias que puedan existir entre los datos obtenidos en los EC y los que se alcanzan en práctica clínica habitual.

Por último, no hay que olvidar los importantes costes directos e indirectos asociados a los agentes biológicos. Por ello, no es difícil encontrar decisiones en aras de la eficiencia que favorezca la sostenibilidad de los sistemas sanitarios públicos^{5,6}. Considerando todo lo anterior, parece razonable afirmar que el abordaje actual del tratamiento de psoriasis en placas moderada-grave no es sencillo. La realización de estudios de larga duración podría aportar información que esclarezca algunas de las incertidumbres actuales sobre los agentes biológicos.

El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad y seguridad de larga duración de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa tras refractariedad a dos agentes biológicos anti-TNF- α .

Métodos

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo retrospectivo desde enero de 2010 a marzo de 2019.

Población del estudio

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de psoriasis en placas moderada-grave que habían sido tratados previamente con dos o más agentes biológicos anti-TNF- α y que se encontraban en tratamiento con ustekinumab. Se usaron diferentes dosis de ustekinumab según el peso de los pacientes, de acuerdo con lo descrito en ficha técnica¹⁰: ustekinumab 45 mg en la semana 0 y 4, seguido de 45 mg cada 12 semanas para pacientes con peso igual o menor de 100 kg; y ustekinumab 90 mg con la misma pauta en pacientes con peso mayor de 100 kg.

Extracción de los datos

Se utilizaron la historia clínica digital y el módulo de dispensación de pacientes externos de la aplicación Dominion Farmatools® para recoger los datos de los pacientes. Se registraron características poblacionales basales (edad, sexo, diagnósticos), datos sobre los tratamientos utilizados (terapias previas, uso de metotrexato, pauta de ustekinumab, duración del tratamiento) y la escala *Psoriasis Area and Severity Index* (PASI) basal.

Variables seleccionadas y análisis

Se utilizó el PASI para medir la actividad e intensidad de la psoriasis¹¹. Las variables de efectividad seleccionadas fueron las respuestas PASI 90 y PASI 75 a las 24, 48, 72 y 96 semanas. La respuesta PASI 90 fue definida como una reducción igual o superior al 90% del PASI con respecto al valor del estado basal. La respuesta PASI 75 se definió como la disminución igual o superior al 75% del PASI con respecto al valor basal. La seguridad de ustekinumab fue valorada mediante el registro de reacciones adversas (RA) y suspensiones de tratamiento asociados a RA recogidas en la historia clínica digital. En aquellos pacientes en los que se suspendió el tratamiento por falta de efectividad en una determinada semana, se asumió que no alcanzaron PASI 90 ni PASI 75 en las siguientes. Los pacientes en los que el seguimiento fue insuficiente en alguna de las medidas de efectividad fueron definidos como no valorables. Aquellos pacientes que por RA o cualquier otro estadio fisiopatológico no presentaran datos de efectividad también se definieron como no valorables.

Resultados

Se incluyeron un total de 36 pacientes. Más de la mitad de ellos eran varones (61,1%). Ustekinumab fue usado como tercer agente biológico, tras dos fármacos anti-TNF, en la mayoría de los casos (88,9%). Sin embargo, también se incluyeron pacientes en los que ustekinumab fue usado como cuarto agente biológico (11,1%). Los dos agentes biológicos más frecuentemente utilizados antes de ustekinumab fueron infliximab (34 pacientes, 94,4%) y etanercept (33 pacientes, 91,7%). Casi el 95% de los pacientes recibieron la pauta de ustekinumab 45 mg. El valor basal de PASI de más del 80% de los pacientes fue igual o superior a 12. Las características basales y tratamientos previos están recogidos en la tabla 1.

La tabla 2 proporciona los datos de efectividad de ustekinumab. Se observó que al menos el 66,7% de los pacientes alcanzaron PASI 90 en las semanas 24, 48, 72 y 96. Asimismo, entre el 19,4% y el 16% de los pacientes presentaron una respuesta PASI 75 en las semanas descritas. El porcentaje de pacientes no valorables fue creciente con el paso de las semanas, llegando a alcanzar el 30,5% de pacientes totales del estudio en la semana 96. Una paciente fue no valorable por retirada temporal de ustekinumab debido a embarazo en las semanas 72 y 96, mientras que el

Tabla 1. Datos de características basales y tratamientos usados

Características basales	
Número de pacientes	36
Edad (media de años, rango)	47 (24-78)
Sexo (n.º pacientes, %):	
Varón	22 (61,1%)
Mujer	14 (38,9%)
Tratamientos	
N.º tratamientos previos (n.º pacientes, %):	
2	32 (88,9%)
3	4 (11,1%)
Tratamientos previos (n.º pacientes, %):	
Etanercept + adalimumab	28 (77,7%)
Infliximab + etanercept + adalimumab	4 (11,1%)
Infliximab + adalimumab	2 (5,6%)
Infliximab + etanercept	2 (5,6%)
Efalizumab + infliximab	1 (2,8%)
Duración del tratamiento con ustekinumab (media de meses, rango):	30,7 (6-85)
Pauta de ustekinumab (n.º pacientes, %):	
Ustekinumab 45 mg (peso < 100 kg)	34 (94,4%)
Ustekinumab 90 mg (peso \geq 100 kg)	2 (5,6%)
Psoriasis Area and Severity Index basal (n.º pacientes, %):	
\geq 12	29 (80,5%)
6	2 (5,6%)
4	2 (5,6%)
2	3 (8,3%)

Tabla 2. Datos de efectividad de ustekinumab

	Semana 24	Semana 48	Semana 72	Semana 96
PASI 90 (n.º pacientes, % pacientes valorables)	24 (66,7%)	21 (67,7%)	18 (66,7%)	18 (72,0%)
PASI 75 (n.º pacientes, % pacientes valorables)	7 (19,4%)	6 (19,4%)	5 (18,5%)	4 (16,0%)
PASI < 75 (n.º pacientes, % pacientes valorables)	5 (13,8%)	4 (12,9%)	4 (14,8%)	3 (8,3%)
No valorables (n.º pacientes, % del total de pacientes)	–	5 (13,9%)	9 (25,0%)	11 (30,5%)

PASI: Psoriasis Area and Severity Index.

resto de los pacientes no valorables presentaron seguimiento menor a las correspondientes medidas de efectividad.

En lo referente a seguridad, se registraron RA asociadas a ustekinumab en seis pacientes, todas ellas relacionadas con alteración de valores analíticos. La distribución de las mismas fue: cuatro aumentos de glucemia sanguínea, dos incrementos de creatinina plasmática, un aumento de enzimas transaminasas, un incremento de urea plasmática, un aumento de ácido úrico y un deterioro renal. No se produjeron suspensiones de tratamiento relacionadas con el uso de ustekinumab.

Discusión

En este estudio se ha observado una considerable efectividad a largo plazo de ustekinumab en psoriasis en placas moderada-grave, como tercer o incluso cuarto agente biológico tras dos anti-TNF- α . Tal y como indican algunas revisiones y *network meta-analysis*^{8,9}, son necesarias investigaciones como la presente para corroborar los resultados obtenidos en los EC^{7,12}. En comparación con estos estudios, en nuestro trabajo se refleja un mayor porcentaje de pacientes tratados con ustekinumab que alcanzaron PASI 90 a corto plazo, manteniéndose durante largos periodos de tiempo. Por otra parte, apenas existen EC que aporten datos a largo plazo, mientras que en este estudio se ha observado una efectividad mantenida de ustekinumab hasta la semana 96. Teniendo esto en cuenta, y considerando la dificultad de evaluar a pacientes que han recibido tantas líneas de tratamiento con un prolongado seguimiento, hay que resaltar la importancia de los resultados en salud de larga duración obtenidos, aunque se hayan registrado algunas pérdidas de seguimiento.

Por otra parte, la tolerancia de ustekinumab ha sido aceptable, ya que se registraron pocos efectos adversos sin suspensiones de tratamiento asociadas. Esto concuerda con informes que señalan una adecuada seguridad de ustekinumab¹³. No obstante, no hay que olvidar que el diseño de nuestro estudio, un análisis descriptivo retrospectivo, muestra limitaciones como la pérdida de información no registrada en la historia clínica digital. Esto puede observarse en la ausencia de ciertas RA como las infecciones, frecuentes tanto en ficha técnica como en EC de ustekinumab, donde se indica que puede afectar al 20% de los pacientes^{7,10,12}. Por tanto, son necesarios más trabajos de este tipo para respaldar la información de seguridad que hemos obtenido.

Las principales limitaciones de esta investigación son el tamaño muestral y el diseño del estudio. La falta de un brazo control y aleatorización hacen que la inferencia de causalidad sea difícilmente contrastable en los estudios descriptivos retrospectivos. Por ello, sus resultados deben ser interpretados con cautela y de forma complementaria —que no sustitutiva— a los observados en los EC.

Existe evidencia científica que respalda la discontinuación del tratamiento con ustekinumab en aquellos pacientes en los que se alcanza una respuesta adecuada¹⁴. Si bien es cierto que un importante porcentaje de pacientes con psoriasis moderada-grave a los que se les ha retirado el agente biológico necesitan tratamiento de rescate en los primeros

12 meses¹⁵, también se han publicado estudios que garantizan una buena eficacia de nuevos fármacos biológicos en líneas posteriores al uso de ustekinumab¹⁶. Por todo ello, parece razonable pensar que el uso de ustekinumab tras dos anti-TNF- α constituye una estrategia que aporta una importante respuesta a los pacientes, con un perfil de seguridad aceptable, que parece que podría permitir discontinuaciones del tratamiento en determinados pacientes, reserva nuevos agentes biológicos para líneas posteriores y favorece la eficiencia. Los costes asociados a ustekinumab podrían ser incluso menores en un futuro, ya no sólo por la posibilidad de discontinuar el tratamiento o generar competencia de precios con nuevas moléculas, sino por el vencimiento de su patente.

A pesar de la dilatada experiencia sobre el uso de agentes biológicos en psoriasis, actualmente existen importantes lagunas de conocimiento. En primer lugar, sería recomendable que se realizaran más estudios de larga duración de otros agentes biológicos en psoriasis en placa moderada-grave refractaria para comparar las retenciones de las diferentes alternativas terapéuticas, tal y como se ha llevado a cabo en González-Fernández *et al.*¹⁷. Asimismo, otros estudios señalan la falta de ensayos *head-to-head*, datos sobre seguridad y variables relacionadas con el paciente¹⁸. Como conclusión podemos afirmar que el uso de ustekinumab en pacientes con psoriasis en placas moderada-severa tras refractariedad a dos agentes biológicos anti-TNF- α ha demostrado ser efectivo y seguro a largo plazo según resultados de vida real.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Manuel David Gil Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica. El resto de los autores no tienen conflicto de interés.

Presentación en Congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Use of ustekinumab in refractory patients of psoriasis" en European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) 24th Annual Congress. Barcelona: 27-29 de marzo 2019.

Aportación a la literatura científica

Este estudio aporta al conocimiento ya existente datos en vida real a largo plazo de ustekinumab en psoriasis moderada-grave.

En cuanto a las implicaciones de los resultados obtenidos para la práctica, investigación, las políticas sanitarias o la farmacia hospitalaria en general, representa una contribución al conocimiento de datos sobre ustekinumab en condiciones de práctica clínica habitual.

Bibliografía

- Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(4):314-20. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin*. 1996;14(3):485-96. DOI:10.1016/s0733-8635(05)70376-4
- Michalek IM, Loring B, John SM; World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=54912784D28C9F36ECCD45471AC5775B?sequence=1
- Agencia Europea del Medicamento. Stelara [Internet]. 2018 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis

- en placas. 2019 [consultado 29/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guselkumab-Tremfya-psoriasis.pdf>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. 2018 [consultado 29/01/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf>
 7. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, *et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (ULiMMa-1 and ULiMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10148):650-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
 8. Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZN, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, *et al.* Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(8):1646-54. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.009
 9. Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017;176(3):594-603. DOI: 10.1111/bjd.14814
 10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. 2019 [consultado 19/12/2019]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
 11. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res*. 2011;303(1):1-10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1
 12. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, *et al.* Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1551-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1607017
 13. Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2016 [consultado 18/12/2019]. Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>
 14. Blauvelt A, Ferris LK, Yamauchi PS, Qureshi A, Leonardi CL, Farahi K, *et al.* Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIIb, randomized, double-blinded, active-controlled, multicentre study (PSTELLAR). *Br J Dermatol*. 2017;177(6):1552-61. DOI: 10.1111/bjd.15722
 15. Huang YW, Tsai TF. Remission duration and long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis treated by biologics or tofacitinib in controlled clinical trials: a 15-year single-center experience. *Dermatol Ther*. 2019;9(3):553-69. DOI: 10.1007/s13555-019-0310-5
 16. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2019;82(2):352-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.095
 17. González-Fernández MÁ, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Fam Hosp*. 2019;43(1):24-30. DOI: 10.7399/fh.11080
 18. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2015;135(11):2641-8. DOI: 10.1038/jid.2015.206



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Use of ustekinumab after other biological therapies in moderate-severe psoriasis: Real long-term data

Uso de ustekinumab tras otras terapias biológicas en psoriasis moderada-grave: Resultados en salud en vida real a largo plazo

Manuel David Gil-Sierra¹, Esmeralda Ríos-Sánchez²,
María del Pilar Briceño-Casado²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote. Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. Spain.

Author of correspondence

Manuel David Gil-Sierra
Carretera Nacional IV, Km 665
11510 Puerto Real (Cádiz), Spain.

Email:
mangilsie@yahoo.com

Received 9 February 2020;

Accepted 14 April 2020.

DOI: 10.7399/fh.11420

How to cite this paper

Gil-Sierra MD, Ríos-Sánchez E, Briceño-Casado MP. Use of ustekinumab after other biological therapies in moderate-severe psoriasis: Real long-term data. Farm Hosp. 2020;44(5):218-21.

Abstract

Objective: Ustekinumab is used in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to anti-tumour necrosis factor α drugs. Recent studies support the need to assess real long-term data. The aim of this study was to evaluate the real long-term effectiveness and safety of ustekinumab in moderate-severe plaque psoriasis refractory to 2 anti-tumour necrosis factor α drugs.

Method: Retrospective descriptive study from January 2010 to March 2019. The study included patients with moderate-severe plaque psoriasis previously treated with at least 2 anti-tumour necrosis factor α biologic drugs. The effectiveness endpoints were Psoriasis Area and Severity Index 90 and 75 response rates at weeks 24, 48, 72, and 96. Safety was assessed using adverse effects and treatment withdrawal.

Results: A total of 36 patients were included (men, 61%). Ustekinumab was used after treatment with 2 anti-tumour necrosis factor α drugs in 88.9% of patients. The biologic drugs most frequently administered prior to ustekinumab were infliximab (94.4%) and etanercept (91.7%). It was observed that at least 66.7% of patients reached Psoriasis Area and Severity Index 90 at weeks 24, 48, 72, and 96. Adverse effects were recorded in 6 patients. There were no treatment withdrawals.

Conclusions: Ustekinumab showed real long-term effectiveness and safety in moderate-severe plaque psoriasis with inadequate response to 2 previous anti-tumour necrosis factor α drugs.

Resumen

Objetivo: Ustekinumab se usa en psoriasis en placas moderada-grave con respuesta inadecuada a fármacos antifactor de necrosis tumoral α . Recientes estudios sostienen la escasez de resultados en vida real a largo plazo. El objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de larga duración de ustekinumab en psoriasis en placas moderada-severa refractoria a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α .

Método: Estudio descriptivo retrospectivo entre enero de 2010 y marzo de 2019. Se incluyeron pacientes con psoriasis en placas moderada-grave tratados previamente con al menos dos agentes biológicos antifactor de necrosis tumoral α . Las variables de efectividad fueron respuestas *Psoriasis Area and Severity Index* 90 y 75 a las 24, 48, 72 y 96 semanas. La seguridad fue valorada mediante reacciones adversas y suspensiones de tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 36 pacientes. El 61% fueron varones. Ustekinumab fue usado tras dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α en el 88,9% de los pacientes. Los agentes biológicos previos más frecuentes fueron infliximab (94,4%) y etanercept (91,7%). Se observó que, al menos, el 66,7% de los pacientes alcanzaron *Psoriasis Area and Severity Index* 90 en las semanas 24, 48, 72 y 96. Se registraron reacciones adversas asociadas a ustekinumab en 6 pacientes. No hubo suspensiones.

Conclusiones: Ustekinumab ha demostrado ser efectivo y seguro a largo plazo según resultados de vida real en psoriasis en placas moderada-severa tras respuesta inadecuada a dos fármacos antifactor de necrosis tumoral α .

KEYWORDS

Ustekinumab; Psoriasis treatment; Retrospective study; Clinical outcome; Real-world study; Drug switching; Long-term care.

PALABRAS CLAVE

Ustekinumab; Tratamiento de la psoriasis; Estudio retrospectivo; Resultados; Estudio en mundo real; Cambio de medicamentos; Largo plazo.



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

Psoriasis is a chronic inflammatory autoimmune skin disease that affects 1.5% to 3% of the European population¹. The most common type is plaque psoriasis. It is classified as mild, moderate, or severe depending on the extent and location of the lesions. It is moderate or severe in up to 30% of patients with this disease² and has an enormous impact on the physical, intellectual, social, and emotional wellbeing of patients. Severe psoriasis has also been associated with comorbidities and even with other autoimmune diseases, such as Crohn's disease and psoriatic arthritis³.

Biologic drugs are often used in psoriasis refractory to other systemic treatments, such as cyclosporine, methotrexate, or psoralen plus ultraviolet A radiation. There is a broad therapeutic armamentarium of these drugs, such as etanercept, infliximab, and adalimumab. Ustekinumab is a biologic drug that acts on interleukins 12 and 23, which are involved in inflammatory processes⁴. This monoclonal antibody was authorised by the European Medicines Agency in 2009 for moderate-severe plaque psoriasis, and has been widely used as a rescue treatment after refractoriness to biologic drugs that act against tumour necrosis factor alpha (anti-TNF- α). Since then, other biologic drugs have been marketed to treat plaque psoriasis^{5,7}.

Despite the variety of biologic drugs in use, there is a lack of data regarding the long-term results of these drugs. Some reviews and network meta-analyses^{8,9} have reported that there have been few clinical trials (CT) on the efficacy of long-term biologic drugs, despite the long period since these drugs entered the therapeutic armamentarium. These studies also supported the need to measure long-term real-world health outcomes, given that there may be differences between data obtained from CTs and those obtained in routine clinical practice.

Finally, it is relevant to take into account the significant direct and indirect costs associated with biologic drugs. Therefore, it is not surprising to find that decisions are being made based on cost-effectiveness and the sustainability of public health systems^{5,6}. In the light of the foregoing, we suggest that the current approach to the treatment of moderate-severe plaque psoriasis is not easy. Long-term studies could provide information that would clarify some of the current uncertainties regarding biologic drugs.

The objective of this study was to assess the long-term effectiveness and safety of ustekinumab in patients with moderate-severe plaque psoriasis refractory to 2 anti-TNF- α biologic drugs.

Methods

Study design

A retrospective descriptive study was conducted from January 2010 to March 2019.

Study population

The study included all patients with a diagnosis of moderate-severe plaque psoriasis who were under treatment with ustekinumab and had previously been treated with two or more anti-TNF- α biologic drugs. As described in the technical data sheet¹⁰, doses of ustekinumab were based on patient weight: ustekinumab 45 mg at weeks 0 and 4, followed by 45 mg every 12 weeks for patients weighing less than or equal to 100 kg; and ustekinumab 90 mg with the same regimen for patients over 100 kg.

Data collection

Patient data were collected using the digital medical record and outpatient dispensing module of the Dominion Farmatools® application. We recorded baseline population characteristics (age, gender, diagnoses), data on the treatments used (previous therapies, use of methotrexate, ustekinumab regimen, duration of treatment) and the baseline value of the Psoriasis Area and Severity Index (PASI).

Selected variables and analysis

The PASI 90 and PASI 75 response rates are defined as reductions equal to or more than 90% or 75% with respect to their PASI scores relative to the baseline value. The safety of ustekinumab was assessed by recording

adverse effects (AE) and AE-associated treatment suspensions in the digital medical record. It was assumed that patients whose treatment was suspended due to lack of efficacy in a given week did not achieve PASI 90 or PASI 75 in the following weeks. Patients with insufficient follow-up in any of the effectiveness metrics were defined as non-evaluable. Patients who did not present efficacy data due to AE or any other pathophysiological state were also defined as non-evaluable.

Results

A total of 36 patients were included. The majority were men (61.1%). In most cases, ustekinumab was the third biologic drug patients received after they had previously been treated with treatment of two anti-TNF- α drugs (88.9%). However, the study also included patients receiving ustekinumab as the fourth biologic drug (11.1%). Prior to ustekinumab, the two most frequently used biologic drugs were infliximab (34 patients, 94.4%) and etanercept (33 patients, 91.7%). Almost 95% of patients received the ustekinumab 45-mg regimen. The baseline PASI value for over 80% of the patients was equal to or more than 12. Table 1 shows the patients' baseline characteristics and prior treatments.

Table 2 shows the effectiveness data for ustekinumab. At weeks 24, 48, 72 and 96, at least 66.7% of the patients reached PASI 90 and between 19.4% and 16.0% of patients reached PASI 75. The percentage of non-evaluable patients increased over time, and reached 30.5% of the total by week 96. One patient was non-evaluable due to temporary withdrawal of ustekinumab at weeks 72 and 96 because of pregnancy. The remaining non-evaluable patients had shorter follow-up than that required by the corresponding effectiveness metrics.

Regarding safety, six patients experienced ustekinumab-associated AEs, all of which were related to abnormal laboratory values: increased blood glucose (4 cases), increased plasma creatinine (2 cases), increased transaminase enzymes (1 case), increased plasma urea (1 case), increased uric acid (1 case), and kidney deterioration (1 case). No treatment was suspended due to the use of ustekinumab.

Table 1. Baseline characteristics and treatment data

Baseline characteristics	
Number of patients	36
Age (mean years, range)	47 (24-78)
Gender (number of patients, %):	
Male	22 (61.1%)
Female	14 (38.9%)
Treatments	
N° of previous treatments (n° patients, %):	
2	32 (88.9%)
3	4 (11.1%)
Previous treatments (number of patients, %):	
Etanercept + adalimumab	28 (77.7%)
Infliximab + etanercept + adalimumab	4 (11.1%)
Infliximab + adalimumab	2 (5.6%)
Infliximab + etanercept	2 (5.6%)
Efalizumab + infliximab	1 (2.8%)
Duration of ustekinumab treatment (mean months, range):	30.7 (6-85)
Ustekinumab regimen (number of patients, %):	
Ustekinumab 45 mg (weight <100 kg)	34 (94.4%)
Ustekinumab 90 mg (weight \geq 100 kg)	2 (5.6%)
Basal Psoriasis Area and Severity Index Baseline (number of patients, %):	
\geq 12	29 (80.5%)
6	2 (5.6%)
4	2 (5.6%)
2	3 (8.3%)

Table 2. Ustekinumab effectiveness data

	Week 24	Week 48	Week 72	Week 96
PASI 90 (number of patients, % of evaluable patients)	24 (66.7%)	21 (67.7%)	18 (66.7%)	18 (72.0%)
PASI 75 (number of patients, % of evaluable patients)	7 (19.4%)	6 (19.4%)	5 (18.5%)	4 (16.0%)
PASI < 75 (number of patients, % of evaluable patients)	5 (13.8%)	4 (12.9%)	4 (14.8%)	3 (8.3%)
Non-evaluable (number of patients, % of total patients)	-	5 (13.9%)	9 (25.0%)	11 (30.5%)

PASI: Basal Psoriasis Area and Severity Index.

Discussion

This study showed the considerable long-term effectiveness of ustekinumab in moderate-severe plaque psoriasis as the third or even fourth biologic drug refractory to 2 anti-TNF- α drugs. Some reviews and network meta-analyses^{8,9} have suggested that studies such as the present one are needed to corroborate the results obtained in CTs^{7,12}. Relative to the results of these studies, the present study shows a higher percentage of patients who achieved and maintained PASI 90 in the short and long term. Few CTs have provided long-term data. The present study showed that the effectiveness of ustekinumab was maintained up to week 96. The long-term assessment of patients who have received so many lines of treatment is difficult. Nevertheless, despite some losses to follow-up, we believe that the long-term results of this study are relevant.

Furthermore, ustekinumab was generally well tolerated, as shown by the fact that few AEs were recorded and no treatments were suspended because of them. This result is in line with reports suggesting that ustekinumab has a good safety profile¹³. However, this study has some of the limitations associated with its retrospective descriptive design, such as the loss of any information not recorded in the digital medical record. An example of this limitation is the absence of certain AEs such as infections. The ustekinumab technical data sheet and CTs of ustekinumab describe fever as a frequent AE with up to 20% of patients being affected^{7,10,12}. Therefore, further studies are needed to corroborate the safety data obtained in this study.

The main limitations of this study are the sample size and study design. The lack of randomization and a control group in retrospective descriptive studies makes it difficult to infer causality. Therefore, the results should be interpreted with caution and viewed as complementary to those observed in CTs, rather than as a substitute for them.

The scientific evidence supports the discontinuation of ustekinumab treatment in patients with an adequate response¹⁴. Although some studies have demonstrated the rescue treatment is needed in the first 12 months in a high percentage of patients with moderate-severe psoriasis following the withdrawal of biological treatment¹⁵, others studies have shown that the efficacy of new biologic drugs following ustekinumab treatment¹⁶. Treatment with ustekinumab after 2 anti-TNF- α drugs appears to be a strategy that achieves a good response in patients. It also has an acceptable safety profile, could allow the discontinuation of treatment in certain patients, keeps

in reserve new biologic drugs for later lines of treatment, and increases cost effectiveness. In the future, there could be a decrease in the costs associated with ustekinumab treatment due to the possibility of discontinuing treatment, price competition with new drugs, and, in particular, the expiration of its patent.

Despite extensive experience with the use of biologic drugs to treat psoriasis, there are still substantial gaps in knowledge. Further long-term studies of other biologic drugs in refractory moderate-severe plaque psoriasis are needed to compare the retention of different therapeutic alternatives. On such study was that conducted by González-Fernández *et al.*¹⁷. Other studies have highlighted the lack of head-to-head trials, safety data, and patient-related variables¹⁸. Based on real-world results, the present study shows that the long-term use of ustekinumab in patients with moderate-severe plaque psoriasis refractory to 2 anti-TNF- α biologic drugs is both effective and safe.

Funding

No funding.

Presentation at Congresses

Preliminary data from part of the study was shown in a report under the title "Use of ustekinumab in refractory patients with psoriasis". European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) 24th Annual Congress. Barcelona, Spain: 27-29 March, 2019.

Conflicts of interest

Manuel David Gil-Sierra participated in an advisory board for Janssen Pharmaceutica. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Contribution to the scientific literature

This study provides long-term real-world data on ustekinumab in moderate-severe psoriasis.

Implications of the results for medical practice, research, health policies, or hospital pharmacy in general: Contribution to knowledge of data on ustekinumab under routine clinical practice conditions.

Bibliography

- Christophers E. Psoriasis: epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(4):314-20. DOI: 10.1046/j.1365-2230.2001.00832.x
- Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatol Clin.* 1996;14(3):485-96. DOI:10.1016/s0733-8635(05)70376-4
- Michalek IM, Loring B, John SM; World Health Organization. Global report on psoriasis. 2016 [accessed 12/18/2019]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204417/9789241565189_eng.pdf;jsessionid=54912784D28C9F36ECCD45471AC5775B?sequence=1
- Agencia Europea del Medicamento. Stelara [Internet]. 2018 [accessed 12/18/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/stelara>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de guselkumab (Tremfya®) en el tratamiento de la psoriasis en placas. 2019 [accessed 01/29/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-guselkumab-Tremfya-psoriasis.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de brodalumab (Kyntheum®) en psoriasis en placas. 2018 [accessed 01/29/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-brodalumab-Kyntheum-psoriasis.pdf>
- Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, *et al.* Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltiMMA-1 and UltiMMA-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2018;392(10148):650-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31713-6
- Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Ward V, Exton LS, Mohd Mustapa MF, Samarasekera E, *et al.* Quantitative evaluation of biologic therapy options for psoriasis: A systematic review and network meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(8):1646-54. DOI: 10.1016/j.jid.2017.04.009
- Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review

- and network meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2017;176(3):594-603. DOI: 10.1111/bjd.14814
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. 2019 [accessed 12/19/2019]. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
 11. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, *et al.* Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(1):1-10. DOI: 10.1007/s00403-010-1080-1
 12. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, Gooderham M, Krueger JG, Lacour JP, *et al.* Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1551-60. DOI: 10.1056/NEJMoa1607017
 13. Palomo Palomo C, Fénix Caballero S. Ixekizumab en el tratamiento de psoriasis en placas de moderada a grave. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 2016 [accessed 12/18/2019]. Available at: <http://safh.org/historico-de-informes/>
 14. Blauvelt A, Ferris LK, Yamauchi PS, Qureshi A, Leonardi CL, Farahi K, *et al.* Extension of ustekinumab maintenance dosing interval in moderate-to-severe psoriasis: results of a phase IIIb, randomized, double-blinded, active-controlled, multicentre study (PSTELLAR). *Br J Dermatol.* 2017;177(6):1552-61. DOI: 10.1111/bjd.15722
 15. Huang YW, Tsai TF. Remission duration and long-term outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis treated by biologics or tofacitinib in controlled clinical trials: a 15-year single-center experience. *Dermatol Ther.* 2019;9(3):553-69. DOI: 10.1007/s13555-019-0310-5
 16. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE2 trial. *J Am Acad Dermatol.* 2019;82(2):352-9. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.05.095
 17. González-Fernández MÁ, Villamañán E, Jiménez-Nácher I, Moreno F, Herrero A, Balsa A. Persistence of biological agents over an eight-year period in rheumatoid arthritis and spondyloarthritis patients. *Farm Hosp.* 2019;43(1):24-30. DOI: 10.7399/fh.11080
 18. Nast A, Jacobs A, Rosumeck S, Werner RN. Efficacy and safety of systemic long-term treatments for moderate-to-severe psoriasis: A systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol.* 2015;135(11):2641-8. DOI: 10.1038/jid.2015.206



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias

Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy

Paula Schaiquevich^{1,2}, Natalia Riva^{1,2}, Cecilia Maldonado³, Marta Vázquez³, Paulo Cáceres-Guido⁴

¹Medicina de Precisión, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina. ²Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Buenos Aires, Argentina. ³Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Universidad de La República, Montevideo, Uruguay. ⁴Unidad de Farmacocinética Clínica, Farmacia, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Autor para correspondencia

Paula Schaiquevich, PhD
Medicina de Precisión,
Hospital de Pediatría J.P. Garrahan
Combate de los Pozos 1881
C1245AAL, Buenos Aires, Argentina.

Correo electrónico:
paula.schaiquevich@gmail.com

Recibido el 17 de diciembre de 2019;
aceptado el 23 de marzo de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11390

Cómo citar este trabajo

Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias. Farm Hosp. 2020;44(5):222-9.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es brindar una revisión sistemática y actualizada acerca de la farmacología de cannabidiol, con especial énfasis en la farmacocinética, eventos adversos e interacciones, vinculada al uso de este fármaco en epilepsias refractarias.

Método: Se realizó una revisión de los trabajos publicados y relacionados con la farmacocinética y los eventos adversos e interacciones farmacológicas de cannabidiol utilizado para el tratamiento de las epilepsias refractarias mediante una búsqueda en PubMed y LILACS.

Resultados: Los estudios originales que describen la farmacocinética de cannabidiol de manera exhaustiva son limitados aunque informativos. La absorción de cannabidiol es rápida y se incrementa la biodisponibilidad por la ingesta conjunta de comidas ricas en grasas. El cannabidiol presenta farmacocinética lineal hasta dosis de 3.000 mg/día y se acumula por la administración continua. La semivida de eliminación se referencia entre 14 y 60 horas dependiendo de los tiempos de toma de muestra del estudio farmacocinético y no se descartan modificaciones en la eliminación por la administración en dosis múltiples. De las interacciones farmacológicas entre cannabidiol con otros fármacos antiepilépticos referenciadas hasta el momento, aquella con clobazam es la que presenta mayor evidencia científica. Los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de cannabidiol fueron de gravedad leve o moderada e incluyeron somnolencia, principalmente por el uso conjunto de clobazam, y alteraciones gastrointestinales.

Abstract

Objective: The aim of this article is to provide a systematic and updated review on the pharmacology of cannabidiol in the context of refractory epilepsy, with special emphasis on its pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions.

Method: A review of the literature related to cannabidiol pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions was carried out in the context of refractory epilepsy, through a search in PubMed and LILACS.

Results: Original studies that exhaustively describe the pharmacokinetics of cannabidiol are limited but informative. Cannabidiol is rapidly absorbed and its bioavailability increases when administered with high fat meals. Cannabidiol exhibits a linear pharmacokinetic profile for doses up to 3,000 mg/day and accumulates after multiple administrations. Elimination half-life has been reported between 14 h and 60 h depending on the sampling times of each study; changes in cannabidiol elimination due to continuous administration cannot be discarded. Of all reported drug-drug interactions with anticonvulsants or other co-administered drugs in patients with epilepsy, the strongest evidence is provided with clobazam. The most frequent cannabidiol-related adverse drug reactions were low to moderate and included somnolence, mainly related to concomitant administration of clobazam, and gastrointestinal alterations. Also, liver function abnormalities were reported during the use of cannabidiol and valproic acid.

PALABRAS CLAVE

Cannabidiol; Farmacocinética; Epilepsia refractaria; Eventos adversos a fármacos; Interacciones farmacológicas.

KEYWORDS

Cannabidiol; Pharmacokinetics; Drug resistant epilepsy; Adverse drug reactions; Drug interactions.



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.

testinales. Se evidenciaron asimismo anomalías en la función hepática concomitantes con el uso de ácido valproico.

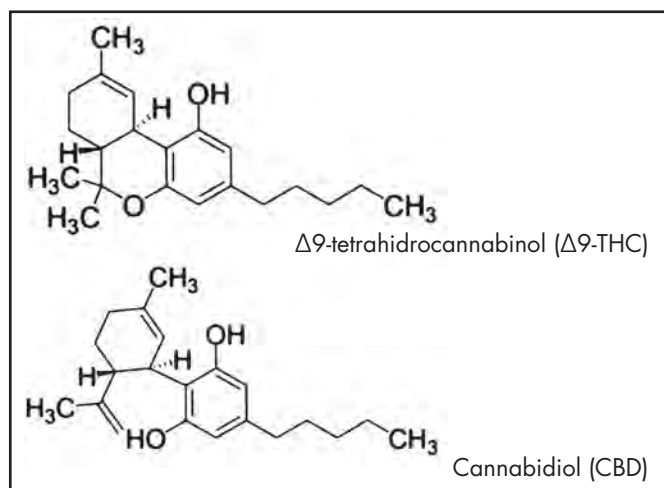
Conclusiones: Ante la creciente demanda de la utilización de cannabidiol en epilepsias refractarias, es fundamental el conocimiento de su farmacología por parte del equipo de salud. En especial, el farmacéutico clínico juega un papel primordial en la monitorización de su seguridad y eficacia. Esto permite la optimización del tratamiento clínico del cannabidiol administrado conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos de mayor uso, lo que conduce a maximizar la actividad farmacológica y minimizar la aparición de eventos adversos al igual que de interacciones farmacológicas. El seguimiento clínico del paciente resulta fundamental para evitar la discontinuación del tratamiento o exacerbación de eventos adversos que afecten la calidad de vida del paciente.

Introducción

Cannabis sativa ha sido una herramienta importante en el arsenal terapéutico de los herbolarios y la farmacopea médica durante siglos, pero solo desde principios de la década de 1990 la ciencia ha proporcionado una mejor comprensión de sus usos terapéuticos^{1,2}. En el transcurso de los años se observa un incremento notable en el estudio de los mecanismos de acción de los cannabinoides (CB) principalmente en modelos preclínicos. Sin embargo, existen escasos reportes de casos clínicos que hayan sido adecuadamente monitorizados y aún menos estudios clínicos de eficacia, efectividad o seguridad³. Todo esto hace que el equipo de salud, incluyendo especialmente al farmacéutico clínico, deba cumplir un rol fundamental en la utilización adecuada de estas preparaciones que contienen CB tales como cannabidiol (CBD) y tetrahidrocannabinol (Δ^9 -THC)⁴. En este marco, es posible estimar que en los próximos años la expansión de usos de CB será notablemente pronunciada, situación que demanda que el profesional de la salud cuente con la formación requerida en relación con la farmacología de los CB para la correcta toma de decisiones⁴.

Respecto al CBD, la condición fisiopatológica para la cual se prescribe con mayor frecuencia es la epilepsia refractaria o resistente a otros tratamientos farmacológicos, existiendo diversos estudios clínicos que abordan la efectividad y seguridad de este tratamiento, principalmente desarrollados en niños⁵⁻¹⁰. Sin embargo, los datos referentes a los eventos adversos asociados a su uso son todavía incipientes, situación que incluso puede derivar en la discontinuación de un tratamiento farmacológicamente efectivo. Por ello, es fundamental contar con dicho conocimiento para un manejo clínico correcto del tratamiento del paciente⁴. Asimismo, el CBD, en su uso clínico de rutina, normalmente es administrado en situaciones en las que los pacientes también reciben otros fármacos y alimentos que puede generar interacciones, a partir de lo que podría surgir tanto falta de eficacia como toxicidad de los CB o de los fármacos administrados concomitantemente³.

Figura 1. Estructura molecular de cannabidiol y Δ^9 -tetrahidrocannabinol.



Conclusiones: Given the increased use of cannabidiol in refractory epilepsy, a comprehensive understanding of its pharmacological profile is essential for the clinical team. Specifically, clinical pharmacists play an important role in monitoring cannabidiol's safety and efficacy. This approach leads to treatment optimization, allowing to maximizing the pharmacological activity and minimizing the occurrence of adverse events as well as drug-to-drug interactions. Clinical follow-up is essential to avoid discontinuation of treatment or exacerbation of adverse events, which may impair the patients' quality of life.

En cuanto a la farmacología, *C. sativa* contiene más de 500 compuestos representados por flavonas, terpenos y CB, habiéndose identificado también carbohidratos, ácidos grasos y sus ésteres, amidas, aminas y fitosteroles¹. Al menos 100 compuestos CB son farmacológicamente activos^{3,12,13}. El CBD y el Δ^9 -THC son, tanto desde lo cuantitativo como desde el punto de vista de las actividades farmacológicas demostradas, los principales CB de *C. sativa* (Figura 1). Los ácidos CB, presentes como metabolitos primarios en las plantas de *C. sativa*, aunque pueden poseer algunas actividades farmacológicas, no producen efecto psicotrópico significativo. El ácido cannabidiólico (CBDA) y el ácido tetrahidrocannabinol (THCA) son los precursores naturales del CBD y de Δ^9 -THC, los que se transforman por exposición a los rayos ultravioleta, al calor o almacenamiento prolongado^{2,13}.

En la comprensión de la farmacología de los CB fue de gran importancia el descubrimiento de los CB endógenos o endocannabinoides como la anandamida, los receptores CB y las enzimas reguladoras, lo que se conoce en conjunto actualmente como sistema endocannabinoide¹⁴. Este sistema ejerce funciones homeostáticas reguladoras en el cerebro, la piel, el tracto digestivo, el hígado, el sistema cardiovascular, la función genitourinaria e incluso la ósea.

Los receptores de membrana celular acoplados a proteína G, hoy conocidos como CB1 y CB2, difieren en su distribución y participación biológica. Los receptores CB1 predominan en el sistema nervioso central y periférico, con una expresión menos pronunciada en otros tejidos (bazo, amígdalas, tracto gastrointestinal, útero, próstata, glándulas suprarrenales), mientras que los receptores CB2 se encuentran predominantemente en el sistema inmune con menor representación en los sistemas nerviosos central y periférico y en el tracto gastrointestinal^{13,15}. Las funciones de estos receptores también difieren entre sí: mientras los CB1 están implicados en la regulación central de la ingesta de alimentos, la respuesta a la novedad y al estrés, el comportamiento adictivo, la regulación de la actividad hepática y gastrointestinal, el olfato y la actividad cardiovascular, los CB2 estarían involucrados en la regulación inmune, neurodegeneración y en menor medida, en la participación en el procesamiento de recompensas y del comportamiento adictivo¹⁶. El receptor CB1 cerebral es a través del cual el THC ejerce sus principales efectos psicoactivos¹.

Es evidente que no todas las acciones de los CB están mediadas por receptores CB1 y CB2, participando asimismo los receptores 18 y 55 acoplados a proteína G (GPR18 y GPR55), el receptor de potencial transitorio vanilloide subtipo 1 (TRPV1) y los receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa y gamma (PPAR α y PPAR γ)^{13,15,17,19}. Es decir, el CBD es una sustancia no psicoactiva que está involucrada en la modulación de diferentes receptores por fuera del sistema endocannabinoide y estas interacciones ponen en evidencia sus propiedades antiepilépticas, antiinflamatorias, analgésicas y ansiolíticas^{19,22}.

En particular, en el tratamiento de la epilepsia el mecanismo de acción del CBD aún no se comprende con claridad. El CBD, que es el compuesto que parece resultar más activo para tratar esta condición, se une a más de 65 objetivos moleculares y en la mayoría de los estudios experimentales requiere de una concentración que no se alcanzaría en el cerebro humano²². Además, no debe descartarse que exista algún aporte antiepiléptico por parte del THC mediado por la activación de receptores CB1^{19,23}. Dentro de los principales objetivos moleculares del CBD se incluyen los canales de calcio voltaje-dependientes. Estos canales están involucrados en la regulación de la excitabilidad neuronal y su interacción con CBD

causa su bloqueo, lo cual podría explicar la acción antiepiléptica²⁴. La acción agonista de CBD con el TRPV1 determina una desensibilización de estos canales con la consiguiente normalización de calcio intracelular²⁴. En cuanto a los receptores de serotonina, los subtipos 5-HT1A y 5-HT2A podrían representar un objetivo terapéutico válido del CBD^{19,24}. Otros receptores relacionados con la actividad de CBD en epilepsia incluyen los canales iónicos activados por glicina, el GPR55, el receptor para el ácido γ -aminobutírico tipo A (GABA_A), la modulación de la adenosina, la proteína del canal selectivo de aniones dependiente de voltaje (VDAC1) y la liberación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α)^{21,25,27}. Adicionalmente, el CBD parece generar acciones anticonvulsivas a través del bloqueo de los receptores opioides μ y δ ²⁴. El CBD también parece tener un efecto antiinflamatorio en el sistema nervioso al disminuir las funciones proinflamatorias y la señalización en los astrocitos para prevenir el aumento de las citocinas inflamatorias (IL-6) en los modelos animales de epilepsia. Sin embargo, el papel que juega la inflamación neural en el inicio y el mantenimiento de las convulsiones continúa bajo investigación¹⁹. Asimismo, otros CB como el cannabimono y los homólogos de propilo de Δ 9-THC y CBD (respectivamente, Δ 9-tetrahidrocannabinarina y cannabidivarina) también demostraron actividad en el sistema nervioso central pero su farmacología molecular y los mecanismos de acción son menos conocidos²⁰.

El CBD puede modular algunos de los efectos del Δ 9-THC, ya que reduce la psicoactividad del Δ 9-THC, mejorando su tolerabilidad y ampliando así su ventana terapéutica. Incluso, el CBD podría contrarrestar algunas de las acciones psicoactivas de la activación de CB1 en el cerebro, posiblemente mediante la mejora indirecta de la actividad de los receptores de adenosina A1. Esto puede explicar en parte por qué los usuarios de preparaciones de cannabis que contienen una alta relación de cantidad de CBD respecto de Δ 9-THC tienen menos probabilidades de desarrollar síntomas psicóticos que aquellos que consumen preparaciones en las que esta relación es baja. Estos y otros mecanismos de acción del CBD pueden contribuir al efecto llamado "séquito" entre el CBD y el THC y la capacidad del CBD para reducir los efectos secundarios psicoactivos del THC^{16,20}. Asimismo, el CBD puede complementar los efectos antiespasmódicos del Δ 9-THC²⁰.

La terapéutica con CBD involucra la administración frecuente y continua del fármaco durante un tratamiento crónico. La farmacocinética de CBD es altamente variable respecto de la vía de administración que se utilice, el tipo de producto y los fármacos concomitantes administrados, las condiciones patológicas del paciente e incluso la administración de comidas y bebidas, entre otros factores. Es por ello, que en este trabajo sólo se contempla la farmacocinética y farmacodinamia de CBD contenido en productos aprobados por autoridades sanitarias. Esta situación permite suponer que al ser elaborados bajo procedimientos de buenas prácticas de producción, ser conocida y reproducible la composición del producto, se asegura que la variabilidad en la farmacocinética o la seguridad y eficacia no dependa de las características farmacotécnicas del producto.

Además, es importante notar que la farmacocinética de CBD varía según la especie animal. Es por ello que debe tenerse en cuenta este factor cuando se realizan los estudios, para no extrapolar directamente al humano y obtener conclusiones erróneas²⁸.

Así entonces, el presente trabajo desarrolla una revisión del estado actual de la farmacología del CBD, con especial énfasis en la farmacocinética, interacciones y eventos adversos asociados a su uso en epilepsias refractarias, brindando herramientas fundamentales para la atención clínica.

Métodos

Para realizar la presente revisión se analizaron estudios preclínicos y de cohortes de pacientes adultos y pediátricos, habiéndose revisado las bases de datos PubMed y LILACS a diciembre de 2019. Se utilizaron los siguientes términos MeSH: "cannabidiol", "pharmacokinetics", "bioavailability", "adverse drug events", "drug interactions" y términos libres en español. Asimismo, se consideraron los siguientes filtros disponibles en PubMed, aplicados de manera secuencial, aditiva y alternativa: "Other animals", "Humans", "Clinical trials", "Adults: +19 years" y "Child: birth-18 years". A los fines de analizar parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de CBD y su relación, se consideraron sólo aquellos que fuesen estudios originales realizados *in vitro*, en modelos animales y población humana pediátrica o adulta, según corresponda para cada variable analizada, y siempre que estuviese disponible el manuscrito en su formato de texto completo.

Resultados

Se encontraron un total de 2.783 artículos acerca de CBD, de los cuales 61 cumplían con los criterios de selección ampliados. Finalmente, 31 artículos fueron trabajos originales *in vitro*, en humanos o en animales y se incluyeron en la presente revisión.

Farmacocinética

En cuanto a la absorción de CBD, ésta es rápida y se alcanzan concentraciones plasmáticas luego de 0,5 a 6 horas tras su administración en adultos y niños^{29,34}. En un estudio en voluntarios adultos se analizó el comportamiento de CBD tras dosis únicas y ascendentes entre 1.500 y 6.000 mg, alcanzándose la concentración máxima en plasma (C_{máx}) entre 3 a 5 horas (T_{máx}) de su administración independientemente de la dosis³⁰. Asimismo, se constató que CBD responde a una cinética no lineal a partir de la dosis de 4.500 mg (aproximadamente 64 mg/kg/día, considerando 70 kg de peso promedio del adulto), ya que tanto el C_{máx} como el área bajo la curva definida por la concentración en función del tiempo (ABC) mostraron aumentos menores que los proporcionales al aumento de dosis. Como no se registraron diferencias en la semivida de eliminación con las distintas dosis de CBD, los resultados de este trabajo sugieren que la causa de este comportamiento es la disminución de la biodisponibilidad con dosis crecientes de CBD³⁰. En niños se observó un incremento lineal en la exposición sistémica de CBD entre las dosis de 10 y 40 mg/kg/día⁷.

Frente a la administración repetida de 750 mg o 1.500 mg de CBD cada 12 horas se alcanzó el estado estacionario luego de 2 a 4 días, observándose el T_{máx} del CBD y de los metabolitos cercano a 3 horas, independientemente de la dosis. En esta cohorte de voluntarios evaluados a dosis múltiples de 750 y 1.500 mg se observó la acumulación de CBD entre dos y tres veces y al duplicar la dosis de CBD se incrementó la exposición sistémica al doble, lo cual se corresponde con farmacocinética lineal en el rango de dosis evaluado³⁰. Otro dato interesante de este estudio fue que la exposición sistémica de CBD administrado por la noche fue entre dos y seis veces mayor que el valor registrado luego de la toma por la mañana (obtenida tras la administración de CBD en ayuno de 8 a 12 horas), posiblemente debido a un efecto postprandial y de cronofarmacocinética.

Si bien no existe un estudio acerca de la biodisponibilidad oral de CBD, se estima que ésta es baja (6-10%) debido al efecto de primer paso mediado principalmente por la enzima CYP3A4, la subfamilia P450 más abundante expresada en el intestino delgado que funciona como barrera frente a los xenobióticos^{35,37}. Además, la alta hidrofobicidad del CBD, y por lo tanto baja solubilidad en los fluidos gastrointestinales, justifica la baja biodisponibilidad oral de CBD³⁷.

Estudios incipientes ponen en evidencia la influencia de los alimentos en la biodisponibilidad de CBD. Así, el trabajo publicado por Zgair *et al.* muestra el aumento en la biodisponibilidad oral de CBD en modelos animales al administrar junto a una comida rica en lípidos probablemente por favorecer la absorción de CBD mediada por el transporte linfático intestinal³⁸. En adultos sanos, distintos estudios mostraron que la administración de una dosis de 300, 750 o 1.500 mg de CBD junto con la ingesta de una comida hipercalórica rica en grasas resultó en un incremento de cuatro veces la exposición sistémica al fármaco respecto de su administración en ayunas^{30,32,33}. Algunos autores incluso reportan que la variabilidad en las concentraciones plasmáticas de CBD fue menor luego de la administración con comidas³⁰. Además, la administración de 750 mg de CBD junto con una comida baja en calorías o bien con leche derivó asimismo en el incremento de la biodisponibilidad del CB entre tres y cuatro veces dada la reducción en el volumen de distribución aparente (V_d/F) y el *clearance* aparente (Cl/F) pero no así de la semivida de eliminación (t_{1/2})³³. Por todo lo antedicho, se infiere que la administración de CBD junto con la ingesta de alimentos implica un aumento en su biodisponibilidad. Una explicación plausible implica que la comida rica en grasas incrementa el tiempo de tránsito gastrointestinal y estimula la secreción de ácidos biliares que emulsionan las grasas o los compuestos hidrofóbicos, favoreciendo la disolución y absorción de CBD. No obstante, sería sumamente interesante estudiar si este incremento en la biodisponibilidad se relaciona con una mejora en el control del desarrollo de convulsiones sin alterar la frecuencia de aparición de eventos adversos.

No es de descartar el rol que pueden tener las bombas de flujo como son los transportadores dependientes de ATP en la biodisponibilidad y disposición de fármacos³⁹.

Como el CBD es poco soluble en agua y está sujeto a un extenso metabolismo de primer paso en el tracto gastrointestinal, una vía alternativa para incrementar la velocidad de absorción y mejorar la biodisponibilidad es la administración sublingual^{40,41}. Esta vía de administración pasa por alto el metabolismo de primer paso, de modo que el principio activo pasa directamente al torrente sanguíneo. Igualmente puede conducir a una biodisponibilidad disminuida dada la existencia de una glándula salival debajo de la lengua que se estimula por las formulaciones sublinguales, lo que resulta difícil para los pacientes evitar tragar y por ende podría conducir a una biodisponibilidad disminuida similar a la ingesta oral⁴².

En cuanto a la distribución, tanto el CBD como sus metabolitos se unen fuertemente a proteínas plasmáticas (> 95%) y están principalmente unidos a lipoproteínas de baja densidad, con hasta un 10% de presencia en los glóbulos rojos y solo un 2-3% como fármaco libre^{20,43-47}. Dada su naturaleza lipofílica, se distribuye ampliamente en el organismo, en primera instancia en órganos de alta irrigación sanguínea, luego en tejidos menos vascularizados y finalmente en la grasa corporal, siendo este último un lugar de almacenamiento a largo plazo. Esta preferencia por los tejidos grasos aumenta la posibilidad de acumulación formando depósitos tras la administración crónica, especialmente en los pacientes con alta adiposidad. Los CB atraviesan la placenta y se excretan por la leche materna durante la lactancia. En estudios en animales gestantes, las concentraciones plasmáticas de CB en el feto fueron un 10% de las maternas^{48,49}.

En adultos sanos que recibieron una dosis entre 1.500 y 6.000 mg de CBD el Vd/F resulta en valores altos comprendidos entre 1.111-1.909 l, lo que constata el elevado volumen de distribución del fármaco³⁰. Si bien no existe información acerca de las concentraciones de CBD en los distintos tejidos humanos, luego de su administración oral en ratas se observó que la concentración en el cerebro de los animales fue el 30% de aquella alcanzada en sangre, mostrando una distribución homogénea en las distintas regiones cerebrales^{50,51}.

A partir de estudios realizados en modelos *in vitro* de hígado humano se propone que los procesos enzimáticos responsables del metabolismo del CBD involucran la oxidación mediada por las isoenzimas de la familia de citocromos P450 (CYP) CYP2C19, CYP3A4 y en menor medida CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A5, así como la actividad de glucuroniltransferasa de la uridinadifosfato glucuronidasa (UGT) UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7^{52,53}. Estas reacciones involucran la oxidación de la molécula hacia la formación de 7-OH-CBD y modificaciones posteriores que resultan en la formación de más de 100 metabolitos identificados en distintos organismos⁵⁴. La enzima CYP2C19 media la formación del metabolito farmacológicamente activo 7-OH-CBD. Este es, a su vez, transformado por el CYP3A4 al compuesto inactivo pero mayoritario en sangre de humanos, el 7-COOH-CBD^{30,33,52,54}. Además, el CBD se metaboliza en menor medida a 6-OH-CBD a través de las enzimas CYP2C19 y CYP3A, al igual que a otros metabolitos inactivos a través de las enzimas CYP1A y CYP3^{54,58}. Es importante señalar que si bien los metabolitos mayoritarios son el 6-OH, 7-OH y 7-COOH-CBD, el perfil de metabolitos difiere entre especies animales y, por lo tanto, la extrapolación al humano de los resultados obtenidos en animales debe realizarse con cautela.

La eliminación del CBD intacto, el glucurónido de CBD y los metabolitos solos o conjugados se produce principalmente por vía fecal, siendo la vía renal de menor importancia⁵⁷. Hace más de tres décadas, en un estudio realizado en voluntarios adultos sanos que recibieron una inyección endovenosa de 20 mg de CBD deuterado se determinó que el *clearance* de CBD fue de 960-1.560 ml/min y la semivida de eliminación de 24 horas^{58,59}. El 16% del total eliminado se recolectó en orina y correspondió a CBD como molécula intacta, y en menor proporción a los conjugados de CBD. En las heces se encontró el 33% de los productos eliminados principalmente como CBD inalterado y en menor proporción, los metabolitos mono y dihidroxilados, los derivados carboxílicos y los conjugados glucurónidos⁵⁹.

Tras la administración oral de CBD, en distintos trabajos realizados en adultos se referenciaron valores de Cl/F entre 6 y 20 l/h/kg independientemente de la dosis, lo que sugiere una importante eliminación del fármaco^{30,33}. En niños, hasta el momento de la presente revisión, sólo existe un estudio luego de la ingesta de aceite de CBD, habiéndose referenciado valores de Cl/F de 24 a 38 l/h/kg para todos los pacientes, ya reciben

CBD o CBD con clobazam⁷. Es importante señalar que en adultos con alteración hepática severa el Cl/F fue sólo de 0,3 l/h/kg, tal como se discute en el apartado siguiente⁶⁰.

Para fármacos como el CBD que muestran una distribución a nivel del tejido adiposo amplia, lo que resulta en una disminución multiexponencial en la concentración plasmática, la $t_{1/2}$ comúnmente calculada puede resultar engañosa, ya que el equilibrio entre las concentraciones en plasma y tejido adiposo se alcanza lentamente. Este hecho explica los valores disímiles de $t_{1/2}$ de CBD referenciados en la literatura tanto en adultos como en niños luego de dosis única o múltiples que oscilan entre 14 y 60 horas^{7,30,33}.

Farmacocinética en la disfunción hepática

Como se mencionó, el metabolismo de CBD es principalmente hepático, por lo que es de suponer que alteraciones en la funcionalidad de este órgano afecten a la farmacocinética del CBD. Recientemente se referenció el efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de CBD en adultos con función hepática normal o con alteraciones leves, medianas y severas⁶⁰. La exposición sistémica a CBD se incrementó entre dos y cinco veces cuanto mayor fue la severidad de la disfunción hepática. Asimismo, se incrementó la $t_{1/2}$ y disminuyó consecuentemente el Cl/F en los pacientes con mayor compromiso hepático. En cuanto a los metabolitos, la exposición sistémica a 6-OH y 7-OH-CBD se incrementó a mayor disfunción hepática. Por el contrario, la exposición sistémica a 7-COOH-CBD disminuyó en pacientes con compromiso hepático severo, dada probablemente la reducción en la capacidad metabólica. A propósito de estos resultados, la ficha técnica de Epidiolex®, medicamento que contiene como principio activo CBD, recomienda el ajuste de dosis en pacientes con disfunción hepática moderada y severa⁴³. Estos resultados denotan la necesidad de realizar la monitorización cercana de los pacientes con disfunción hepática.

Farmacocinética en pediatría

Tras la administración de una dosis de 1,25 mg/kg/día de CBD en pacientes pediátricos con epilepsias refractarias, la C_{máx} fue aproximadamente 30 ng/ml y el T_{máx} de 2,5 horas⁵. En ese mismo estudio, la administración de dosis repetidas de 5, 10 o 20 mg/kg/día resultó en una C_{máx} media de CBD de 130 ng/ml, 242 ng/ml y 380 ng/ml, respectivamente, lo cual demuestra el incremento lineal en la exposición sistémica a CBD respecto de la dosis en el rango de estudio. No obstante, los autores reportaron una variabilidad en el ABC de entre 20 y 120%. El metabolito mayoritario fue el 7-COOH-CBD, con una exposición entre 12 y 17 veces mayor respecto de aquella de CBD, mientras que la exposición sistémica a 6-OH-CBD fue menor al 6%. El cociente entre la exposición de 6-OH-CBD y CBD se mantuvo constante en el tiempo de tratamiento para los tres niveles de dosis pero no así para aquel entre el ABC de 7-COOH-CBD y de CBD, lo que muestra la importancia de la vía metabólica del CBD hacia 7-COOH-CBD y la acumulación de este metabolito.

En otro estudio de farmacocinética en pediatría⁷ tras la administración durante 10 días de una formulación farmacéutica sintética de CBD diferente a la del estudio anteriormente discutido y a dosis de 10, 20 y 40 mg/kg/día bid, se observó un incremento proporcional en la exposición del CB respecto de la dosis administrada. Los valores medios de C_{máx} reportados para cada dosis fueron 120 ng/ml, 220 ng/ml y 427 ng/ml, respectivamente, lo que apoya la suposición de linealidad en la farmacocinética de CBD. Sin embargo, estos valores de C_{máx} son prácticamente el doble de lo reportado en el estudio pediátrico publicado por Devinsky *et al.*⁵, lo cual puede atribuirse al número de muestras obtenido para caracterizar el perfil cinético y a la diferencia entre las formulaciones de CBD estudiadas. Además, los autores reportan una $t_{1/2}$ de CBD entre 20 y 30 horas, independientemente de la dosis, apoyando la hipótesis de cinética lineal. Es importante señalar que los autores reportaron una alta variabilidad interindividual en la farmacocinética del CBD y, en particular, menores concentraciones de CBD en los niños menores de dos años respecto de los otros grupos de pacientes pediátricos. Estos resultados nos llevan a enfatizar la necesidad de caracterizar la farmacocinética del CBD para cada producto comercializado y a la monitorización de CBD para adecuar la dosis según los requerimientos individuales y del grupo etario.

Interacciones farmacológicas

Las interacciones entre fármacos pueden ser aditivas, sinérgicas o antagónicas, lo que puede llevar a una respuesta terapéutica alterada (fallo

terapéutico o toxicidad]. Las interacciones farmacocinéticas se presentan principalmente por ser el CBD un fármaco que se metaboliza ampliamente por las enzimas del CYP450 y, por ende, la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores de las isoenzimas que participan de la biotransformación de CBD modificarán su exposición sistémica. Es importante enfatizar que pueden existir distintos tipos y grados de interacción entre los fármacos administrados conjuntamente y los productos que contienen CBD comercializados en el mercado, más aún cuando en múltiples casos éstos no corresponden a medicamentos aprobados por la autoridad sanitaria y su composición y pureza son desconocidas. Así, si la concentración de CBD en el producto es más baja o alta que la referenciada en su información, puede no manifestarse la interacción o, por el contrario, ser notablemente mayor a la registrada para productos con CBD de grado farmacéutico. Por ello, aquí solo se abordan las interacciones evidenciadas en estudios que utilizaron productos farmacéuticos de CBD.

En voluntarios adultos se evaluaron las interacciones entre Sativex® (composición: CBD y THC en proporción 1:1) y rifampicina, ketoconazol u omeprazol. La administración de dosis repetidas de rifampicina, conocido inductor de CYP3A4 y CYP2C19, resultó en la reducción al 50% en la exposición sistémica de CBD (y de THC) y el incremento del Cl/F, mientras que la administración concomitante con ketoconazol (inhibidor de CYP3A4) derivó en un incremento del 100% en la exposición sistémica de CBD. Los inhibidores moderados del CYP2C19 como el omeprazol no mostraron efecto en la farmacocinética de CBD^{61,62}.

La actividad inhibitoria *in vitro* de CBD sobre el CYP2C19 se trasladó a la clínica de pacientes con encefalopatías epilépticas dada la frecuente administración conjunta de CBD y clobazam (CLB). La biotransformación del CLB involucra la desmetilación del compuesto resultando en el metabolito activo N-desmetil-clobazam (N-CLB), reacción catalizada por las enzimas CYP3A4, CYP2C19 y CYP2B6. Posteriormente, N-CLB se hidroxila al metabolito inactivo 4'-OH-N-CLB a través del CYP2C19⁶³. Es por ello que la administración conjunta de CLB con CBD, inhibidor del CYP2C19 y CYP3A4, lleva a la inhibición del metabolismo del N-CLB, su acumulación y el desarrollo de eventos adversos como somnolencia^{64,67}.

En pacientes pediátricos con epilepsias, el tratamiento conjunto con CBD y CLB no derivó en la alteración de la exposición sistémica a CLB pero sí en la elevación en 500% de la concentración de N-CLB luego de 21 días del tratamiento conjunto. Asimismo, el cociente entre las concentraciones de N-CLB y CLB aumentaron hasta un 660% respecto del primer día de tratamiento con CBD, lo que denota la inhibición metabólica de N-CLB y la consecuente acumulación de este metabolito⁶⁶. En concordancia, el estudio publicado por Geoffrey *et al.* en pacientes pediátricos que recibieron CBD (escalando la dosis desde 5 mg/kg hasta 25 mg/kg/día) y CLB, se referenció un incremento del 500% en los niveles de N-CLB por el tratamiento conjunto con CBD, los cuales se correspondieron con el desarrollo de somnolencia que pudo resolverse al disminuir la dosis de CLB⁶⁷. No obstante, las concentraciones de CBD también pueden modificarse, habiéndose referenciado un incremento al doble en la exposición a CBD en pacientes que recibieron 40 mg/kg/día de CBD conjuntamente con CLB⁷. En estos pacientes pediátricos las concentraciones de CLB y N-CLB fueron el doble de aquellas observadas en los pacientes que recibieron dosis menores de CBD. Por último, en pacientes adultos y niños con epilepsias que recibieron CBD (dosis inicial de 5 mg/kg/día e incrementos hasta un máximo de 50 mg/kg/día)⁶⁶ se observó el incremento en los niveles plasmáticos de N-CLB, topiramato y zonisamida con el aumento de la dosis de CBD posiblemente por la competencia por el metabolismo mediado por el CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4.

El único estudio realizado en voluntarios sanos adultos diseñado para cuantificar la interacción entre clobazam, estiripentol o valproato y CBD y los metabolitos de CBD mostró un incremento notable en la exposición del N-CLB sin alteración de la farmacocinética de estiripentol, valproato o del metabolito del valproato en la administración conjunta con CBD⁶⁴. Por su parte, la administración repetida de clobazam produjo un incremento de la exposición de 7-OH-CBD pero no de CBD o de 7-COOH-CBD, y el estiripentol derivó en una disminución leve pero significativa de la exposición de 7-OH-CBD y 7-COOH-CBD. Nuevamente, el valproato no alteró la farmacocinética del CBD.

Existen interacciones que sufren otros fármacos por la administración de CBD dado su efecto inhibitorio sobre la actividad de CYP2C19 y CYP3A4,

y en menor medida sobre CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A5, CYP2D6 y CYP2C9 y en las enzimas de glucuronidación UGT1A9, UGT2B7^{53,55,57,68,69}. Por esto, se recomienda el ajuste de dosis de fármacos sujetos a metabolismo por estas enzimas como el ácido valproico. Por su parte, fenobarbital, carbamazepina y fenitoína son inductores enzimáticos, lo que podría llevar a una disminución de los niveles de CBD según datos obtenidos *in vitro*⁵³. Además, el CBD puede causar un aumento en los niveles de los antiepilépticos por inhibición enzimática o alterar la actividad de glicoproteína P (Pgp).

Algunos estudios *in vitro* y en animales han demostrado que el CBD interactúa de alguna manera con transportadores dependientes de ATP: proteína resistente al cáncer de mama (Bcrp) y Pgp. Por lo tanto, la modulación de estos transportadores de eflujo por el CBD puede impactar también en la absorción y disposición de otros medicamentos administrados conjuntamente. Según algunos estudios preclínicos, el CBD inhibe la Pgp y Bcrp, y de esta manera puede causar cambios farmacocinéticos en otros fármacos que son sustratos de estos transportadores^{70,73}. A pesar de que los inhibidores son a menudo sustratos, los estudios *in vitro* con células MDCK (*Madin-Darby Canine Kidney*) o los estudios *in vivo* en modelos murinos muestran que el CBD no es un sustrato de Pgp sino que actúa provocando una regulación negativa en la expresión de Pgp^{74,75}. Si esto es así, y debido a que en la epilepsia refractaria se habla de una sobreexpresión de estos transportadores, el uso concomitante de CBD y fármacos antiepilépticos que son sustratos de estos transportadores como la fenitoína, sería beneficioso, ya que conduciría a una mayor concentración de estos fármacos antiepilépticos en el sitio de acción.

En conclusión, se refuerza el concepto de monitorización terapéutica de los fármacos antiepilépticos, incluido el CBD, ya que las interacciones fármaco-fármaco pueden conducir a efectos adversos (toxicidad o fracaso terapéutico).

Eventos adversos asociados a cannabidiol

Distintos estudios realizados en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet y convulsiones resistentes que recibieron entre 5 y 20 mg/kg/día de CBD en dos dosis junto a otros fármacos antiepilépticos referenciaron que al menos el 90% de los pacientes manifestaron eventos adversos (EA)^{5,6}. Los EA más frecuentes fueron somnolencia, diarrea, disminución del apetito, fatiga, vómitos, fiebre, letargia, convulsiones, infecciones del tracto respiratorio superior y resultados anormales en las pruebas de función hepática^{5,6,7,34}. El 84% fue de gravedad leve o moderada en el grupo de CBD y relacionados con su administración. Dentro de los EA graves se incluyeron fiebre, convulsiones, tromboflebitis, apnea y erupción cutánea^{6,7}. Si bien algunos estudios referencian que los EA se desarrollaron sin relación con la dosis, otros sí establecen la existencia de dicha relación dosis-EA, incluyendo la disminución del apetito, la incidencia de diarrea, el aumento de peso, la somnolencia e hiperactividad psicomotora como dependientes de la dosis de CBD^{5,7}. En pacientes para quienes la pérdida de peso fue clínicamente significativa, la reducción de la dosis o la interrupción de CBD generalmente condujeron a la estabilización y aumento de peso⁸. Es importante señalar que el 80% de los pacientes que desarrolló somnolencia recibían conjuntamente CLB. La reducción de la dosis de CLB permitió resolver los EA en la mayoría de los pacientes. Otro dato significativo es que aquellos pacientes en terapia con ácido valproico mostraron un marcado incremento de los niveles de enzimas hepáticas^{5,6,34}. En algunos casos, estos valores elevados regresaron al valor inicial luego de disminuir la dosis de valproato o finalizar el tratamiento con CBD^{5,6,8}.

En otro estudio retrospectivo, en 70 pacientes pediátricos, adolescentes y adultos jóvenes con epilepsia refractaria, se evaluaron los EA tras recibir una solución oleosa de CBD a dosis inicial de CBD de 1-3 mg/kg/día y aumentos hasta 16 mg/kg/día administrados en dos dosis. Los cinco fármacos antiepilépticos concomitantes más usados fueron ácido valproico, clobazam, vigabatrina, lamotrigina y fenobarbital, seguidos por levetiracetam, topiramato, rufinamida, oxcarbazepina y otros. Se informaron EA en cinco niños. Un paciente tuvo motilidad reducida a una dosis de 20 mg/kg/día, pero lo resolvió al reducir la dosis a 10 mg/kg/día. Un paciente obeso mórbido, que recibía altas dosis de CBD (1.000 mg/día), tuvo enuresis nocturna, resolviéndose luego de disminuir la dosis a 800 mg/día. La eosinofilia de un paciente motivó la suspensión del tratamiento con CBD, aunque su asociación con el CBD no fue clara. El dolor estomacal desarrollado en un paciente se asoció con enzimas hepáticas ligeramente elevadas, que normalizaron al reducirse la dosis de CBD⁹.

Tabla 1. Eventos adversos frecuentes a cannabidiol

Clasificación	Eventos adversos
Frecuentes	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatológicos: Erupciones o sarpullidos. - Gastrointestinales: Disminución del apetito, diarrea y vómitos. - Inmunológicos: Infecciones (tracto respiratorio superior). - Neurológicos: Astenia, insomnio (o dificultad para dormir o desórdenes del sueño), somnolencia (en general concomitante a clobazam), sedación, mareos, convulsiones, catatonía. - Otros: Fatiga, anemia, malestar general, cambios en el comportamiento normal, ataxia, pérdida de peso y fiebre.
Graves	<ul style="list-style-type: none"> - Hepáticos: Incremento en las concentraciones de las enzimas hepáticas aminotransferasas. - Psiquiátricos: Comportamiento o ideación suicida. - Respiratorios: Hipoxia y fallo respiratorio. - Otros: Pérdida de peso.

En base a lo descrito, se enumeran los eventos adversos frecuentes y aquellos graves en la tabla 1.

Discusión

La utilización creciente de CBD en el tratamiento de las epilepsias refractarias ha despertado el interés no sólo de la comunidad científica y clínica, sino de la población en general, quienes se involucran en el uso y acciones de este fármaco. Por ello, es extremadamente importante que el equipo de salud, y en especial el farmacéutico clínico, se encuentre informado acerca de los usos aprobados por las agencias regulatorias, los mecanismos de acción, la farmacocinética, la efectividad y la seguridad del tratamiento. Esto permite la optimización de la terapéutica de CBD como parte del tratamiento con múltiples fármacos antiepilépticos, lo cual puede traer, consecuentemente, la aparición de EA asociados al tratamiento conjunto o desarrollado en el marco de interacciones farmacológicas. Asimismo, el conocimiento de los EA a CBD y su adecuado manejo clínico es de suma importancia para optimizar el tratamiento, evitando su discontinuación o disminuyendo la calidad de vida del paciente con epilepsias refractarias. Así, los datos aportados en el presente trabajo tienen una implicación directa en el trabajo del equipo de salud para el manejo del paciente con epilepsias refractarias en tratamiento con CBD.

Los estudios originales discutidos en el presente trabajo proveen información acerca de la farmacocinética de CBD obtenida en modelos preclínicos, así como en distintas poblaciones etarias humanas sanas o con diferentes estados fisiopatológicos.

Se referencia una rápida absorción de CBD, observándose un $T_{máx}$ entre 0,5 y 4 horas, que puede extenderse hasta las 6 horas de la administración del CB^{5,7,30,32,33}. La cantidad de fármaco en la circulación sistémica se incrementa cuatro veces ante la ingesta conjunta de comidas ricas en grasas respecto de la condición de ayuno^{30,32,33}. Las alteraciones en la biodisponibilidad de CBD según el tipo de alimento ingerido son fundamentales y refuerzan la necesidad del equipo de salud de comunicar claramente al paciente las precauciones a seguir en cuanto a la ingesta de CBD en ayunas o con alimentos y de mantener la misma pauta a lo largo del tratamiento. Por otro lado, consideramos que es necesario continuar las investigaciones en este ámbito para evaluar si el incremento en la biodisponibilidad de CBD por administración conjunta de comidas ricas en grasas se asocia (o no) con la mayor frecuencia de EA asociados al CBD o cambios en la efectividad.

La administración continua de CBD resulta en la acumulación del fármaco, y dosis crecientes del mismo hasta una dosis máxima de 3.000 mg/día en adultos (aproximadamente 40 mg/kg/día considerando un peso promedio de 70 kg) y de 40 mg/kg en niños, son proporcionales a la exposición sistémica correspondiente a un comportamiento de farmacocinética lineal^{5,7,30}.

Bibliografía

- Pain S. A potted history. *Nature*. 2015;525(7570):S10-1. DOI: 10.1038/525S10a
- Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol*. 2017;80:67-134. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.03.004
- Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Hard evidence at last? *J Epilepsy Res*. 2017;7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012
- Caceres Guido P, Riva N, Calle G, Dell'Orso M, Gatto M, Sberna N, et al. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role

Dosis superiores mostraron la falta de linealidad en la cinética, posiblemente debida a la disminución de la absorción de este fármaco lipofílico.

En cuanto a la eliminación, es principalmente metabólica y los valores de semivida de eliminación luego de la ingesta oral de CBD se encuentran dentro del intervalo de 14 a 60 horas^{7,30,32,33}. Esta gran variación puede ser atribuida a la demora en el equilibrio entre las concentraciones de CBD en plasma y en tejidos periféricos, principalmente adiposo, por lo que los tiempos de toma de muestra del estudio farmacocinético deben ser lo suficientemente prolongados, lo cual no ocurre en todos los estudios referenciados. También es necesario incrementar los estudios en relación con las posibles modificaciones farmacocinéticas por la administración de dosis múltiples de CBD respecto de la dosis única. En los casos de alteraciones hepáticas severas, es recomendable el ajuste de dosis dada la disminución en el aclaramiento del fármaco⁶⁰.

Los pacientes con epilepsias refractarias se encuentran polimedicados, situación que deriva en el potencial desarrollo de diversas interacciones medicamentosas. Asimismo, el CBD es un sustrato e inhibidor de diversas enzimas de la familia de los citocromos P450, por lo que es esperable que se manifiesten diversas interacciones farmacológicas⁵³⁻⁵⁸. Hasta el momento, la interacción de CBD con CLB es la que presenta mayor evidencia científica *in vitro e in vivo*^{64,65,67}. Esta interacción farmacocinética deriva en el incremento de los niveles del metabolito de CLB. Los EA descritos más frecuentes asociados al uso de CBD fueron de gravedad leve o moderada e incluyeron somnolencia, principalmente por el uso conjunto de CLB, y alteraciones gastrointestinales. Asimismo, se referencian anomalías en la función hepática concomitante al uso de ácido valproico y en baja proporción EA graves^{5,6,8,9}.

Dentro de las limitaciones del presente trabajo se debe señalar que nos hemos abocado a la farmacocinética y farmacodinamia de CBD referenciada en relación con el tratamiento de epilepsias refractarias y, por lo tanto, puede existir bibliografía adicional excluida del presente trabajo. Asimismo, una limitación del trabajo es la falta de análisis estadístico de los datos discutidos de manera cualitativa, siendo los mismos limitados dados los escasos reportes en literatura hallados hasta el momento.

Por todo lo comentado, la presente revisión brinda una actualización en el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia de CBD para reforzar el trabajo del farmacéutico clínico en el abordaje del paciente con epilepsias refractarias en tratamiento con CBD.

Financiación

Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina; Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés.

- of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):212-5. DOI: 10.1016/j.japh.2019.09.012
5. Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology.* 2018; 90(14): e1204-11. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005254.
 6. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med.* 2017;376(7):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
 7. Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. *CNS Drugs.* 2019;33(6):593-604. DOI: 10.1007/s40263-019-00624-4
 8. Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha Nunes E, Tilton N, Cilio MR. Long-term safety, tolerability, and efficacy of cannabidiol in children with refractory epilepsy: Results from an expanded access program in the US. *CNS Drugs.* 2019;33(1):47-60. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2
 9. Neubauer D, Perkovic Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav.* 2018;81:79-85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009
 10. Silvestro S, Mammama S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules.* 2019;24(8):1459. DOI: 10.3390/molecules24081459
 11. Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D, Benvenuti S. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (hemp). *Molecules.* 2018;23(10). DOI: 10.3390/molecules23102639
 12. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(3):309-16.
 13. Bow EW, Rimoldi JM. The structure-function relationships of classical cannabinoids: CB1/CB2 modulation. *Perspect Medicin Chem.* 2016;8:17-39. DOI: 10.4137/PMC.S32171
 14. Zhang X. Handbook of cannabis by Roger Pertwee. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014. *Br J Psychol.* 2015;106(3):547-8. DOI: 10.1111/bjpp.12138
 15. Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol.* 2012;54(10):613-28. DOI: 10.33588/m.5410.2011689
 16. Szafarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav.* 2014;41:277-82. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.135
 17. Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. Expression of cannabinoid receptors in human osteoarthritic cartilage: Implications for future therapies. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):3-15. DOI: 10.1089/can.2015.0001
 18. Moran BM, McKillop AM, O'Harte FP. Development of novel ligands for peptide GPCRs. *Curr Opin Pharmacol.* 2016;31:57-62. DOI: 10.1016/j.coph.2016.08.009
 19. Gaston TE, Szafarski JP. Cannabis for the treatment of epilepsy: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018;18(11):73. DOI: 10.1007/s11910-018-0882-y
 20. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia.* 2014;55(6):791-802. DOI: 10.1111/epi.12631
 21. Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Front Pharmacol.* 2017;8:422. DOI: 10.3389/fphar.2017.00422
 22. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol.* 2019;61(1):13-8. DOI: 10.1111/dmcn.14087
 23. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav.* 2017;70(Pt B):319-27. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006
 24. Reddy DS, Galub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;357(1):45-55. DOI: 10.1124/jpet.115.230151
 25. Chemin J, Monteil A, Perez-Rogues E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J.* 2001;20(24):7033-40. DOI: 10.1093/emboj/20.24.7033
 26. Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidyl-inositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(13):5193-8. DOI: 10.1073/pnas.1211204110
 27. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazetou M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics.* 2015;12(4):699-730. DOI: 10.1007/s13111-015-0377-3
 28. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidivarin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl).* 2012;219(3):859-73. DOI: 10.1007/s00213-011-2415-0
 29. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol.* 2018;9:1365. DOI: 10.3389/fphar.2018.01365
 30. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs.* 2018;32(11):1053-67. DOI: 10.1007/s40263-018-0578-5
 31. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). *Epilepsy Res.* 2015;111:85-141. DOI: 10.1016/j.epilepsyres.2015.01.001
 32. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Rimmel RP, Roslawski M, et al. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2019;60(8):1586-92. DOI: 10.1111/epi.16093
 33. Crockett J, Critchley D, Tayo B, Berwaerts J, Morrison G. A phase I, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia.* 2020;61(2):267-77. DOI: 10.1111/epi.16419
 34. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Vong S, Acton B, Corley S. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E Study. *Front Neurol.* 2019;10:716. DOI: 10.3389/fneur.2019.00716
 35. Thummel KE. Gut instincts: CYP3A4 and intestinal drug metabolism. *J Clin Invest.* 2007;117(11):3173-6. DOI: 10.1172/JCI34007
 36. Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 "pie". *Drug Metab Dispos.* 2006;34(5):880-6. DOI: 10.1124/dmd.105.008672
 37. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(4):327-60. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00003
 38. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res.* 2016;8(8):3448-59.
 39. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest.* 2003;33(Suppl 2):6-9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x
 40. Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-nanoparticles as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *J Control Release.* 2017;266:1-7. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.011
 41. Atsman J, Cherniakov I, Izgelov D, Hoffman A, Domb AJ, Deutsch L, et al. PTL401, a new formulation based on pro-nano dispersion technology, improves oral cannabinoids bioavailability in healthy volunteers. *J Pharm Sci.* 2018;107(5):1423-9. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.020
 42. Dev A, Mundke MS, Pawar PK, Mohanty S. Critical aspects in sublingual route of drug delivery. *Pharm Biol Eval.* 2016;3(1):42-9.
 43. Epidiolex® (cannabidiol) oral solution, CV. Initial U.S. Approval: 2018 [consultado: 02/2020]. Disponible en: https://www.epidiox.com/sites/default/files/EPIDIOLEX_Full_Prescribing_Information.pdf
 44. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980;215(1):35-44.
 45. Wahlgvist M, Nilsson IM, Sandberg F, Agurell S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol.* 1970;19(9):2579-84. DOI: 10.1016/0006-2952(70)90007-9
 46. Klausner HA, Wilcox HG, Dingell JV. The use of zonal ultracentrifugation in the investigation of the binding of delta-9-tetrahydrocannabinol by plasma lipoproteins. *Drug Metab Dispos.* 1975;3(4):314-9.
 47. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G. Binding of (+) and (-)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (-)-delta-9-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol.* 1974;26(11):914-6. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1974.tb09207.x
 48. What you should know about using cannabis, including CBD, when pregnant or breastfeeding? The Food and Drug Administration (FDA); 2019 [consultado: 02/2020]. Disponible en: [fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding](https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding)
 49. US National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (LactMed) [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): 2006, p. CASRN: 8063-14-7 [consultado: 02/2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501587/>.
 50. Alozie SO, Martin BR, Harris LS, Dewey VL. 3H-delta-9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabidiol and 3H-cannabigerol: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 1980;12(2):217-21. DOI: 10.1016/0091-3057(80)90359-7

51. Siemens AJ, Walczak D, Buckley FE. Characterization of blood disappearance and tissue distribution of [³H]cannabidiol. *Biochem Pharmacol.* 1980;29(3):462-4. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90532-8
52. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev.* 2014;46(1):86-95. DOI: 10.3109/03602532.2013.849268
53. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci.* 2011;89(5-6):165-70. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.05.018
54. Harvey DJ. Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. En: Watson RR, (ed.). *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse.* Boca Ratón (FL): CRC Press; 1991. p. 279-365.
55. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phyto-cannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos.* 2011;39(11):2049-56. DOI: 10.1124/dmd.111.041384
56. Brown NK, Harvey DJ. In vitro metabolism of cannabichromene in seven common laboratory animals. *Drug Metab Dispos.* 1990;18(6):1065-70.
57. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinol. En: Pertwee RG (ed.) *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 168. Springer: Berlin, Heidelberg; 2005. DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23
58. Ujvary I, Hanus L. Human metabolites of cannabidiol: A review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2016;1(1):90-101. DOI: 10.1089/can.2015.0012
59. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom.* 1986;13(2):77-83. DOI: 10.1002/bms.1200130206
60. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G. A phase 1, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol (CBD) in subjects with mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(8):1110-9. DOI: 10.1002/jcph.1412
61. Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of rifampicin, ketoconazole, and omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *SpringerPlus.* 2013;2(1):236. DOI: 10.1186/2193-1801-2-236
62. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(4):332-8. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-129>
63. Huddart R, Leeder JS, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics.* 2018;28(4):110-5. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000327
64. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A phase 1, open-label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug-drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and cannabidiol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-31. DOI: 10.1002/cpdd.665
65. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doohan PT, Martin LJ, *et al.* Co-administered cannabidiol and clobazam: preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia.* 2019;60(11):2224-34. DOI: 10.1111/epi.16355
66. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2017;58(9):1586-92. DOI: 10.1111/epi.13852
67. Geoffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(8):1246-51. DOI: 10.1111/epi.13060
68. Zendulka O, Dovrtelova G, Noskova K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš L, *et al.* Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26. DOI: 10.2174/1389200217666151210142051
69. Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farre M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):554-66. DOI: 10.2174/1871527316666170413104516
70. Holland M, Lau D, Allen J, Arnold J. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):815-24. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707467
71. Holland M, Panetta J, Hoskins J, Bebawy M, Roufogalis BD, Allen JD, *et al.* The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(8):1146-54. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.12.033
72. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Eshkoli T, Sheizaf B, Sheiner E, *et al.* Cannabidiol enhances xenobiotic permeability through the human placental barrier by direct inhibition of breast cancer resistance protein: An ex vivo study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):e1-573.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.005
73. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, *et al.* Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):850-7. DOI: 10.1124/jpet.105.098541
74. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, *et al.* Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *Peer J.* 2013;1:e153. DOI: 10.7717/peerj.153
75. Brzozowska N, Li K, Wang X, Booth J, Stuart J, McGregor IS, *et al.* ABC transporters P-gp and Bcrp do not limit the brain uptake of the novel antipsychotic and anticonvulsant drug cannabidiol in mice. *Peer J.* 2016;4:e2081. DOI: 10.7717/peerj.2081



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy

Farmacología clínica de cannabidiol en epilepsias refractarias

Paula Schaiquevich^{1,2}, Natalia Riva^{1,2}, Cecilia Maldonado³, Marta Vázquez³, Paulo Cáceres-Guido⁴

¹Precision Medicine, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina. ²National Scientific and Technical Research Council, Buenos Aires, Argentina. ³Pharmaceutical Science Department, School of Chemistry, Universidad de La República, Montevideo, Uruguay. ⁴Unit of Clinical Pharmacokinetics, Pharmacy, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Author of correspondence

Paula Schaiquevich, PhD
Precision Medicine,
Hospital de Pediatría JP Garrahan
Combate de los Pozos 1881
C1245AAL, Buenos Aires, Argentina..

Email:
paula.schaiquevich@gmail.com

Received 17 December 2019;
Accepted 23 March 2020.
DOI: 10.7399/fh.11390

How to cite this paper

Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of cannabidiol in refractory epilepsy. Farm Hosp. 2020;44(5):222-9.

Abstract

Objective: The aim of this article is to provide a systematic and updated review on the pharmacology of cannabidiol in the context of refractory epilepsy, with special emphasis on its pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions.

Method: A review of the literature related to cannabidiol pharmacokinetics, adverse drug reactions and drug-drug interactions was carried out in the context of refractory epilepsy, through a search in PubMed and LILACS.

Results: Original studies that exhaustively describe the pharmacokinetics of cannabidiol are limited but informative. Cannabidiol is rapidly absorbed and its bioavailability increases when administered with high fat meals. Cannabidiol exhibits a linear pharmacokinetic profile for doses up to 3,000 mg/day and accumulates after multiple administrations. Elimination half-life has been reported between 14 h and 60 h depending on the sampling times of each study; changes in cannabidiol elimination due to continuous administration cannot be discarded. Of all reported drug-drug interactions with anticonvulsants or other co-administered drugs in patients with epilepsy, the strongest evidence is provided with clobazam. The most frequent cannabidiol-related adverse drug reactions were low to moderate and included somnolence, mainly related to concomitant administration of clobazam, and gastrointestinal alterations. Also, liver function abnormalities were reported during the use of cannabidiol and valproic acid.

Resumen

Objetivo: El objetivo del presente trabajo es brindar una revisión sistemática y actualizada acerca de la farmacología de cannabidiol, con especial énfasis en la farmacocinética, eventos adversos e interacciones, vinculada al uso de este fármaco en epilepsias refractarias.

Método: Se realizó una revisión de los trabajos publicados y relacionados con la farmacocinética y los eventos adversos e interacciones farmacológicas de cannabidiol utilizado para el tratamiento de las epilepsias refractarias mediante una búsqueda en PubMed y LILACS.

Resultados: Los estudios originales que describen la farmacocinética de cannabidiol de manera exhaustiva son limitados aunque informativos. La absorción de cannabidiol es rápida y se incrementa la biodisponibilidad por la ingesta conjunta de comidas ricas en grasas. El cannabidiol presenta farmacocinética lineal hasta dosis de 3.000 mg/día y se acumula por la administración continua. La semivida de eliminación se referencia entre 14 y 60 horas dependiendo de los tiempos de toma de muestra del estudio farmacocinético y no se descartan modificaciones en la eliminación por la administración en dosis múltiples. De las interacciones farmacológicas entre cannabidiol con otros fármacos antiepilépticos referenciadas hasta el momento, aquella con clobazam es la que presenta mayor evidencia científica. Los eventos adversos más frecuentes asociados al uso de cannabidiol fueron de gravedad leve o moderada e incluyeron somnolencia, principalmente por el uso conjunto de clobazam, y alteraciones gastrointestinales.

KEYWORDS

Cannabidiol; Pharmacokinetics; Drug resistant epilepsy; Adverse drug reactions; Drug interactions.

PALABRAS CLAVE

Cannabidiol; Farmacocinética; Epilepsia refractaria; Eventos adversos a fármacos; Interacciones farmacológicas.



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.

Conclusions: Given the increased use of cannabidiol in refractory epilepsy, a comprehensive understanding of its pharmacological profile is essential for the clinical team. Specifically, clinical pharmacists play an important role in monitoring cannabidiol's safety and efficacy. This approach leads to treatment optimization, allowing to maximizing the pharmacological activity and minimizing the occurrence of adverse events as well as drug-to-drug interactions. Clinical follow-up is essential to avoid discontinuation of treatment or exacerbation of adverse events, which may impair the patients' quality of life.

Introduction

Cannabis sativa has been an important resource in the therapeutic arsenal of herb shops and medical pharmacopoeia for many centuries but it was only at the beginning of the 1990s that science provided a better understanding of its clinical potential^{1,2}. Over the years, a significant increase has been observed in the number of reports (mainly pre-clinical studies) looking into the mechanism of action of cannabinoids (CBs). Nonetheless, few properly monitored case studies and clinical studies on the efficacy, effectiveness or safety of CBs have been published³. This means that healthcare professionals, including clinical pharmacists, play a very important role in promoting an appropriate use of CB-based formulations such as cannabidiol (CBD) and tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC)⁴. In this context, a significant expansion in the uses of CB is expected in the next few years. This will require healthcare professionals to be appropriately trained in CB pharmacology to provide clinical decision support⁴.

Regarding CBD, refractory or drug-resistant epilepsy is the physiopathological condition for which it is most frequently prescribed. Several clinical studies demonstrate the effectiveness and safety of the treatment, particularly in children suffering from the disease⁵⁻¹⁰. Nevertheless, data on the potential adverse events associated to CBD are limited. Thus, a pharmacologically effective treatment may eventually be discontinued. Gaining such knowledge is essential for appropriate clinical management⁴. In addition, CBD is routinely administered in patients who also receive other drugs and/or nutrients that could interact with it, limiting the efficacy and increasing the toxicity of CBs or the concomitant drugs³.

Cannabis sativa contains over 500 different compounds including flavonoids, terpenes and CBs, in addition to carbohydrates, fatty acids and their esters, amides, amines and phytosterols¹. At least one-hundred of the CBs compounds are pharmacologically active^{3,12,13}. According to the demonstrated pharmacological activity and the quantity, CBD and THC are the main compounds in *C. sativa* (Figure 1). CB acids are present as primary

metabolites in *C. sativa* but do not produce any significant psychotropic effects. However, they do exhibit some pharmacological activity.

Conclusiones: Ante la creciente demanda de la utilización de cannabidiol en epilepsias refractarias, es fundamental el conocimiento de su farmacología por parte del equipo de salud. En especial, el farmacéutico clínico juega un papel primordial en la monitorización de su seguridad y eficacia. Esto permite la optimización del tratamiento clínico del cannabidiol administrado conjuntamente con otros fármacos antiepilépticos de mayor uso, lo que conduce a maximizar la actividad farmacológica y minimizar la aparición de eventos adversos al igual que de interacciones farmacológicas. El seguimiento clínico del paciente resulta fundamental para evitar la discontinuación del tratamiento o exacerbación de eventos adversos que afecten la calidad de vida del paciente.

metabolites in *C. sativa* but do not produce any significant psychotropic effects. However, they do exhibit some pharmacological activity. Cannabidiolic acid (CBDA) and tetrahydrocannabinolic acid (THCA) are the natural precursors of CBD and Δ^9 -THC, which convert to them through exposure to UV radiation, heat, and long-term storage^{2,13}.

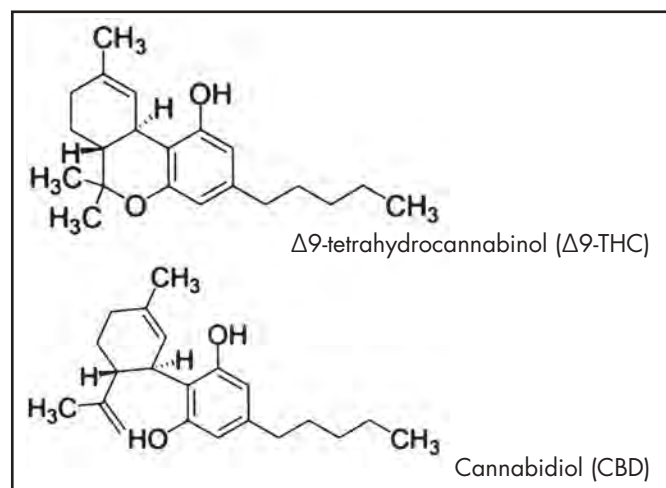
The discovery of the endocannabinoid system, including endogenous CBs or endocannabinoids such as anandamide, CB receptors and their regulatory enzymes, made a decisive contribution to the understanding of the pharmacological profile of CBs¹⁴. The endocannabinoid system plays an homeostasis-regulating role in the brain, the skin, the digestive tract, the liver, the cardiovascular system, the genitourinary system and even the bones.

G protein-coupled receptors, nowadays known as CB1 and CB2, differ in the biological processes they are involved and in their anatomic distribution. CB1 receptors predominate in the central and peripheral nervous systems and are less active in other tissues such as the spleen, the tonsils, the gastrointestinal tract, the uterus, the prostate and the adrenal glands. In contrast, CB2 receptors are found mainly in the immune system and are less represented in the central and peripheral nervous systems and the gastrointestinal tract¹³⁻¹⁵. The roles of these receptors are also different: while CB1 receptors are involved in the central regulation of food intake, response to novelty and stress, addictive behavior, regulation of hepatic and gastrointestinal activity, smell and cardiovascular activity, CB2 receptors play a role in immune regulation, neurodegeneration and, to a lesser extent, in the processing of reward and addictive behavior¹⁶. THC exerts its main psychoactive effects mediated by CB1 receptors¹.

Noticeably, not all CB activity is mediated by CB1 or CB2 receptors. G protein coupled receptors 18 and 55 (GPR18 and GPR55), the transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1) and peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma (PPAR α and PPAR γ) also play an important role^{3,15,17-19}. This means that CBD is a non-psychoactive substance involved in modulating different receptors outside the endocannabinoid system, which explains its antiepileptic, anti-inflammatory, analgesic and anxiolytic properties^{19,22}.

The mechanism of action of CBD in the setting of epilepsy is not yet fully understood. CBD has demonstrated significant activity against the disease and has been found to bind to more than 65 different molecular targets. However, the concentrations required for binding do not seem to be achievable in the human brain²². Moreover, the idea that THC could contribute to the anti-seizure activity of CBD through the CB1 receptor should not be ruled out^{19,23}. The main molecular targets of CBD include voltage-dependent calcium channels, which are involved in regulating neuronal excitability. The interaction of these channels with CBD results in their inhibition, which could explain their anti-seizure activity²⁴. The agonistic activity of CBD on TRPV1 leads to a desensitization of voltage-dependent calcium channels and normalization of intracellular calcium levels²⁴. Regarding serotonin receptors, subtypes 5-HT1A and 5-HT2A could constitute a valid therapeutic target for CBD^{19,24}. Other receptors related with the activity of CBD in epilepsy include glycine-activated ion channels, GPR55, the γ -aminobutyric acid type A (GABA $_A$) receptor, modulation of adenosine, the voltage-dependent anion-selective protein (VDAC1) and the release of tumor necrosis factor-alpha (TNF α)^{21,25-27}. In addition, CBD appears to exert an anti-seizure effect by inhibiting the μ and δ opioid receptors²⁴. CBD also seems to reduce inflammation of the nervous system by downregulating its proinflammatory

Figure 1. Molecular structure of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol.



functions and inhibiting astrocyte signaling, which has shown to prevent proliferation of inflammatory cytokines (IL-6) in animal models. However, the role played by neuroinflammation in the onset and progression of seizures is still under research¹⁹. Moreover, other kinds of CB such as cannabichromene, Δ^9 -THC and CBD propyl analogs (Δ^9 -tetrahydrocannabivarin and cannabidivarin, respectively) were also found to be active in the central nervous system, although their molecular pharmacology and mechanisms of action are less understood²⁰.

CBD is able to modulate some of the effects of Δ^9 -THC as it decreases the psychoactive effects of Δ^9 -THC, boosting its tolerability and potentiating its therapeutic range. Besides, CBD may counteract some of the psychoactive effects of CB1 activation on the brain, possibly through an indirect enhancement of the activity of adenosine A1 receptors. This may explain, at least in part, why users of cannabis preparations with a high CBD/ Δ^9 -THC ratio are less likely to develop psychotic symptoms than those using preparations using preparations for which this ratio is low. These and other mechanisms of action of CBD may contribute to the so-called "entourage effect" between CBD and THC and to the ability of CBD to reduce THC's psychoactive side effects^{16,20}. At the same time, CBD may reinforce the anti-seizure effects of Δ^9 -THC²⁰.

Treatment with CBD involves regular and continuous administration of the drug over time. The pharmacokinetic profile of CBD depends on several factors including the administration route, the type of product, the concomitant administered drugs, the pathological status of the patient, and even the type of diet. For that reason, the present study focuses only on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of CBD contained in products approved by health authorities. As these products are manufactured under good manufacturing practices, the composition is well established, the potential variability in CBD pharmacokinetics or safety will not depend on the pharmacotechnical characteristics of the drug product.

Furthermore, it is worth mentioning that CBD pharmacokinetic profile varies across different animal species. This fact must be taken into consideration when performing clinical studies, so as not to make incorrect extrapolations and draw erroneous conclusions²⁸.

The present paper reviews the state of the art of CBD pharmacology, with special emphasis on the pharmacokinetics, drug-drug interactions and adverse drug reactions related to CBD in the context of refractory epilepsy. It also provides key tools to assist clinicians in daily practice.

Methods

The present review included preclinical and cohort studies of pediatric and adult patients published in PubMed and LILACS up to December 2019. The search included the following MeSH terms: "cannabidiol", "pharmacokinetics", "bioavailability", "adverse drug reactions", "drug-drug reactions" and free-text terms in Spanish. The following filters were applied in a sequential, additive and alternative manner: "Other animals", "Humans", "Clinical trials", "Adults: +19 years" and "Child: birth-18 years". In order to analyze the pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of CBD and their mutual association, only original *in vitro* studies were considered, as well as studies performed in animal models or pediatric or adult human subjects, as appropriate for each variable under study, provided that the manuscripts were available in their full text format.

Results

In total, 2,783 articles were identified, of which 61 met the extended selection criteria. Of these, 31 articles were included, which were original *in vitro* studies as well as original studies performed in humans or animals.

Pharmacokinetics

Absorption of CBD was found to be fast, with maximum plasma concentrations (C_{max}) being reached at 0.5-6 h following administration in children and adults^{29,34}. A study on adult volunteers analyzed the behavior of CBD following single and increasing doses between 1,500 and 6,000 mg, with maximum plasma concentration (C_{max}) being attained at 3-5 h (T_{max}) from administration, regardless of dose³⁰. It was also found that for doses of CBD equal or higher than 4,500 mg (approximately 64 mg/kg/day, considering an average weight of 70 kg for an adult), CBD presents a non-linear pharmacokinetics, i.e. as both C_{max} and the area under

the curve defined by the concentration over time (AUC) showed disproportional increases relative to the change in dose. Furthermore, no differences were observed in the elimination half-life with the increasing CBD doses. Therefore these results suggest bioavailability decreases with higher CBD doses³⁰. Nevertheless, children showed a linear increase in systemic CBD exposure between 10 and 40 mg/kg/day doses⁷.

After repeated administration of 750 or 1,500 mg of CBD every 12 h, the steady state was reached after 2-4 days. CBD and its metabolites T_{max} were attained at 3 h, regardless of the dose. In this cohort of volunteers taking multiple doses between 750 and 1,500 mg, a 2 to 3-fold accumulation of CBD was observed. Also, CBD systemic exposure doubled by twice increasing the dose, which corresponds to linear pharmacokinetics in the evaluated dose range³⁰. Another interesting finding in this study was that systemic exposure to CBD administered during the night was 2- to 6-fold higher than that recorded during daytime administration (following an 8-12 h fasting period). This may be explained as a result of a postprandial and chronopharmacokinetic effect.

Although no reports exist regarding CBD oral bioavailability, it is estimated to be low (6-10%) given the first pass effect mainly mediated by the CYP3A4 enzyme, a member of the most abundantly expressed P450 subfamily in the small intestine, which acts as a barrier against xenobiotics^{35,37}. Moreover, the highly hydrophobic nature of CBD, and its low solubility in gastrointestinal fluids, explain CBD's low oral bioavailability³⁷.

Recent studies shed some light into the food effect on the bioavailability of CBD. Zgair *et al.* found an increase in CBD oral bioavailability in an animal model when they administered it together with a following a high-fat/calorie meal. This increase probably occurred because the lipid-rich meals favored absorption of CBD, mediated by the lymphatic system of the gut³⁸. Several studies on healthy adults have shown that administration of a low dose (300, 750 or 1,500 mg) of CBD following with a high-fat/calorie meal results in a four-fold increase in the CBD systemic exposure compared with its administration on an empty stomach^{30,32,33}. Some authors report that the variability of CBD plasma concentrations was lower after it was administered with a meal³⁰. In addition, administration of 750 mg of CBD accompanied by a low-fat/calorie meal or by milk also led to a 3 to 4-fold increase in the bioavailability of the CB given the reduction in the apparent volume of distribution (V_d/F) and the apparent clearance (Cl/F), but not in the elimination half-life (t_{1/2})³³. These results mean that administration of CBD with food leads to increased bioavailability. This effect may be due to the fact that lipid-rich foods increase gastrointestinal transit time and stimulate the secretion of bile acids that emulsify lipids and hydrophobic compounds, promoting dissolution and absorption of CBD. On the other hand, preclinical studies have suggested that hypercaloric meals favor absorption of CBD, mediated by the gut's lymphatic transport system³⁸. Nevertheless, it would be interesting to determine whether this increased bioavailability results in an improvement in the control of seizures, and if so, without affecting the incidence of adverse drug reactions.

Importantly, efflux pumps such as ATP-dependent transporters may play a very significant role in the bioavailability of drugs³⁹.

As CBD is poorly water-soluble and is subject to an extensive first-pass metabolism in the gastrointestinal tract, an alternative way to increase its absorption and improve its bioavailability is sublingual administration^{40,41}. This route of administration bypasses the first-pass metabolism, with the active ingredient reaching directly into the systemic circulation. However, this route of drug administration may lead to a decrease in bioavailability given the existence of a salivary gland below the tongue that is stimulated by sublingual formulations, being difficult for the patient to avoid swallowing⁴².

Regarding distribution, both CBD and its metabolites bind strongly to plasma proteins (>95%), mainly low-density lipoproteins. Around 10% of CBD is bound to circulating red blood cells and only 2-3% is unbound^{20,43,46}. Given its lipophilic nature, CBs are widely distributed in the body; firstly in highly vascularized organs, then in less vascularized tissues and finally in fatty tissues, where it is stored on a long-term basis. The affinity of CBD to fatty tissue prompts its deposit after chronic administration particularly in obese patients. CBs cross the placenta and are excreted through breast milk during lactation. Studies on pregnant animals

found that fetal plasma concentrations of CB were 10% of maternal concentrations^{48,49}.

In healthy adults who received a dose between 1,500 and 6,000 mg of CBD, Vd/F reached values between 1,111 and 1,909 L, in line with reports describing CBD's high volume of distribution³⁰. Although there are no data on the concentration of CBD in different types of human tissues, studies performed in rats showed that CBD concentrations in the brain was 30% of that observed in the plasma, with a homogeneous distribution across all cerebral regions^{50,51}.

A series of *in vitro* studies on human liver models suggested that enzyme-catalyzed processes responsible for CBD metabolism comprise oxidation, mediated by cytochrome P450 (CYP) isoenzymes CYP2C19, CYP3A4 and, to a lesser extent, CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A5, as well as the glucuronyl-transferase activity of uridine-diphosphate glucuronidase (UGT) UGT1A7, UGT1A9 and UGT2B7^{52,53}. These reactions involve oxidation of the molecule to form 7-OH-CBD, and subsequent modifications that result in the formation of over 100 metabolites identified in different organisms⁵⁴. The CYP2C19 enzyme mediates the formation of the pharmacologically active metabolite 7-OH-CBD, which is in turn transformed by CYP3A4 to 7-COOH-CBD, an inactive and main compound found in human blood^{30,33,52-54}. CBD also metabolizes, to a lesser extent, to 6-OH-CBD through the CYP2C19 and CYP3A enzymes, as well as to other inactive metabolites, through the CYP1A and CYP3A enzymes^{54,58}. Noticeably, even if the predominant metabolites are 6-OH, 7-OH and 7-COOH-CBD, the metabolite profile differs across different animal species, so extrapolation to humans of the results obtained in animals should be done with caution.

Clearance of intact CBD, CBD-glucuronide and free or conjugated metabolites occurs mainly through the feces. Renal excretion plays a minor role⁵⁷. More than thirty years ago, in a study on healthy adult volunteers administered with 20 mg of deuterated intravenous CBD, the clearance reported was 960-1,560 ml/min and the elimination half-life was 24 h^{58,59}. Sixteen percent of all cleared CBD was excreted in the urine, most of it as unchanged drug and, in a smaller proportion, as CBD conjugates. The feces contained 33% of the eliminated products, mainly as unchanged CBD and also, in a smaller proportion, as mono- and dihydroxylated metabolites, carboxylic derivatives and glucuronid acid conjugates⁵⁹.

Several studies on adults obtained CL/F values between 6 and 20 L/h/kg following oral administration of CBD regardless of the dose, which represents a substantial elimination of the drug from the body^{30,33}. In pediatric populations, to date, only one study has been published on this subject reporting CL/F of CBD oil. CL/F values ranged between 24 to 38 L/h/kg in all patients, regardless of whether they received CBD alone or CBD with clobazam⁷. Noticeably, in adults with severe hepatic impairment, CL/F was 0.3 L/h/kg⁶⁰. This will be discussed below.

Drugs like CBD that exhibits a wide distribution in the adipose tissue leading to a multi-exponential decrease in their plasma concentration. Therefore, the $t_{1/2}$ value may be misleading as the balance between plasma and adipose tissue concentrations is gradually reached. This explains the dissimilar $t_{1/2}$ values reported in the literature for CBD in children and in adults, after a single or multiple doses, ranging between 14 and 60 h^{7,30,33}.

Pharmacokinetics in liver dysfunction

As mentioned above, CBD undergoes a predominantly hepatic metabolism, which means that any functional alteration in the liver is likely to affect CBD pharmacokinetics. A recent study reported at the effect of liver dysfunction on CBD pharmacokinetics in adults with a normally functioning liver or with mild, moderate or severe hepatic alterations⁶⁰. Systemic CBD exposure increased two to five times, correlated with the degree of liver dysfunction. Besides, an increase in $t_{1/2}$ and a reduction of CL/F was observed in patients with severe hepatic impairment. Regarding metabolites, high systemic exposure to 6-OH and 7-OH-CBD was found in severe cases of liver dysfunction. On the contrary, systemic exposure to 7-COOH-CBD decreased in patients with severe liver dysfunction, probably as a result of a decreased metabolic rate. Furthermore, the manufacturer of Epidiolex®, a product that contains CBD as an active ingredient, recommends titrating the dose in patients with moderate or severe liver dysfunction⁴³. These re-

sults highlight the need of close therapeutic monitoring in patients with liver dysfunction.

Pharmacokinetics in the pediatric setting

After the administration of 1.25 mg/kg/day of CBD in pediatric patients with refractory epilepsy, C_{max} was approximately 30 ng/mL and T_{max} was 2.5 h⁵. In the same study, repeated administration of 5, 10 or 20 mg/kg/day of CBD resulted in a mean C_{max} of 130, 242 and 380 ng/mL, respectively. This demonstrates a linear increase in CBD systemic exposure according to the dose in the study range. Nonetheless, the authors reported an AUC variability between 20 and 120%. The main metabolite was 7-COOH-CBD with an exposure between 12 and 17 times higher than that of CBD. Systemic exposure to 6-OH-CBD was lower than 6%. The ratio between 6-OH-CBD and CBD exposure remained constant throughout the three dosing levels. This was not the case for the ratio between 7-COOH-CBD and CBD AUC. This highlights the importance of the metabolic pathway of CBD towards 7-COOH-CBD and the accumulation of this metabolite.

In another pharmacokinetic study in pediatric patients⁷ subjects received a synthetic formulation of CBD (different from that used in the previously cited study) during 10 days at doses of 10, 20 and 40 mg/kg/day BID. This report showed that CB exposure increased proportionally with the administered dose. Mean C_{max} values for each dose were 120, 220 and 427 ng/mL, respectively, which supports the hypothesis that CBD has a linear pharmacokinetic profile. However, these C_{max} values double those reported by Devinsky *et al.*⁵, which may be attributed to the number of samples obtained to characterize the pharmacokinetic profile and to the different CBD formulations. Moreover, the authors reported a CBD $t_{1/2}$ between 20 and 30 h regardless of the dose administered, which supports the linear pharmacokinetics hypothesis. Importantly, authors reported high interindividual variability in CBD pharmacokinetics and lower CBD concentrations in children younger than 2 years old compared to other groups of pediatric patients. These findings emphasize the need of characterizing CBD pharmacokinetics for each available product on the market and adapting the CBD dose to the individual requirements according to the age.

Drug-drug interactions

Drug-drug interactions may be additive, synergistic or antagonistic and may result in an altered therapeutic response (therapeutic failure or toxicity). Pharmacokinetic interactions develop as CBD is predominantly metabolized by CYP450 enzymes. This means that concomitant administration of drugs that induce or inhibit the isoenzymes that play a role in the transformation of CBD will modify its systemic exposure. It should be emphasized that there may be different types and degrees of interaction between the co-administered drug and CBD according to the available products on the market. Particularly, these formulations are not always approved by the health authorities and their composition and degree of purity often remain unknown. This means that if the concentration of CBD in the product is lower or higher than the one informed on the label, the interaction may not occur or, conversely, may be substantially higher than that recorded for pharmaceutical grade CBD products. For that reason, this study only addresses interactions observed in studies using pharmaceutical grade CBD products.

Interactions between Sativex® (composed of CBD and THC in a 1:1 ratio) and rifampicin, ketoconazole and omeprazole were evaluated in adult volunteers. Co-administration of repeated doses of rifampicin, a well-known CYP3A4 and CYP2C19 inducer, resulted in a 50% reduction of CBD (and THC) systemic exposure and an increase in CL/F, whereas concomitant administration of ketoconazole (a CYP3A4 inhibitor) led to a 100% increase in CBD systemic exposure. Moderate CYP2C19 inhibitors such as omeprazole were not found to have any effect on CBD pharmacokinetics⁶¹.

The *in vitro* inhibitory activity of CBD on CYP2C19 can also be observed in clinical practice, specifically in patients with epileptic encephalopathy, who are often treated with a combination of CBD and clobazam (CLB). Biotransformation of CLB through demethylation, gives rise to the active metabolite N-desmethyl-clobazam (N-CLB), which is metabolized by CYP3A4, CYP2C19 and CYP2B6. Subsequently, N-CLB becomes hydroxylated to

form an inactive metabolite 4'-OH-N-CLB through the action of CYP2C19⁶³. For this reason, co-administration of CLB and CBD (which inhibits CYP2C19 and CYP3A4) results in the inhibition of N-CLB metabolism and the accumulation of N-CLB with development of adverse events such as somnolence⁶⁴⁻⁶⁷.

In pediatric epileptic patients, combined treatment with CBD and CLB did not affect CLB systemic exposure but did result in a 500% increase in N-CLB concentrations after 21 days. Also, the ratio between N-CLB and CLB concentrations, increased up to 660% compared to the first day of treatment with CBD, which exhibit the metabolic inhibition of N-CLB and the accumulation of that metabolite⁶⁶. In line with these findings, a study by Geoffrey *et al.* in pediatric patients who received CBD (at a dose that increased from 5 mg/kg to 25 mg/kg/day) and CLB, demonstrated a 500% increase in N-CLB levels as a result of the combined treatment. The increase in N-CLB levels led to the appearance of somnolence, which resolved when the dose of CLB was reduced⁶⁷. CBD concentrations may also be affected. A two-fold increase in CBD exposure was observed in patients receiving 40 mg/kg/day doses of CBD simultaneously with CLB⁷. In these pediatric patients, CLB and N-CLB concentrations were twice as high as those found in patients receiving lower doses of CBD. Lastly, in pediatric and adult epileptic patients who received CBD (initial dose: 5 mg/kg/day increasing to a maximum of 50 mg/kg/day)⁶⁶, an increase in serum concentrations of N-CLB, topiramate and zonisamide was observed when higher doses of CBD were administered. This may be explained by the competition for the CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4-metabolic pathways.

The only study on healthy adult volunteers designed to quantify the interaction between clobazam, stiripental or valproate with CBD and its metabolites demonstrated a notable increase in N-CLB exposure without alteration of the pharmacokinetic profile of stiripental, valproate or valproate metabolite after concomitant administration with CBD⁶⁴. Furthermore, repeated administration of clobazam led to an increased in 7-OH-CBD exposure without modification of CBD or 7-COOH-CBD. Stiripental, in turn, led to a slight but significant decrease in 7-OH-CBD and 7-COOH-CBD exposure. Once again, valproate did not affect CBD pharmacokinetics.

Other drugs are subject to interactions with CBD given its inhibitory effect on the activity of CYP2C19 and CYP3A4, and to a lesser extent on CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP3A5, CYP2D6 and CYP2C9, and on glucuronidation enzymes UGT1A9 and UGT2B7^{53,55,57,68,69}. Therefore, dose adjustments of drugs subject to metabolism by these enzymes, such as valproic acid, are recommended. Also, phenobarbital, carbamazepine and phenytoin are enzymatic inducers which, according to data obtained from *in vitro* studies, could promote a decrease in CBD levels⁵³. Furthermore, CBD may induce an increase in antiepileptic drug concentrations through enzyme inhibition or disrupt the activity of P-glycoprotein (Pgp).

Some *in vitro* and animal studies have demonstrated that CBD interacts with ATP-dependent transporters such as the breast cancer resistance protein (Bcrp) and Pgp. For this reason, modulation of these efflux transporters by CBD could also have an impact on the absorption and bioavailability of other concomitantly administered drugs. According to some preclinical

studies, CBD inhibits Pgp and Bcrp and could therefore lead to pharmacokinetic changes in other drugs that are substrates of these transporters^{70,73}. Although cytochrome P450 enzymes inhibitors are often substrates, *in vitro* studies with Madin-Darby Canine Kidney (MDCK) cells and *in vivo* studies on murine models demonstrated that CBD is not a Pgp substrate but induces a negative regulation in Pgp expression^{74,75}. Thus, given that overexpression of these transporters has been described in refractory epilepsy, the concomitant use of CBD and antiepileptic drugs substrates of these transporters such as phenytoin, would be beneficial since it would lead to higher concentrations of the antiepileptic drugs at the site of action.

In summary, therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs, including CBD, is essential to optimize the treatment as drug-drug interactions may result in adverse events or therapeutic failure.

CBD adverse drug reactions

Different studies conducted in pediatric patients with Dravet syndrome and refractory seizures who received CBD 5 to 20 mg/kg/day BID in combination with other antiepileptic drugs, reported that at least 90% of patients developed adverse drug reactions (ADRs)^{5,6}. Most frequent ADRs included somnolence, diarrhea, decreased appetite, fatigue, vomiting, fever, seizures and upper respiratory tract infections. Liver function tests yielded normal results^{5,6,7,34}. Eighty-four percent of ADRs were mild to moderate in the CBD group, and were related to the administration of the compound. Severe ADRs comprised fever, seizures, thrombophlebitis, apnea and skin rash^{6,7}. Although some studies indicate that ADRs occurred regardless of the administered dose, others confirm the existence of a relationship between CBD dose and certain ADRs such as decreased appetite, diarrhea, weight gain, somnolence and psychomotor agitation^{5,7}. In patients with clinically significant weight loss, dose reduction or suppression of CBD generally led to stabilization and weight gain⁸. Noticeably, 80% of patients who developed somnolence, were also receiving CLB. In most patients, the event was reversed by decreasing the CLB dose. Importantly, patients treated with valproic acid presented abnormal liver function tests^{5,6,34}. In some cases these values normalized after reduction of the valproate dose or discontinuation of CBD^{5,6,8}.

In a retrospective study, which analyzed 70 children, adolescents and young adults suffering from refractory epilepsy, ADRs were evaluated after administration of CBD oil solution at a CBD dose of 1-3 mg/kg/day to 16 mg/kg/day BID. The most commonly used concomitant antiepileptic drugs included valproic acid, clobazam, vigabatrin, lamotrigine and phenobarbital, followed by levetiracetam, topiramate, rufinamide and oxcarbazepine. AEs were observed in five children. One patient developed reduced motility at a dose of 20 mg/kg/day, which reversed by reducing the dose to 10 mg/kg/day. A morbidly obese patient receiving high doses of CBD (1,000 mg/day), developed nocturnal enuresis which reversed by reducing the dose to 800 mg/day. In one patient, development of eosinophilia caused the discontinuation of CBD treatment, although the association between the adverse events and CBD was unclear. Stomachache in one patient was associated with slightly elevated liver enzymes, which normalized after reduction of CBD doses⁹.

Table 1 provides a description of the most frequent and the most severe adverse drug reactions associated to CBD.

Table 1. Adverse drug reactions to cannabidiol

Classification	Adverse drug reactions
Common adverse events	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatologic: Skin rash. - Gastrointestinal: Decreased appetite, diarrhea and vomiting. - Immunologic: Infection (upper respiratory tract). - Neurologic: Asthenia, insomnia (sleeping difficulty or sleeping disorders), somnolence (in general associated to clobazam), sedation, dizziness, seizures, catatonia. - Others: Fatigue, anemia, general discomfort, changes in normal behavior, ataxia, weight loss and fever.
Severe adverse events	<ul style="list-style-type: none"> - Hepatic: Higher liver aminotransferase levels. - Psychiatric: Suicidal ideation and behavior. - Respiratory: Hypoxia and respiratory failure. - Others: Weight loss.

Discussion

The increasing use of CBD in the treatment of refractory epilepsy has attracted the interest of the scientific and clinical community as well as the general population using the drug. For that reason, it is extremely important that health care professionals, specially pharmacists, are informed regarding the approved uses of CBD, its mechanism of action, pharmacokinetic characteristics, effectiveness and safety profile. This is crucial as CBD is included in the therapeutic arsenal against epilepsy. It is also important to consider the potential drug-drug interactions when combining CBD with other drugs as this may increase the risk of ADRs. Understanding potential AEs resulting from CBD and their appropriate clinical management is extremely important to maximize treatment outcomes, and to avoid discontinuation and enhance quality of life in patients with refractory epilepsy. Data provided by this study may impact and support clinical decisions in the optimization of CBD treatments in refractory epilepsy.

The original studies discussed in this review provide information on CBD pharmacokinetics obtained from preclinical models as well as different patient cohorts, including subjects from different age groups and different health conditions.

CBD presents fast absorption, with a T_{max} value between 0.5 and 4 h, which may extend to 6 h^{5,7,30,32,33}. Systemic concentrations of CBD presented a 4-fold increase after its administration with lipid-rich foods compared to the fasting state^{30,32,33}. Fluctuations in CBD bioavailability according to the type of ingested food are significant. Thus, healthcare professionals are required to issue clear recommendations to patients regarding the administration of CBD on an empty stomach or with food and the need to follow those suggestions throughout the treatment. Future research into this area should be focused in determining whether the increased bioavailability of CBD when co-administered with lipid-rich food is associated (or not) with a higher incidence of CBD-related ADRs or differences in CBD effectiveness.

Prolonged administration of CBD results in the accumulation of the drug. Doses up to 4,500 mg/day in adults (approximately 40 mg/kg/day considering a mean weight of 70 kg) and 40 mg/kg in children exhibit a linear pharmacokinetic behavior^{5,7,30}. Higher doses presented a lack of pharmacokinetic linearity, probably due to a reduced absorption of this lipophilic drug.

CBD is mainly eliminated from the body by liver and intestinal metabolism and half-life values after oral ingestion are within the 14-40h range^{7,30,32,33}. This large variation may be attributed to the delay in the equilibrium between CBD concentrations in plasma and in peripheral tissues (particularly

adipose tissue). For that reason, pharmacokinetic analyses should include long sampling times. However, this was not the case in all examined studies. Further research regarding the impact of single or multiple doses of CBD on its pharmacokinetics is required. In cases of severe hepatic impairment, adjustment of CBD dose is highly recommended given the decreased clearance of the drug observed in such cases⁶⁰.

Patients with refractory epilepsy often receive multiple drugs, which often leads to the development of several drug-drug interactions. Also, given that CBD is a substrate and inhibitor of several cytochrome P450 enzymes, the occurrence of drug-drug interactions is expected^{53,58}. Until now, the interaction of CBD with CLB presents the highest evidence in *in vitro* and *in vivo* studies^{64,65,67}. Such pharmacokinetic interactions results in increased CLB metabolite levels. The most frequent ADRs associated to CBD were either mild or moderate, and included somnolence, mainly due to concomitant administration of CLB, and gastrointestinal disturbances. In addition, liver function abnormalities were observed in association with the use of valproic acid. Severe ADRs were scarce^{5,6,8,9}.

One of the most significant limitations of the present study is related to the fact that it focuses its attention mainly on the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of CBD applied to the treatment of refractory epilepsy. This means that other studies might have been excluded that could have provided more comprehensive information. Another limitation is related with the lack of statistical analysis of the data, which is presented qualitatively. One final limitation is related to the scarcity of data provided, which is attributed to the limited available reports in the literature.

In conclusion, the present review provides an update on the knowledge of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of CBD to reinforce the role of the clinical pharmacist in the management of patients with refractory epilepsies treated with CBD.

Funding

This work was supported by Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Argentina; Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina.

Conflict of interest

No conflict of interest to declare.

Bibliography

- Pain S. A potted history. *Nature*. 2015;525(7570):S10-1. DOI: 10.1038/525S10a
- Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads. *Adv Pharmacol*. 2017;80:67-134. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.03.004
- Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Hard evidence at last? *J Epilepsy Res*. 2017;7(2):61-76. DOI: 10.14581/jer.17012
- Caceres Guido P, Riva N, Calle G, Dell'Orso M, Gatto M, Sberna N, et al. Medicinal cannabis in Latin America: History, current state of regulation, and the role of the pharmacist in a new clinical experience with cannabidiol oil. *J Am Pharm Assoc*. 2020;60(1):212-5. DOI: 10.1016/j.japh.2019.09.012
- Devinsky O, Patel AD, Thiele EA, Wong MH, Appleton R, Harden CL, et al. Randomized, dose-ranging safety trial of cannabidiol in Dravet syndrome. *Neurology*. 2018; 90(14): e1204-e1211. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005254.
- Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller J, Nabbout R, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(7):2011-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1611618
- Wheless JW, Dlugos D, Miller I, Oh DA, Parikh N, Phillips S, et al. Pharmacokinetics and tolerability of multiple doses of pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol in pediatric patients with treatment-resistant epilepsy. *CNS Drugs*. 2019;33(6):593-604. DOI: 10.1007/s40263-019-00624-4
- Sands TT, Rahdari S, Oldham MS, Caminha Nunes E, Tilton N, Cilio MR. Long-term safety, tolerability, and efficacy of cannabidiol in children with refractory epilepsy: Results from an expanded access program in the US. *CNS Drugs*. 2019;33(1):47-60. DOI: 10.1007/s40263-018-0589-2
- Neubauer D, Perkovic Benedik M, Osredkar D. Cannabidiol for treatment of refractory childhood epilepsies: Experience from a single tertiary epilepsy center in Slovenia. *Epilepsy Behav*. 2018;81:79-85. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.02.009
- Silvestro S, Mammana S, Cavalli E, Bramanti P, Mazzon E. Use of cannabidiol in the treatment of epilepsy: Efficacy and security in clinical trials. *Molecules*. 2019;24(8):1459. DOI: 10.3390/molecules24081459
- Pellati F, Brighenti V, Sperlea J, Marchetti L, Bertelli D, Benvenuti S. New methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in Cannabis sativa L. (*hemp*). *Molecules*. 2018;23(10). DOI: 10.3390/molecules23102639
- Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19(3):309-16.
- Bow EV, Rimoldi JM. The structure-function relationships of classical cannabinoids: CB1/CB2 modulation. *Perspect Medicin Chem*. 2016;8:17-39. DOI: 10.4137/PMC.S32171
- Zhang X. Handbook of cannabis by Roger Pertwee. Oxford, UK: Oxford University Press, 2014. *Br J Psychol*. 2015;106(3):547-8. DOI: 10.1111/bjop.12138
- Fernández-Ruiz J. Fármacos cannabinoides para las enfermedades neurológicas: ¿qué hay detrás? *Rev Neurol*. 2012;54(10):613-28. DOI: 10.33588/rn.5410.2011689
- Szafarski JP, Bebin EM. Cannabis, cannabidiol, and epilepsy—from receptors to clinical response. *Epilepsy Behav*. 2014;41:277-82. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.08.135
- Dunn SL, Wilkinson JM, Crawford A, Bunning RAD, Le Maitre CL. Expression of cannabinoid receptors in human osteoarthritic cartilage: Implications for future therapies. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2016;1(1):3-15. DOI: 10.1089/can.2015.0001
- Moran BM, McKillop AM, O'Harte FP. Development of novel ligands for peptide GPCRs. *Curr Opin Pharmacol*. 2016;31:57-62. DOI: 10.1016/j.coph.2016.08.009
- Gaston TE, Szafarski JP. Cannabis for the treatment of epilepsy: An update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018;18(11):73. DOI: 10.1007/s11910-018-0882-y

20. Devinsky O, Cilio MR, Cross H, Fernandez-Ruiz J, French J, Hill C, et al. Cannabidiol: pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders. *Epilepsia*. 2014;55(6):791-802. DOI: 10.1111/epi.12631
21. Morales P, Reggio PH, Jagerovic N. An overview on medicinal chemistry of synthetic and natural derivatives of cannabidiol. *Front Pharmacol*. 2017;8:422. DOI: 10.3389/fphar.2017.00422
22. Ali S, Scheffer IE, Sadleir LG. Efficacy of cannabinoids in paediatric epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(1):13-8. DOI: 10.1111/dmcn.14087
23. Rosenberg EC, Patra PH, Whalley BJ. Therapeutic effects of cannabinoids in animal models of seizures, epilepsy, epileptogenesis, and epilepsy-related neuroprotection. *Epilepsy Behav*. 2017;70(Pt B):319-27. DOI: 10.1016/j.yebeh.2016.11.006
24. Reddy DS, Galub VM. The pharmacological basis of cannabis therapy for epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016;357(1):45-55. DOI: 10.1124/jpet.115.230151
25. Chemin J, Monteil A, Perez-Reyes E, Nargeot J, Lory P. Direct inhibition of T-type calcium channels by the endogenous cannabinoid anandamide. *EMBO J*. 2001;20(24):7033-40. DOI: 10.1093/emboj/20.24.7033
26. Sylantsev S, Jensen TP, Ross RA, Rusakov DA. Cannabinoid- and lysophosphatidyl-inositol-sensitive receptor GPR55 boosts neurotransmitter release at central synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013;110(13):5193-8. DOI: 10.1073/pnas.1211204110
27. Ibeas Bih C, Chen T, Nunn AV, Bazelon M, Dallas M, Whalley BJ. Molecular targets of cannabidiol in neurological disorders. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):699-730. DOI: 10.1007/s13311-015-0377-3
28. Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, Amada N, Arthur M, Fleming S, et al. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidiol varin (CBDV), Delta(9)-tetrahydrocannabinol (THCV) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(3):859-73. DOI: 10.1007/s00213-011-2415-0
29. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of cannabidiol in humans. *Front Pharmacol*. 2018;9:1365. DOI: 10.3389/fphar.2018.01365
30. Taylor L, Gidal B, Blakey G, Tayo B, Morrison G. A phase I, randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose, multiple dose, and food effect trial of the safety, tolerability and pharmacokinetics of highly purified cannabidiol in healthy subjects. *CNS Drugs*. 2018;32(11):1053-67. DOI: 10.1007/s40263-018-0578-5
31. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Twelfth Eilat Conference (EILAT XII). *Epilepsy Res*. 2015;111:85-141. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2015.01.001
32. Birnbaum AK, Karanam A, Marino SE, Barkley CM, Rempel RP, Roslawski M, et al. Food effect on pharmacokinetics of cannabidiol oral capsules in adult patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(8):1586-92. DOI: 10.1111/epi.16093
33. Crockett J, Critchley D, Tayo B, Berwaerts J, Morrison G. A phase 1, randomized, pharmacokinetic trial of the effect of different meal compositions, whole milk, and alcohol on cannabidiol exposure and safety in healthy subjects. *Epilepsia*. 2020;61(2):267-77. DOI: 10.1111/epi.16419
34. Huntsman RJ, Tang-Wai R, Alcorn J, Yong S, Acton B, Corley S. Dosage related efficacy and tolerability of cannabidiol in children with treatment-resistant epileptic encephalopathy: Preliminary results of the CARE-E Study. *Front Neurol*. 2019;10:716. DOI: 10.3389/fneur.2019.00716
35. Thummel KE. Gut instincts: CYP3A4 and intestinal drug metabolism. *J Clin Invest*. 2007;117(11):3173-6. DOI: 10.1172/JCI34007
36. Paine MF, Hart HL, Ludington SS, Haining RL, Rettie AE, Zeldin DC. The human intestinal cytochrome P450 "pie". *Drug Metab Dispos*. 2006;34(5):880-6. DOI: 10.1124/dmd.105.008672
37. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(4):327-60. DOI: 10.2165/00003088-200342040-00003
38. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicines. *Am J Transl Res*. 2016;8(8):3448-59.
39. Fromm MF. Importance of P-glycoprotein for drug disposition in humans. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(Suppl 2):6-9. DOI: 10.1046/j.1365-2362.33.s2.4.x
40. Cherniakov I, Izgelov D, Barasch D, Davidson E, Domb AJ, Hoffman A. Piperine-pro-nanolipospheres as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration. *J Control Release*. 2017;266:1-7. DOI: 10.1016/j.jconrel.2017.09.011
41. Atsmon J, Cherniakov I, Izgelov D, Hoffman A, Domb AJ, Deutsch L, et al. PTL401, a new formulation based on pro-nano dispersion technology, improves oral cannabinoid bioavailability in healthy volunteers. *J Pharm Sci*. 2018;107(5):1423-9. DOI: 10.1016/j.xphs.2017.12.020
42. Dev A, Mundke MS, Pawar PK, Mohanty S. Critical aspects in sublingual route of drug delivery. *Pharm Biol Eval*. 2016;3(1):42-9.
43. Epidiolex® (cannabidiol) oral solution, CV. Initial U.S. Approval: 2018 [accessed: 02/2020]. Available at: https://www.epidiox.com/sites/default/files/EPIDIOLEX_Full_Prescribing_Information.pdf
44. Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther*. 1980;215(1):35-44.
45. Wahlqvist M, Nilsson IM, Sandberg F, Agurell S. Binding of delta-1-tetrahydrocannabinol to human plasma proteins. *Biochem Pharmacol*. 1970;19(9):2579-84. DOI: 10.1016/0006-2952(70)90007-9
46. Klausner HA, Wilcox HG, Dingell JV. The use of zonal ultracentrifugation in the investigation of the binding of delta-9-tetrahydrocannabinol by plasma lipoproteins. *Drug Metab Dispos*. 1975;3(4):314-9.
47. Widman M, Agurell S, Ehrnebo M, Jones G. Binding of (+)- and (-)-delta-1-tetrahydrocannabinols and (-)-7-hydroxy-delta-1-tetrahydrocannabinol to blood cells and plasma proteins in man. *J Pharm Pharmacol*. 1974;26(11):914-6. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1974.tb09207.x
48. What you should know about using cannabis, including CBD, when pregnant or breastfeeding? The Food and Drug Administration (FDA); 2019 [accessed: 02/2020]. Available at: [fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding](https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/what-you-should-know-about-using-cannabis-including-cbd-when-pregnant-or-breastfeeding)
49. US National Library of Medicine. Drugs and Lactation Database (LactMed) [base de datos en Internet]. Bethesda (MD): 2006. p. CASRN: 8063-14-7 [accessed: 02/2020]. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501587/>
50. Alozie SO, Martin BR, Harris LS, Dewey WL. 3H-delta-9-Tetrahydrocannabinol, 3H-cannabinal and 3H-cannabidiol: penetration and regional distribution in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav*. 1980;12(2):217-21. DOI: 10.1016/0091-3057(80)90359-7
51. Siemens AJ, Walczak D, Buckley FE. Characterization of blood disappearance and tissue distribution of [3H]cannabidiol. *Biochem Pharmacol*. 1980;29(3):462-4. DOI: 10.1016/0006-2952(80)90532-8
52. Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev*. 2014;46(1):86-95. DOI: 10.3109/03602532.2013.849268
53. Jiang R, Yamaori S, Takeda S, Yamamoto I, Watanabe K. Identification of cytochrome P450 enzymes responsible for metabolism of cannabidiol by human liver microsomes. *Life Sci*. 2011;89(5-6):165-70. DOI: 10.1016/j.lfs.2011.05.018
54. Harvey DJ. Metabolism and pharmacokinetics of the cannabinoids. En: Watson RR, (ed.). *Biochemistry and Physiology of Substance Abuse*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1991. p. 279-365.
55. Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol, a major phyto-cannabinoid, as a potent atypical inhibitor for CYP2D6. *Drug Metab Dispos*. 2011;39(11):2049-56. DOI: 10.1124/dmd.111.041384
56. Brown NK, Harvey DJ. In vitro metabolism of cannabichromene in seven common laboratory animals. *Drug Metab Dispos*. 1990;18(6):1065-70.
57. Huestis MA. Pharmacokinetics and metabolism of the plant cannabinoids, Δ⁹-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and cannabinalol. En: Pertwee RG (ed.) *Cannabinoids. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 168. Springer: Berlin, Heidelberg; 2005. DOI: https://doi.org/10.1007/3-540-26573-2_23
58. Ujvary I, Hanus L. Human metabolites of cannabidiol: A review on their formation, biological activity, and relevance in therapy. *Cannabis Cannabinoids*. 2016;1(1):90-101. DOI: 10.1089/can.2015.0012
59. Ohlsson A, Lindgren JE, Andersson S, Agurell S, Gillespie H, Hollister LE. Single-dose kinetics of deuterium-labelled cannabidiol in man after smoking and intravenous administration. *Biomed Environ Mass Spectrom*. 1986;13(2):77-83. DOI: 10.1002/bms.1200130206
60. Taylor L, Crockett J, Tayo B, Morrison G. A phase 1, open-label, parallel-group, single-dose trial of the pharmacokinetics and safety of cannabidiol (CBD) in subjects with mild to severe hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(8):1110-9. DOI: 10.1002/jcph.1412
61. Stott C, White L, Wright S, Wilbraham D, Guy G. A Phase I, open-label, randomized, crossover study in three parallel groups to evaluate the effect of rifampicin, ketoconazole, and omeprazole on the pharmacokinetics of THC/CBD oromucosal spray in healthy volunteers. *SpringerPlus*. 2013;2(1):236. DOI: 10.1186/2193-1801-2-236
62. Jiang R, Yamaori S, Okamoto Y, Yamamoto I, Watanabe K. Cannabidiol is a potent inhibitor of the catalytic activity of cytochrome P450 2C19. *Drug Metab Pharmacol*. 2013;28(4):332-8. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.DMPK-12-RG-129>
63. Huddart R, Leeder JS, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: clobazam pathway, pharmacogenetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2018;28(4):110-5. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000327

64. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Sommerville K. A phase 1, open-label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug-drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and cannabidiol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(8):1009-31. DOI: 10.1002/cpdd.665
65. Anderson LL, Absalom NL, Abelev SV, Low IK, Doochan PT, Martin LJ, *et al.* Co-administered cannabidiol and clobazam: preclinical evidence for both pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Epilepsia.* 2019;60(11):2224-34. DOI: 10.1111/epi.16355
66. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP, UAB CBD Program. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2017;58(9):1586-92. DOI: 10.1111/epi.13852
67. Geffrey AL, Pollack SF, Bruno PL, Thiele EA. Drug-drug interaction between clobazam and cannabidiol in children with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2015;56(8):1246-51. DOI: 10.1111/epi.13060
68. Zendulka O, Dovrtelova G, Nuskova K, Turjap M, Šulcová A, Hanuš I, *et al.* Cannabinoids and cytochrome P450 interactions. *Curr Drug Metab.* 2016;17(3):206-26. DOI: 10.2174/1389200217666151210142051
69. Arellano AL, Papaseit E, Romaguera A, Torrens M, Farre M. Neuropsychiatric and general interactions of natural and synthetic cannabinoids with drugs of abuse and medicines. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2017;16(5):554-66. DOI: 10.2174/1871527316666170413104516
70. Holland M, Lau D, Allen J, Arnold J. The multidrug transporter ABCG2 (BCRP) is inhibited by plant-derived cannabinoids. *Br J Pharmacol.* 2007;152(5):815-24. DOI: 10.1038/sj.bjp.0707467
71. Holland M, Panetta J, Hoskins J, Bebawy M, Roufogalis BD, Allen JD, *et al.* The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells. *Biochem Pharmacol.* 2006;71(8):1146-54. DOI: 10.1016/j.bcp.2005.12.033
72. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Eshkoli T, Sheizaf B, Sheiner E, *et al.* Cannabidiol enhances xenobiotic permeability through the human placental barrier by direct inhibition of breast cancer resistance protein: An ex vivo study. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(6):e1-573.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.08.005
73. Zhu HJ, Wang JS, Markowitz JS, Donovan JL, Gibson BB, Gefroh HA, *et al.* Characterization of P-glycoprotein inhibition by major cannabinoids from marijuana. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):850-7. DOI: 10.1124/jpet.105.098541
74. Feinshtein V, Erez O, Ben-Zvi Z, Erez N, Eshkoli T, Sheizaf B, *et al.* Cannabidiol changes P-gp and BCRP expression in trophoblast cell lines. *Peer J.* 2013;1:e153. DOI: 10.7717/peerj.153
75. Brzozowska N, Li K, Wang X, Booth J, Stuart J, McGregor IS, *et al.* ABC transporters P-gp and Bcrp do not limit the brain uptake of the novel antipsychotic and anticonvulsant drug cannabidiol in mice. *Peer J.* 2016;4:e2081. DOI: 10.7717/peerj.2081



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM)

Best practices for interdisciplinary care of uncontrolled severe asthma patients (TEAM project)

Mónica Climente-Martí¹, Pilar Ausín-Herrero², Nuria Carballo-Martínez³, Vicente Merino-Bohórquez⁴, Ana Gómez-Bastero⁵, Víctor Manuel López-García⁶; Equipo del Proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares) (Anexo¹).

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España. ²Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona. España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. ⁵Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. ⁶Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. España.

Autor para correspondencia

Mónica Climente Martí
Avenida de Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia, España.

Correo electrónico:
climente_mon@gva.es

Recibido el 16 de marzo de 2020;
aceptado el 5 de julio de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11436

Cómo citar este trabajo

Climente-Martí M, Ausín-Herrero P, Carballo-Martínez N, Merino-Bohórquez V, Gómez-Bastero A, López-García VM; Equipo del Proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares). Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM). *Farm Hosp.* 2020;44(5):230-7.

Resumen

El asma es una de las enfermedades crónicas respiratorias de mayor prevalencia e impacto sanitario y socioeconómico, especialmente en el caso de pacientes que no alcanzan un adecuado control de la enfermedad. Por ello, mejorar el manejo clínico de los pacientes con asma grave no controlada debe ser una prioridad sanitaria.

En un contexto de redefinición general de los modelos de atención orientados al abordaje de la cronicidad y la personalización se ha desarrollado un proyecto para definir las bases del modelo de atención multidisciplinar del paciente con asma grave no controlada. El trabajo realizado refuerza la percepción de la necesidad de optimizar la coordinación entre niveles asistenciales, fomentar la colaboración y el abordaje multidisciplinar, y promover un modelo integral asistencial que permita adaptar la atención a los pacientes con asma grave no controlada de manera más personalizada. El trabajo ha permitido la identificación y priorización de buenas prácticas, por parte de equipos de trabajo multidisciplinarios constituidos por médicos especialistas en alergología, neumología y farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, en base a su potencial impacto en la mejora de la calidad asistencial, resultados

Abstract

As one of the most prevalent chronic respiratory diseases, asthma imposes a heavy health and socioeconomic burden on society, particularly in the case of patients who fail to appropriately control the disease. For this reason, improving the clinical management of patients with severe uncontrolled asthma should be a priority for any healthcare system.

At a time when healthcare models for chronic disease management and personalized medicine are undergoing a major overhaul, the project presented in this study seeks to lay the foundations for an interdisciplinary care model for patients with severe uncontrolled asthma. The work carried out reinforces the general perception that it is paramount to optimize coordination between different levels of care, encourage collaboration and an interdisciplinary approach, and promote an integrated care model that makes it possible to adapt the care of patients with severe uncontrolled asthma in a more personalized manner. Under this project, a series of interdisciplinary working groups were created, made up of specialist hospital pharmacists, pneumologists and allergists, to identify and prioritize a number of best practices, and classify them in terms of their potential impact on the improvement of the quality of care and the health outco-

PALABRAS CLAVE

Asma grave no controlada; Buenas prácticas; Equipos de trabajo; Farmacia hospitalaria.

KEYWORDS

Severe uncontrolled asthma; Best practices; Working teams; Hospital pharmacy.



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.

en salud del paciente con asma grave no controlada y la factibilidad de su implementación. Las conclusiones de este proyecto pretenden servir de ayuda a otros equipos de trabajo multidisciplinar con interés en mejorar la asistencia a esta patología.

Introducción

El asma es una de las enfermedades crónicas respiratorias de mayor prevalencia e impacto en salud y económico. Los pacientes con asma grave no controlada (AGNC)¹ representan una pequeña proporción de los pacientes con asma (3,9% de pacientes asmáticos)²; sin embargo, presentan peor calidad de vida, pérdida de productividad laboral y suponen un mayor consumo de recursos sanitarios^{3,10}. Esta falta de control de la enfermedad puede deberse a una insuficiente respuesta al tratamiento o a causas ajenas a la propia enfermedad (baja adherencia al tratamiento, presencia de comorbilidades, agravantes y exposición a desencadenantes)¹. Ante este contexto, diversos estudios reconocen el impacto socioeconómico y sanitario del AGNC^{5,10} y resaltan la necesidad de establecer estrategias efectivas para un control adecuado del asma en estos pacientes^{11,12}.

Esta situación, junto con el cambio de paradigma en los modelos de atención relacionados con la cronicidad y la personalización de los tratamientos, así como la preocupación por reducir la variabilidad en la práctica clínica y la aplicación de la medicina basada en la evidencia, invitan a reflexionar sobre el modelo óptimo de atención asistencial al paciente con AGNC³. El Sistema Nacional de Salud está introduciendo cambios en el enfoque del modelo sanitario, para dar mejor respuesta a la carga asistencial que suponen las patologías crónicas, con el objetivo de ejercer una medicina centrada en el paciente, planificada, integrada, proactiva, participativa y multidisciplinar³.

En este marco, el adecuado manejo del AGNC requiere optimizar la coordinación entre niveles asistenciales y fomentar el abordaje multidisciplinar para implantar un verdadero modelo integral que permita adaptar la atención a los pacientes de manera más personalizada y ajustada a sus necesidades¹³. Desde las sociedades científicas se está promoviendo la creación de equipos de trabajo, comités o unidades de asma multidisciplinarios que incluyen entre sus funciones realizar un adecuado diagnóstico, consensuar estrategias terapéuticas adaptadas a las necesidades de cada paciente, planificar y realizar el seguimiento y la evaluación de resultados y promover la formación y la investigación conjunta^{14,15}. Además, los profesionales sanitarios están apoyando esta mejora en la asistencia del AGNC mediante el debate y la elaboración multidisciplinar de documentos de consenso y publicaciones sobre el manejo de la enfermedad^{10,16}, criterios de derivación¹⁷, pruebas diagnósticas¹⁸ o estudios de coste-efectividad⁴.

Generalmente, estos equipos de trabajo multidisciplinarios han estado integrados por expertos en el ámbito de la neumología y la alergología. Sin embargo, especialmente a partir de la aparición de las terapias biológicas para el tratamiento del asma grave, los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria (FH) han comenzado a integrarse como parte clave de los equipos de trabajo, comités o unidades de asma multidisciplinarios¹⁹. La implicación y visión de estos profesionales aporta experiencia en la optimización del uso de terapias dirigidas, en su monitorización y seguimiento, así como en un mejor control de la adherencia terapéutica y colaboración en la educación del paciente. Las experiencias existentes demuestran que, cuando se integra al especialista de FH en el equipo multidisciplinar se contribuye a la reducción de complicaciones del tratamiento farmacológico, mejora la monitorización de los resultados en salud, se reduce la medicación innecesaria, se minimizan los ingresos hospitalarios y se reduce el coste del tratamiento²⁰.

En esta línea, en 2019 se puso en marcha el proyecto TEAM ("Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares"), con los siguientes objetivos: 1) identificar y caracterizar buenas prácticas y experiencias de trabajo en equipos multidisciplinarios en AGNC; 2) compartir y valorar con otros equipos multidisciplinarios buenas prácticas en la atención multidisciplinar del paciente con AGNC para definir una hoja de ruta de acciones prioritarias a implantar y 3) contribuir a promover experiencias de trabajo colaborativo y multidisciplinar en los equipos hospitalarios involucrados en la atención a pacientes con AGNC.

of patients with severe uncontrolled asthma, and their feasibility. The authors' ambition is that the conclusions drawn from this study should help other interdisciplinary teams improve the care provided to patients suffering from severe uncontrolled asthma.

Métodos

Con el objetivo de prestar asesoramiento y garantizar la correcta ejecución en las tres fases en las que se organizó el proyecto (Figura 1), se conformó un grupo de trabajo central de expertos, compuesto por cinco equipos multidisciplinarios integrados por un farmacéutico especialista de FH y al menos un médico especialista en el ámbito de la neumología o la alergología procedentes de un mismo centro hospitalario con experiencia en el abordaje del paciente con AGNC. Así, el grupo de trabajo central estuvo integrado por 13 profesionales (6 especialistas de FH, 5 de neumología y 2 de alergología) procedentes de 5 comunidades autónomas (Andalucía, Cataluña, Madrid, Galicia y Valencia).

Fase 1: Identificación de buenas prácticas

Se realizó una revisión de la literatura utilizando como términos de búsqueda: "asma grave no controlada", "equipo multidisciplinar" y "farmacia hospitalaria". Cada equipo experto aportó las claves del modelo de atención multidisciplinar desarrollado en su propio hospital y su visión sobre las buenas prácticas, así como las barreras y áreas de mejora asociadas a las mismas, que fueron agrupadas en todas las fases del proyecto en cinco ámbitos de trabajo: 1) Organización del trabajo en equipos multidisciplinarios de AGNC. 2) Diagnóstico y clasificación en AGNC. 3) Planificación del tratamiento y acceso a terapias biológicas en AGNC. 4) Educación al paciente y adherencia terapéutica en AGNC. 5) Formación e investigación en AGNC.

Fase 2: Valoración y priorización de las buenas prácticas

Se organizaron cinco reuniones regionales durante los meses de mayo y septiembre de 2019, lideradas por los equipos del grupo de trabajo central, en las que participaron especialistas de FH, neumología y alergología de diferentes hospitales. Las reuniones se estructuraron en tres bloques de trabajo: 1) Presentación de buenas prácticas, barreras y áreas de mejora preidentificadas en fase 1. 2) Análisis y priorización de buenas prácticas por parte de los asistentes. 3) Evaluación de la situación actual del trabajo multidisciplinar en AGNC. El análisis se llevó a cabo en grupos de 6-10 profesionales y cada grupo realizó una priorización de las iniciativas identificadas en términos de impacto y factibilidad.

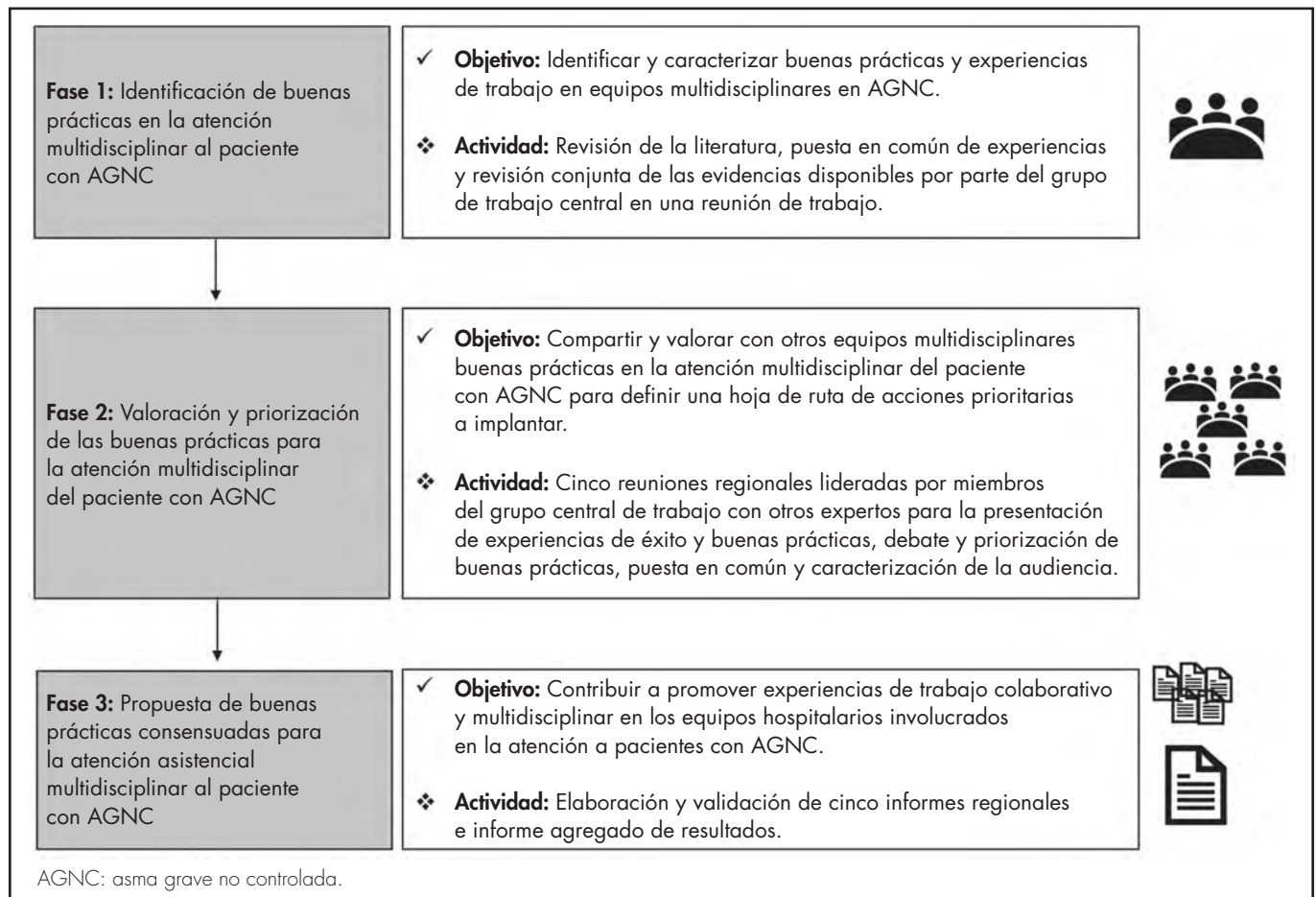
El impacto se definió como el efecto potencial que la buena práctica supondría en la mejora de la calidad asistencial y los resultados de salud de los pacientes con AGNC. La factibilidad se definió como la viabilidad de ejecución de cada buena práctica en función de la existencia o no de barreras para su desarrollo a diferentes niveles (organizativas, culturales, de gestión) y nivel de recursos necesarios para su implementación (económicos, recursos humanos, coordinación entre diferentes niveles/estructuras, etc.). Tanto el impacto como la factibilidad se valoraron en una escala del 1 al 5 (siendo 1 muy bajo impacto/factibilidad y 5 muy alto impacto/factibilidad). Finalmente, se pusieron en común las puntuaciones de cada grupo y un resumen de las aportaciones realizadas.

El cómputo de las opiniones para la evaluación de la situación actual del trabajo multidisciplinar en AGNC se realizó mediante un sistema de televoto online en tiempo real (Mentimeter)²¹ que incluyó las siguientes preguntas: 1) Según su criterio, ¿qué mejoras aportaría el trabajo multidisciplinar al manejo del paciente con AGNC? 2) En su hospital, ¿se lleva a cabo trabajo colaborativo multidisciplinar en AGNC? 3) ¿Qué áreas de trabajo considera que necesitan de mayor consolidación y desarrollo en la práctica clínica?

Fase 3: Propuesta de buenas prácticas

Todas las buenas prácticas identificadas en las cinco reuniones regionales se integraron en un listado único y se calculó la puntuación media recibida para impacto y factibilidad para cada una de ellas. Las buenas

Figura 1. Fases metodológicas de trabajo.



prácticas se clasificaron en tres grupos en función de su puntuación media de impacto y factibilidad:

- Alto impacto y alta factibilidad (puntuación media $\geq 3,5$ tanto en impacto como en factibilidad).
- Alto impacto y factibilidad media (puntuación media $\geq 3,5$ en impacto y puntuación media entre 2,5 y 3,5 en factibilidad).
- Alto impacto y factibilidad baja (puntuación media $\geq 3,5$ en impacto, e igual o inferior a 2,5 en factibilidad).
- Finalmente, se definieron como prácticas prioritarias aquellas que obtuvieron una puntuación > 4 tanto en impacto como en factibilidad.

Resultados

A partir de la revisión bibliográfica y de las aportaciones del equipo experto, en la fase 1 del proyecto se realizó una preidentificación de 26 buenas prácticas de trabajo multidisciplinar en los cinco ámbitos de trabajo descritos.

En la fase 2, con la participación de un total de 95 profesionales (44% de ellos especialistas de FH, 31% de neumología y 25% de alergología) de 48 hospitales de cinco comunidades autónomas diferentes, el listado de buenas prácticas iniciales se amplió hasta 42 iniciativas relacionadas con la atención multidisciplinar al paciente con AGNC. Más de la mitad de estas buenas prácticas (52%) fueron consideradas de alto impacto y alta factibilidad y tan solo se identificaron 7 buenas prácticas de alto impacto y baja factibilidad (16,7%). El listado completo de buenas prácticas, su distribución por ámbitos de trabajo, así como la puntuación media obtenida de su impacto y factibilidad se recogen en la tabla 1.

La mayoría (40,9%) de las buenas prácticas valoradas como de alto impacto y alta factibilidad correspondían al ámbito de organización del trabajo en equipos multidisciplinares. Destaca, además, que ninguna de

las buenas prácticas del ámbito de planificación de tratamiento y acceso a terapias biológicas fue valorada como de baja factibilidad, identificando este grupo como acciones necesarias y fácilmente implantables en colaboración con FH. La distribución de las buenas prácticas por grupo de priorización y ámbito de trabajo se muestra en la tabla 2.

En la figura 2 se recogen en una matriz de priorización las buenas prácticas que recibieron una mayor puntuación en los criterios de impacto y factibilidad y que configuran la hoja de ruta de acciones prioritarias que, en opinión de los profesionales participantes en la iniciativa, serían de interés para equipos de trabajo implicados en el abordaje multidisciplinar de la patología.

Discusión

El abordaje multidisciplinar del paciente con AGNC, atendido por equipos de profesionales que trabajen de manera colaborativa, coordinada y orientada a prestar una atención más personalizada, se perfila como uno de los aspectos clave para mejorar el control de la enfermedad¹³. Así lo avalan los diferentes documentos de consenso multidisciplinar sobre el manejo del AGNC^{10,16,22} y los sistemas de acreditación de unidades de AGNC desarrollados por las principales sociedades científicas implicadas^{4,15}. Aunque la experiencia de los FH en la optimización del tratamiento y seguimiento de pacientes con patologías crónicas complejas y susceptibles de ser tratados con medicamentos biológicos es altamente valorada por los equipos y unidades multidisciplinares que empiezan a desarrollarse en nuestro país^{19,20}, son todavía incipientes las experiencias de trabajo en las que el FH se integra en los equipos de atención a pacientes con AGNC. Por este motivo, el proyecto presentado ha servido como punto de encuentro e intercambio de experiencias entre equipos con interés en esta área con el fin de priorizar las acciones necesarias para continuar consolidando modelos de trabajo multidisciplinar y colaborativo de atención a pacientes con AGNC.

Tabla 1. Priorización de buenas prácticas por ámbito de trabajo

Ámbito de trabajo 1: Organización del trabajo en equipos multidisciplinares de AGNC									
CD	Buenas prácticas	n.º	Rank	Impacto		Factibilidad		GP	
				Media	DE	Media	DE		
1	Definir responsabilidad y funciones de los miembros del equipo multidisciplinar.	1	1º	5	NA	5	NA	Alto impacto y alta factibilidad	
2	Promover que las decisiones del comité multidisciplinar sean vinculantes.	1	2º	5	NA	5	NA		
3	Conformar núcleo del equipo de trabajo multidisciplinar con especialistas de neumología, alergología y farmacia hospitalaria.	10	17º	4,9	0,32	3,8	1,03		
4	Establecer protocolos que incluyan criterios de evaluación de respuesta y registros para poder establecer seguimiento de los pacientes, tanto de manera individual como global.	1	12º	5	NA	4	NA		
5	Establecer hospital de día para asistencia de pacientes de AGNC con tratamientos biológicos.	1	3º	5	NA	5	NA		
6	Establecer nuevas herramientas de comunicación entre miembros del equipo multidisciplinar.	5	7º	4,8	0,45	4,4	0,89		
7	Establecer consulta monográfica de AGNC.	7	20º	4,4	1,51	3,6	1,21		
8	Promover la implicación y motivación personal de los profesionales involucrados en el equipo de trabajo multidisciplinar.	1	4º	4	NA	5	NA		
9	Promover el desarrollo y mejora de los sistemas de información.	2	13º	3,5	0,71	4	0		
10	Establecer criterios de derivación a consulta o unidad de asma.	6	26º	5	0	3,3	0,5		
11	Mejorar la accesibilidad a la consulta de AGNC desde urgencias (pacientes con crisis agudas).	3	29º	4,7	0,58	3	0		
12	Fortalecer el rol de enfermería, su implicación en el manejo de estos pacientes es clave para impulsar mejoras en formación, educación y adherencia terapéutica.	4	34º	4,8	0,5	2,8	0,96		Alto impacto y factibilidad media
13	Incrementar vías de coordinación de la consulta monográfica de asma con atención primaria.	3	24º	4,3	0,58	3,3	1,53		
14	Establecer reuniones mensuales/bimensuales del equipo de trabajo multidisciplinar (revisión de casos clínicos, planificación de trabajo).	7	23º	4,1	0,9	3,4	1,72		
15	Aumentar los recursos y tiempo de dedicación para la asistencia a pacientes con AGNC.	6	40º	4,5	0,84	1,8	1,72		Alto impacto y factibilidad baja
16	Promover la implantación de estándares de calidad AGNC.	2	38º	4,5	0,71	2	1,41		
17	Fortalecer el apoyo a la creación de unidades de asma desde gestión sanitaria.	2	41º	4,5	0,71	1,5	0,71		
Ámbito de trabajo 2: Diagnóstico y clasificación en AGNC									
CD	Buenas prácticas	n.º	Rank	Impacto		Factibilidad		GP	
				Media	DE	Media	DE		
18	Mejorar el diagnóstico por fenotipo de los pacientes.	6	16º	4,8	0,41	3,8	1,17	Alto impacto y alta factibilidad	
19	Consensuar criterios y protocolos diagnósticos de AGNC de manera multidisciplinar.	8	11º	4,8	0,71	4,1	0,99		
20	Mejorar la estratificación de los pacientes según su nivel de riesgo.	8	28º	4,6	0,74	3,1	1,46		
21	Mejorar la disponibilidad de realizar pruebas específicas; estas pruebas técnicas requieren de formación y tiempo asistencial adecuado para llevarlas a cabo.	1	9º	4	NA	2	NA	Alto impacto y factibilidad baja	

Tabla 1 (cont.). Priorización de buenas prácticas por ámbito de trabajo

Ámbito de trabajo 3: Planificación de tratamiento y acceso a terapias biológicas en AGNC								
CD	Buenas prácticas	n.º	Rank	Impacto		Factibilidad		GP
				Media	DE	Media	DE	
22	Optimizar la participación de los farmacéuticos de farmacia hospitalaria en los comités de asma.	4	8º	5	0	4,3	1,5	Alto impacto y alta factibilidad
23	Establecer la determinación de criterios homogéneos en la prescripción de anticuerpos monoclonales.	2	5º	5	0	5	0	
24	Analizar los efectos secundarios del tratamiento y ofrecer un tratamiento personalizado.	2	14º	5	0	4	0	
25	Establecer protocolo terapéutico de AGNC de manera multidisciplinar.	9	6º	4,9	0,33	4,9	0,33	
26	Establecer comité multidisciplinar de acceso a terapias biológicas (y facilitar la solicitud de terapias biológicas).	8	15º	4,9	0,35	3,9	1,36	
27	Definir objetivos terapéuticos y evaluación de resultados.	1	30º	5	NA	3	NA	Alto impacto y factibilidad media
28	Definir la participación y responsabilidad de cada profesional en la prescripción de terapias biológicas (comité terapias biológicas de asma).	4	27º	4,8	0,5	3,3	1,5	
29	Elaborar informes de evaluación comparada que permitan valorar las distintas alternativas terapéuticas biológicas.	3	35º	4,7	0,58	2,7	1,53	
Ámbito de trabajo 4: Educación al paciente y adherencia terapéutica en AGNC								
CD	Buenas prácticas	n.º	Rank	Impacto		Factibilidad		GP
				Media	DE	Media	DE	
30	Establecer consultas monográficas de farmacia hospitalaria.	5	19º	4,6	0,89	3,6	1,34	Alto impacto y alta factibilidad
31	Impulsar la dispensación de medicación en farmacia hospitalaria.	4	18º	4	2	3,8	1,89	
32	Promover y desarrollar programas de educación para pacientes.	9	25º	4,9	0,33	3,3	1,5	
33	Desarrollar mejores herramientas de adherencia terapéutica, considerando como herramientas alternativas el uso de apps y sistemas informáticos.	3	31º	5	0	3	0	Alto impacto y factibilidad media
34	Promover la organización de talleres de educación para pacientes con AGNC.	6	33º	4,5	1,22	2,8	1,33	Alto impacto y factibilidad baja
35	Promover la coordinación farmacéutico comunitario y médicos de atención primaria.	4	42º	4,5	1	1,5	0,58	
Ámbito de trabajo 5: Formación e investigación en AGNC								
CD	Buenas prácticas	n.º	Rank	Impacto		Factibilidad		GP
				Media	DE	Media	DE	
36	Desarrollar programas de formación continuada multidisciplinar (neumología, alergología y farmacia hospitalaria) en AGNC.	7	10º	5	0	4,1	0,9	Alto impacto y alta factibilidad
37	Desarrollar programas de formación en AGNC para MIR y FIR.	6	9º	5	0	4,2	0,98	
38	Desarrollar programa de formación en urgencias.	4	21º	5	0	3,5	0,58	
39	Desarrollar programas de formación en atención primaria.	4	22º	5	0	3,5	0,58	
40	Establecer registros de información unificada.	1	32º	5	NA	3	NA	Alto impacto y factibilidad media
41	Desarrollar iniciativas multidisciplinarias de investigación e innovación en el manejo del paciente con AGNC (resultados en salud).	7	37º	4,4	0,79	2,3	0,76	Alto impacto y factibilidad baja
42	Promover y establecer criterios e indicadores de evaluación, y analizar el impacto en términos de coste efectividad.	3	36º	5	0	2,3	0,58	

AGNC: asma grave no controlada; CD: código de identificación de cada buena práctica; DE: desviación estándar; GP: grupo de priorización; Media: media aritmética; NA: no aplica; n.º: número de respuestas; Rank: posición en el ranking de priorización de buenas prácticas en el AGNC.

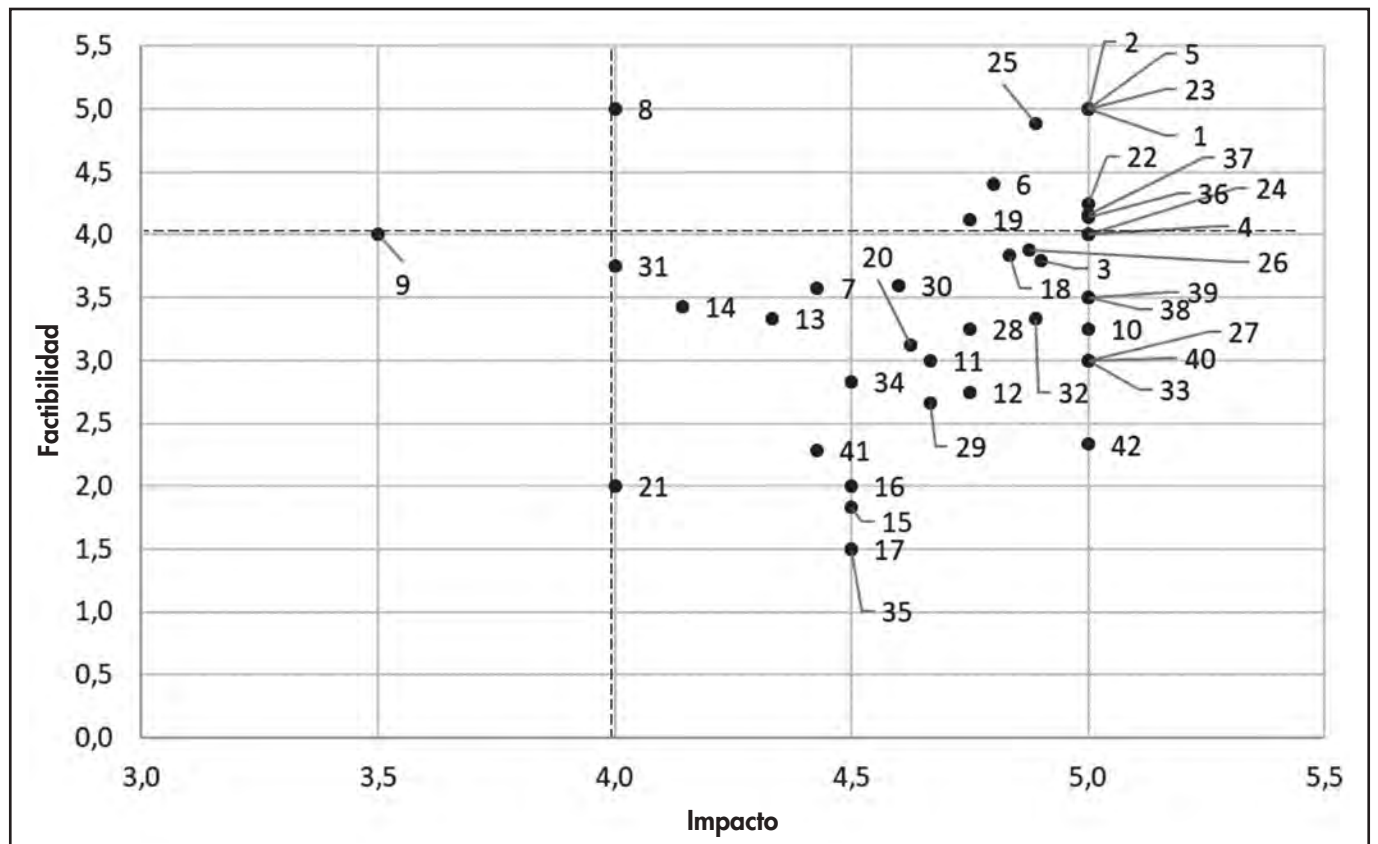
Tabla 2. Visión general de los resultados de la identificación y priorización de buenas prácticas en trabajo multidisciplinar en asma grave no controlada (por ámbitos de trabajo y grupos de priorización)

Ámbitos de trabajo multidisciplinar	Grupos de priorización									Total AT n.º (%)
	Alto impacto y alta factibilidad			Alto impacto y factibilidad media			Alto impacto y factibilidad baja			
	n.º	% GP	% AT	n.º	% GP	% AT	n.º	% GP	% AT	
1. Organización de trabajo en equipos multidisciplinares de AGNC	9	40,9	52,9	5	38,5	29,4	3	42,9	17,6	17 (40,5)
2. Diagnóstico y clasificación en AGNC	2	9,1	50,0	1	7,7	25,0	1	14,3	25,0	4 (9,5)
3. Planificación, tratamiento y acceso a terapias biológicas en AGNC	5	22,7	62,5	3	23,1	37,5	0	-	-	8 (19,0)
4. Educación al paciente y adherencia terapéutica en AGNC	2	9,1	33,3	3	23,1	50,0	1	14,3	16,7	6 (14,3)
5. Formación e investigación en AGNC	4	18,2	57,1	1	7,7	14,3	2	28,6	28,6	7 (16,7)
Total GP n.º (%)	22 (52)			13 (31)			7 (16,7)			42 (100)

Grupos de priorización: tres grupos de priorización según el valor medio de las puntuaciones agregadas obtenidas en términos de impacto y factibilidad. **Buenas prácticas con alto impacto y alta factibilidad:** con puntuación media $\geq 3,5$ tanto en impacto como en factibilidad. **Buenas prácticas con alto impacto y factibilidad media:** con puntuación media $\geq 3,5$ en el criterio impacto y puntuación media entre 2,5 y 3,5 en el criterio factibilidad. **Buenas prácticas con alto impacto y factibilidad baja:** con puntuación media $\geq 3,5$ en el criterio impacto, e $\leq 2,5$ en el criterio factibilidad.

AGNC: asma grave no controlada; AT: ámbitos de trabajo multidisciplinar; % AT: porcentaje de buenas prácticas sobre el total de buenas prácticas identificadas en el mismo ámbito de trabajo; GP: grupos de priorización; % GP: porcentaje de buenas prácticas sobre el total de buenas prácticas identificadas en el mismo grupo de priorización; n.º: número de buenas prácticas identificadas; Total AT n.º (%): número total de buenas prácticas en cada ámbito de trabajo y porcentaje de buenas prácticas en cada área de trabajo sobre el total de buenas prácticas identificadas; Total GP n.º (%): número total de buenas prácticas en cada grupo de priorización y porcentaje de buenas prácticas en cada grupo de priorización sobre el total de buenas prácticas identificadas.

Figura 2. Matriz de priorización de buenas prácticas en el manejo multidisciplinar del asma grave no controlada.



En el ámbito de la organización del trabajo en equipo, los profesionales destacaron la necesidad de definir las responsabilidades y funciones de cada uno de los miembros del equipo multidisciplinar, conformado por especialistas de FH, neumología y alergología, así como personal de enfermería, en línea con bibliografía previa sobre configuración de consultas monográficas²³. Alineado con estudios previos, se destacaron como acciones prioritarias el establecimiento de vías de comunicación prácticas, accesibles e integradas en el funcionamiento habitual de los servicios, que faciliten la colaboración y la labor asistencial multidisciplinar^{13,23} y de criterios de derivación y vías de coordinación entre consultas o unidad de asma con otros niveles asistenciales^{3,17}.

La participación multidisciplinar en el diagnóstico y clasificación de los pacientes con AGNC, junto con acciones de educación al paciente y específicas de promoción de la adherencia terapéutica, se consideran acciones necesarias y de alto impacto en la mejora del manejo del paciente con AGNC. Estas acciones se han valorado en general como iniciativas con mayor facilidad de implantación. En este ámbito, y en línea con lo recogido en las principales guías de manejo del asma¹, se consideró de alto impacto trabajar de manera multidisciplinar para mejorar el diagnóstico por fenotipo de los pacientes y la estratificación de acuerdo a su nivel de riesgo con el fin de dar una respuesta asistencial coordinada y adecuada a sus necesidades clínicas y farmacoterapéuticas. Experiencias desarrolladas en el marco del Mapa estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (Proyecto MAPEX) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)²⁴, impulsados para diferentes patologías^{25,26} se señalaron como ejemplo para conseguir un mayor desarrollo de este tipo de iniciativas en el caso del AGNC.

En el ámbito de planificación de tratamiento y acceso a terapias biológicas en AGNC, el establecimiento de consultas monográficas de FH que incluyan la dispensación de los medicamentos biológicos y la provisión de atención farmacéutica a los pacientes con AGNC se señalan como una oportunidad para mejorar el seguimiento farmacoterapéutico^{27,28}. Según la opinión de los expertos, y acorde a la bibliografía²⁰, estas iniciativas pueden incluir, entre otras, el registro de la dispensación de la medicación, el seguimiento de reacciones adversas e interacciones farmacológicas, mejorar la información que reciben los pacientes, acciones de promoción y valoración de la adherencia y especialmente la evaluación de resultados en salud, con el fin de asegurar que se alcancen los objetivos terapéuticos individualizados definidos por el equipo multidisciplinar y el propio paciente. Dada la experiencia previa en este sentido en diferentes patologías^{25,26}, las buenas prácticas en este apartado se consideraron altamente prioritarias por su alto impacto y factibilidad alta o media. Sin embargo, se resaltó la importancia de continuar avanzando de manera multidisciplinar en procesos de evaluación y posicionamiento de las alternativas terapéuticas²⁹, especialmente en el área de terapias biológicas, a través de informes de evaluación comparada. Además, se destacó la necesidad de potenciar la participación de los FH en la definición de protocolos terapéuticos de AGNC y en la toma de decisiones multidisciplinar en los comités de asma respecto a los objetivos de tratamiento, seguimiento y evaluación de resultados en los pacientes. En este sentido, se identificó como un área con necesidad de mayor desarrollo, la participación de equipos multidisciplinarios en el consenso de criterios de evaluación de respuesta clínica y de resultados reportados por el paciente (calidad de vida, síntomas, preferencias, etc.)³⁰⁻³².

Aunque con menor prioridad, la mayoría de las buenas prácticas propuestas en el ámbito de la formación e investigación fueron consideradas de alta factibilidad. En este sentido, se destacaron las iniciativas de distintas sociedades científicas para el desarrollo de programas formativos en asma con visión multidisciplinar^{33,37}, así como de programas de investigación³⁰. Los expertos destacaron, en esta línea, la necesidad de continuar impulsando programas de formación continuada multidisciplinar dirigidos a especialistas y residentes de FH, alergología y neumología, enfermería, así como a profesionales de atención primaria y urgencias.

La escasa disponibilidad de evidencias sobre los resultados e impacto de las buenas prácticas propuestas y la imposibilidad de generarlas como parte del alcance del estudio supone una de las principales limitaciones del mismo. Es por tanto necesario continuar avanzando en el diseño y publicación de estudios que permitan analizar el impacto de la implantación de acciones de trabajo multidisciplinar en pacientes con AGNC, incluyendo especialmente indicadores de calidad asistencial y resultados en salud reportados por los pacientes.

En conclusión, el trabajo realizado muestra la opinión de un grupo de más de 95 profesionales del ámbito de la FH, la neumología y la alergología sobre la necesidad y la factibilidad de llevar a cabo una serie de acciones para avanzar en la atención multidisciplinar al paciente con AGNC, diseñando una hoja de ruta de potenciales acciones a acometer por parte de los equipos de trabajo multidisciplinarios adaptable a diferentes entornos y experiencia previa de trabajo conjunto.

Anexo 1

Todos los miembros del Equipo del proyecto TEAM (Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares), cuya relación por orden alfabético se lista a continuación, han contribuido a la autoría de este artículo:

- Ausin-Herrero, Pilar. Servicio de Neumología, Hospital del Mar, Barcelona. España.
- Carballo-Martínez, Nuria. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital del Mar, Barcelona. España.
- Climente-Martí, Mónica. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. España.
- Delgado-Romero, Julio. Servicio de Alergología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.
- Gómez-Bastero, Ana. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.
- López-García, Víctor Manuel. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. España.
- Martínez-Moragón, Eva. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España.
- Martínez-Sesmero, José Manuel. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. España.
- Merino-Bohórquez, Vicente. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.
- Pérez-De-Llano, Luis. Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. España.
- Pinedo-Sierra, Celia. Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. España.
- Robledo-Echarren, Teresa. Servicio de Alergología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. España.
- Zamora-Barríos, María Dolores. Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. España.

Bibliografía

- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA4.4. Guía española para el manejo del asma [Internet]. 2019 [consultado 25/02/2019]; p. 184. Disponible en: <https://www.gemasma.com/>
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):466-71.
- Soler-Cataluña JJ, Sánchez Toril F, Aguar Benito MC. El papel de la neumología ante la Estrategia de cronicidad del Sistema Nacional de Salud. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):396-402. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.10.007
- Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira M del C, Muñiz C, Hidalgo Á. Coste-efectividad de una unidad monográfica de asma. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(4):196-203. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.09.009
- Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De-Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.04.006
- Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322-6. DOI: 10.1183/09031936.98.12061322

7. Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002;19:61-7. DOI: 10.1183/09031936.02.00232001
8. Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, *et al*. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;13:15. DOI:10.1186/1471-2466-13-15
9. Moreno CM, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-71. DOI: 10.1080/02770903.2018.1499035
10. Plaza Moral V, Quirce S, Delgado J, Martínez Moragón E, Pérez De Llano L, Carrillo T, *et al*. Multidisciplinary expert discussion. Uncontrolled asthma: Causes, consequences and possible solutions. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39(3):357-70.
11. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respiratory*. 2007;101:919-24. DOI:10.1016/j.rmed.2006.09.017
12. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer E V, *et al*. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73:116-24. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210531
13. Saiz AC. Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma. *Rev Asma*. 2017;2(1):23-8.
14. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Unidades Acreditadas de Asma [Internet]. 2019 [consultado 04/12/2019]. Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/376>
15. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Acreditación de Unidades de Asma Grave [Internet] [consultado 04/12/2019]. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/acreditacion-unidades-de-asma-grave>
16. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, Domingo C, García-Rivero JL, *et al*. Documento de consenso en asma grave en adultos. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2018;21(5):S126-8.
17. SEaic, SEMERGEN, semFYC, SEMG S. Criterios de derivación en asma. Documento de consenso [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2019/04/Criterios-de-derivacion-en-asma_documento-consenso_DEF.pdf
18. Plaza V, Cosío BG, Entrenas LM, Olaguibel JM, Pérez de Llano L, Quirce S. The Role of FENO in the Diagnosis and Control of Asthma. Expert Multidisciplinary Group Debate during the Asthma Meeting Point 2017. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(4):237-8. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.09.016
19. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La SEFH participa en el Día Mundial del Asma 2019 con la difusión de la nueva actualización de la Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/sefh-sala-prensa/noticia/1438>
20. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de mejora continua de la integración del farmacéutico especialista en el equipo asistencial. Proyecto Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (MAPEX) [Internet]. 2017 [consultado 04/12/2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-integracion-del-farmacéutico-especialista.pdf>
21. Mentimeter [Internet] [consultado 02/12/2019]. Disponible en: https://www.mentimeter.com/plans?gclid=Cj0KcQjww7HsBRdkARIsAARsIT6j31salAjy96f8quhhghmVbVW6MGXXOPYKGRvnxV5YsUuYex1Jb8aAidCEALw_wcB
22. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, *et al*. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007
23. Fraj Lázaro J. Fundamentos y gestión de una Consulta Monográfica y Multidisciplinar de Asma Grave [Internet]. 2017 [consultado 04/12/2019]. Disponible en: <http://www.alergoaragon.org/2017/0102.pdf>
24. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas [Internet]. 2018 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.sefh.es/mapex/images/Modelo-de-Estratificacion-y-Atencion-Farmacéutica-pacientes-oncohematologicos.pdf>
25. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmuno-mediadas [Internet]. 2018 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gteii/images/mapex-documento-pdf.pdf>
26. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, de Miguel-Cascón M. Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.73999%2Ffh.2017.41.3.10655>
27. Hospital Universitario La Paz. Unidad de Asma Grave [Internet] [consultado 04/12/2019]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/hospital/lapaz/profesionales/hospital-general-traumatologia/unidad-asma-grave>
28. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, *et al*. Implementation of specialized pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a hospital pharmacy department. *Farm Hosp*. 2017;41(6):660-6. DOI: 10.73999/fh.10771
29. Gilbert-Perramon A. Fórmula sostenibilidad e innovación de medicamentos. En: Para Rodríguez-Santana I. Accesibilidad y equidad en la innovación terapéutica. Madrid: Fundación Bamberg; 2015; p. 149-56.
30. Comité del Proyecto PRISMA. Propuesta de Programa Integrado de Investigación en Asma [Internet] [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://docs.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dOG5hN1RoV3pQJg/edit>
31. Worth A, Hammersley V, Knibb R, Flokstra-de-Blok B, DunnGalvin A, Walker S, *et al*. Patient-reported Outcome Measures for Asthma: A Systematic Review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14020. DOI: 10.1038/npjpcrm.20
32. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma – clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):119. DOI: 10.1186/s12890-018-0689-2
33. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Programa ATENEA. Formación global en Asma [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.separ.es/?q=node/871>
34. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Programa ULISES [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.seaic.org/profesionales/noticias-para-profesionales/programa-ulises.html>
35. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Programa ULISES [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1230>
36. Campus GEMA. III Curso Experto Universitario en Asma Grave [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.gemasma.com/iii-curso-experto-universitario-en-asma-grave/>
37. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Curso para asma grave en atención primaria y urgencias [Internet]. 2019 [consultado 02/12/2019]. Disponible en: <https://www.separ.es/node/1271>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Best practices for interdisciplinary care of uncontrolled severe asthma patients (TEAM project)

Buenas prácticas de trabajo en equipos multidisciplinares para la atención al paciente con asma grave no controlada (Proyecto TEAM)

Mónica Climente-Martí¹, Pilar Ausín-Herrero², Nuria Carballo-Martínez³, Vicente Merino-Bohórquez⁴, Ana Gómez-Bastero⁵, Víctor Manuel López-García⁶; TEAM project team (Appendix ¹).

¹Hospital Pharmacy Unit, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain. ²Department of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ³Pharmacy Unit, Hospital del Mar, Barcelona, Spain. ⁴Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain. ⁵Department of Pneumology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville, Spain. ⁶Pharmacy Unit, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.

Author of correspondence

Mónica Climente Martí
Avenida de Gaspar Aguilar, 90
46017 Valencia, Spain.

Email:
climente_mon@gva.es

Received 16 March 2020;
Accepted 5 July 2020.
DOI: 10.7399/fh.11436

How to cite this paper

Climente-Martí M, Ausín-Herrero P, Carballo-Martínez N, Merino-Bohórquez V, Gómez-Bastero A, López-García VM; TEAM project team.
Best practices for interdisciplinary care of uncontrolled severe asthma patients (TEAM project). *Farm Hosp.* 2020;44(5):230-7.

Abstract

As one of the most prevalent chronic respiratory diseases, asthma imposes a heavy health and socioeconomic burden on society, particularly in the case of patients who fail to appropriately control the disease. For this reason, improving the clinical management of patients with severe uncontrolled asthma should be a priority for any healthcare system.

At a time when healthcare models for chronic disease management and personalized medicine are undergoing a major overhaul, the project presented in this study seeks to lay the foundations for an interdisciplinary care model for patients with severe uncontrolled asthma. The work carried out reinforces the general perception that it is paramount to optimize coordination between different levels of care, encourage collaboration and an interdisciplinary approach, and promote an integrated care model that makes it possible to adapt the care of patients with severe uncontrolled asthma in a more personalized manner. Under this project, a series of interdisciplinary working groups were created, made up of specialist hospital pharmacists, pneumologists and allergists, to identify and prioritize a number of best practices, and classify them in terms of their potential impact on the improvement of the quality of care and the health out-

Resumen

El asma es una de las enfermedades crónicas respiratorias de mayor prevalencia e impacto sanitario y socioeconómico, especialmente en el caso de pacientes que no alcanzan un adecuado control de la enfermedad. Por ello, mejorar el manejo clínico de los pacientes con asma grave no controlada debe ser una prioridad sanitaria.

En un contexto de redefinición general de los modelos de atención orientados al abordaje de la cronicidad y la personalización se ha desarrollado un proyecto para definir las bases del modelo de atención multidisciplinar del paciente con asma grave no controlada. El trabajo realizado refuerza la percepción de la necesidad de optimizar la coordinación entre niveles asistenciales, fomentar la colaboración y el abordaje multidisciplinar, y promover un modelo integral asistencial que permita adaptar la atención a los pacientes con asma grave no controlada de manera más personalizada. El trabajo ha permitido la identificación y priorización de buenas prácticas, por parte de equipos de trabajo multidisciplinarios constituidos por médicos especialistas en alergología, neumología y farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, en base a su potencial impacto en la mejora de la calidad asistencial, resultados

KEYWORDS

Severe uncontrolled asthma; Best practices; Working teams; Hospital pharmacy.

PALABRAS CLAVE

Asma grave no controlada; Buenas prácticas; Equipos de trabajo; Farmacia hospitalaria.



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.

mes of patients with severe uncontrolled asthma, and their feasibility. The authors' ambition is that the conclusions drawn from this study should help other interdisciplinary teams improve the care provided to patients suffering from severe uncontrolled asthma.

Introduction

As one of the most prevalent chronic respiratory conditions, asthma imposes a heavy burden on patients' health and economic well-being. Patients with severe uncontrolled asthma (SUCA)¹, who account for a small proportion (3.9%) of all asthmatic patients², have been reported to display poorer quality of life and greater productivity losses, and to consume larger amounts of healthcare resources³⁻¹⁰. Lack of control of these patients may be attributable to poor response to medical treatment or to causes unrelated to the disease (low adherence, presence of comorbidities, aggravating factors and exposure to asthma triggers)¹. Against this backdrop, several studies have highlighted SUCA's socioeconomic and healthcare impact⁵⁻¹⁰, pointing to the need to establish effective strategies for appropriately controlling asthma in patients suffering from the condition^{11,12}.

Poor control of asthmatic episodes, together with the paradigm shift undergone by chronic patient care models, the advent of personalized medicine, the concern with reducing variability in clinical practice, and the introduction of evidence-based medicine invite reflection on what care model is best suited to patients with SUCA³. The Spanish National Health Service has introduced changes in its care models to better manage the burden of chronic disease, thereby promoting a more patient-centered, predictable, integrated, proactive, participative and interdisciplinary kind of medicine³.

Against this background, appropriate management of SUCA requires an optimization of the different levels of care and the promotion of an interdisciplinary approach, with a view to implementing a truly integrated model aimed at adapting the care provided to patients, making it more personalized and adjusting it more closely to their needs¹³. Scientific societies are currently working on the creation of interdisciplinary working groups and committees, whose functions include establishing an accurate diagnosis of asthma, coming up with therapeutic strategies adapted to each patient's needs, planning for and conducting appropriate follow-up and outcome evaluations, and promoting joint training and research^{14,15}. Healthcare providers, on their part, support optimization of the management of SUCA by holding debates; drawing up interdisciplinary consensus documents; and publishing papers on the effective management of asthma^{10,16}, referral criteria¹⁷, diagnostic tests¹⁸, and cost-effectiveness measures⁴.

Although these interdisciplinary working groups were typically made up of experts in allergies and pneumology, the development of biologic therapies for the treatment of severe asthma heralded a new era in which the role of specialist hospital pharmacists in interdisciplinary asthma working groups and committees has been increasingly important¹⁹. The involvement and vision of these professionals has been essential for optimizing, monitoring and following up on the use of targeted therapies; for better controlling therapeutic adherence; and for educating patients about the importance of compliance. Existing experiences show that the involvement of specialist hospital pharmacists in these interdisciplinary teams contributes to reducing the potential complications of pharmacological treatments, allows a more efficient monitoring of health outcomes, decreases the amount of medicines administered unnecessarily, minimizes hospital admissions, and diminishes the cost of treatment²⁰.

The incorporation of specialist hospital pharmacists to the interdisciplinary teams led to the inception of the TEAM project in 2019. TEAM is the Spanish acronym for *Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares* (interdisciplinary work in asthma care teams). The project was conceived with the following goals: 1) identify and characterize best practices and work experiences in interdisciplinary teams dedicated to SUCA; 2) share and compare best practices in SUCA care with other interdisciplinary teams in order to define a roadmap with key actions to be implemented; and 3) contribute to promoting collaborative interdisciplinary work experiences among clinical teams dedicated to SUCA care.

en salud del paciente con asma grave no controlada y la factibilidad de su implementación. Las conclusiones de este proyecto pretenden servir de ayuda a otros equipos de trabajo multidisciplinar con interés en mejorar la asistencia a esta patología.

Methods

In order to provide the guidance required and ensure correct execution of the three phases the project was divided into (Figure 1), an advisory expert group was established made up of five interdisciplinary teams, each of them comprising a specialist hospital pharmacist and at least one specialist pneumologist or allergist from a hospital with experience in the management of SUCA. The advisory expert group was consequently made up of 13 professionals (6 specialist hospital pharmacists, 5 specialist pneumologists and 2 specialist allergists) from five different autonomous regions (Andalusia, Catalonia, Madrid, Galicia and Valencia).

Phase 1: Identification of best practices

A literature review was carried out using the following search terms: "severe uncontrolled asthma," "interdisciplinary team," and "hospital pharmacy." Each expert team provided a thorough description of the interdisciplinary care model implemented in their hospital and shared their views on the best practices presented by fellow group members, as well as on any barriers to their implementation by their hospital or any improvements that could be made to them. Best practices were compiled and distributed into five domains across all three phases of the project: 1) Work dynamics in interdisciplinary SUCA teams. 2) Diagnosis and classification of SUCA cases. 3) Therapeutic planning and access to biologic therapies in SUCA. 4) Patient education and adherence to treatment in SUCA. 5) Training and research into SUCA.

Phase 2: Best practice analysis and prioritization

Five regional meetings were convened from May to September 2019, led by the work teams in the advisory expert group. Participants included specialist hospital pharmacists, specialist allergists and specialist pneumologists from different hospitals. Meetings were structured into three sections: 1) Presentation of the best practices, barriers and areas of improvement (identified in phase 1). 2) Analysis and prioritization of best practices. 3) Evaluation of the current status of interdisciplinary work in SUCA. Work groups were made up of 6-10 members, which each group being asked to prioritize the initiatives identified in terms of their potential impact and feasibility.

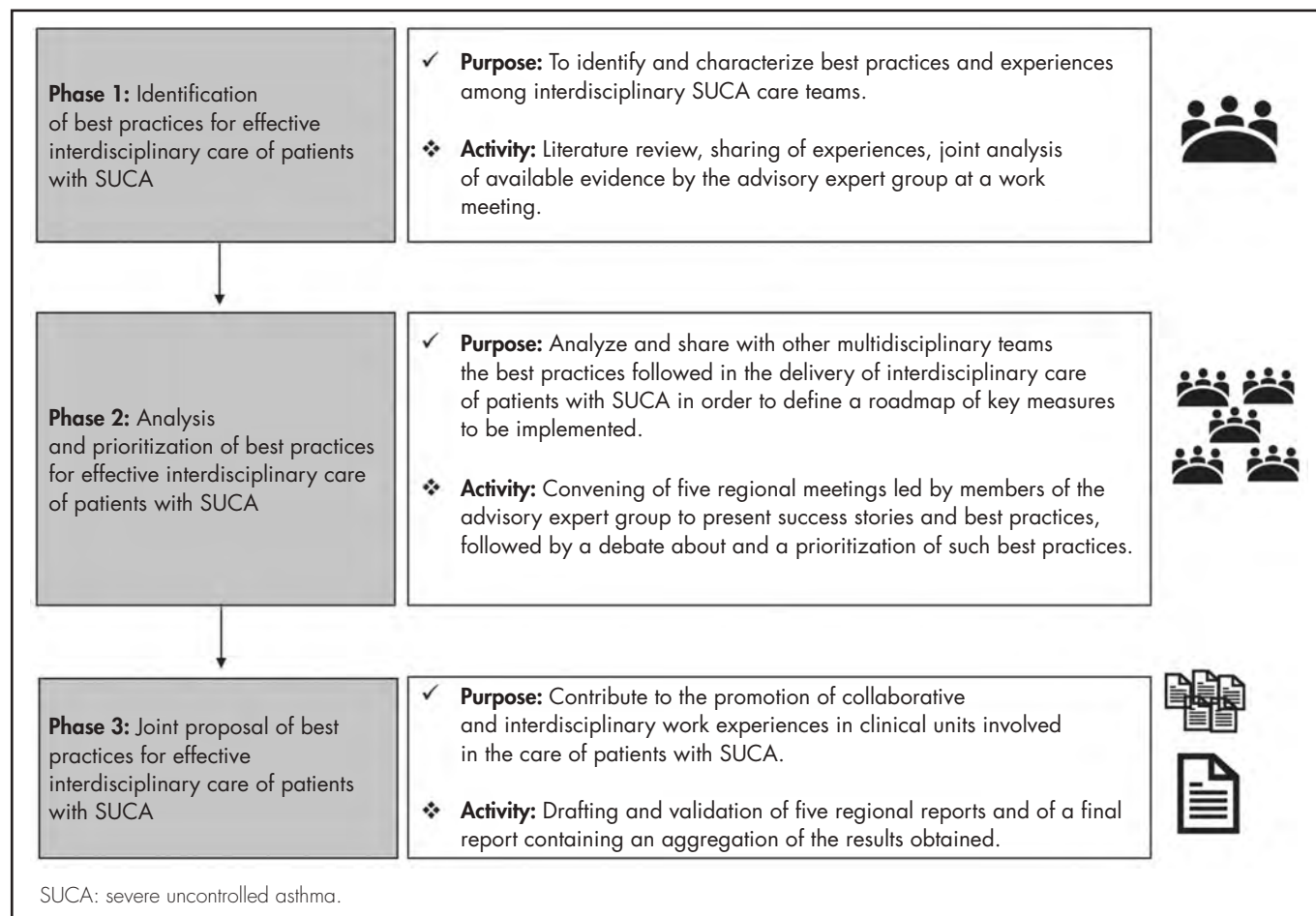
The impact of a best practice was defined as the potential effect the said best practice could have on improving the quality of the care provided to patients with SUCA and boosting their health outcomes. Feasibility was defined as the possibility to implement a given best practice as a function of the existence of potential barriers to its implementation at different levels (organizational, cultural, or procedural) and the amount of resources required for its execution (financial, human and related to the coordination between different levels/structures). The potential impact and feasibility of each best practice were rated on a scale from 1 to 5, where 1 denoted very low impact/feasibility and 5 very high impact/feasibility. Finally, a compilation was made of the scores assigned by the different groups and of the contributions made by the participants.

The participants' opinions on the current status of interdisciplinary work in SUCA were collected via an online televoting system (Mentimeter)²¹. The questions asked were as follows: 1) *In what way do you think that interdisciplinary work would improve the management of SUCA patients?* 2) *Is interdisciplinary collaborative work on SUCA cases standard practice in your hospital?* 3) *what areas of clinical practice do you think require further consolidation and development?*

Phase 3: Best practice proposals

All best practices identified in the course of the five regional meetings were integrated into a single template and a mean impact and feasibility score was calculated for each of them. Best practices were classified into three groups according to their potential impact and feasibility.

Figure 1. Study methodology.



- High impact and feasibility (mean score ≥ 3.5 for both impact and feasibility).
- Low impact and average feasibility (mean impact score ≥ 3.5 ; mean feasibility score: 2.5-3.5).
- High impact and low feasibility (mean impact score ≥ 3.5 ; mean feasibility score ≤ 2.5).
- Best practices assigned a mean score > 4 in terms of impact and feasibility were defined as high-priority implementation practices.

Results

Phase 1 comprised a pre-identification of 26 interdisciplinary best practices across the five domains described above, based on a literature review and on the contributions of the expert group.

In phase 2, a total of 95 health care providers (44% of them specialist hospital pharmacists, 31% specialist pneumologists and 25% specialist allergists) from 48 hospitals in five autonomous regions worked together to extend the initial list of best practices to 42 different initiatives related to the interdisciplinary care of patients with SUCA. Over half of these best practices (52%) fell into the high impact/high feasibility category. Seven of the initiatives identified (16.7%) belonged to the high impact/low feasibility category. Table 1 provides the full list of best practices, together with their distribution into the different domains and the mean score assigned to each of them in terms of their impact and feasibility.

Most best practices (40.9%) regarded as high impact/high feasibility corresponded to the *work dynamics in interdisciplinary SUCA teams* domain. It must be noted that none of the best practices in the *therapeutic planning and access to biological therapies in SUCA* domain was considered low feasibility; initiatives in this area were considered both necessary

and easily implementable with the collaboration of hospital pharmacy units. Table 2 shows the prioritization of best practices across different areas, as a function of their potential impact and feasibility.

Figure 2 presents a prioritization matrix of the best practices assigned the highest scores in terms of their potential impact and feasibility, and which were included in the roadmap of actions to be implemented as a matter of priority given that, in the opinion of the professionals participating in the initiative, they would be of great assistance to the interdisciplinary teams treating patients with SUCA.

Discussion

According to several interdisciplinary consensus reports^{10,16,22} and the accreditation standards for SUCA units developed by the main scientific societies in the field^{4,15}, implementation of an interdisciplinary approach to the management of patients with SUCA, involving treatment by professionals from different areas working in a collaborative and coordinated way to provide patients with more personalized care, is considered one of the key elements required to ensure a more effective control of the disease¹³. Although the experience of hospital pharmacists in optimizing the treatment and follow-up of patients with complex chronic conditions amenable to be treated with biologic drugs is highly valued by the increasing number of interdisciplinary teams active in our country^{19,20}, actual examples of hospital pharmacists becoming integrated into the teams treating patients with SUCA are as yet few and far between. For that reason, the project presented in this paper has acted as a meeting point and a forum for exchanging experiences between teams interested in this question. Indeed, it has allowed practitioners from different areas to prioritize the actions required to further consolidate the existing interdisciplinary collaborative models applied to the management of patients with SUCA.

Table 1. Prioritization of best practices across the different domains considered

Domain 1: Work dynamics in interdisciplinary SUCA teams									
IC	Best practices	Nr	Rank	Impact		Feasibility		PG	
				Mean	SD	Mean	SD		
1	Defining the responsibilities and functions of the interdisciplinary team members.	1	1°	5	NA	5	NA	High impact & high feasibility	
2	Ensuring that the decisions of the interdisciplinary team are binding.	1	2°	5	NA	5	NA		
3	Recruiting specialist pneumologists, allergists and hospital pharmacists to the advisory expert team.	10	17°	4.9	0.32	3.8	1.03		
4	Establishing protocols that include response evaluation criteria and registers that make it possible to follow up patients both collectively and individually.	1	12°	5	NA	4	NA		
5	Setting up a day hospital to administer biological treatment to patients with SUCA.	1	3°	5	NA	5	NA		
6	Developing new communication tools for the members of the interdisciplinary team.	5	7°	4.8	0.45	4.4	0.89		
7	Establishing specific SUCA consultations.	7	20°	4.4	1.51	3.6	1.21		
8	Sparking engagement and motivation among the staff involved in interdisciplinary work.	1	4°	4	NA	5	NA		
9	Promoting the development and improvement of information systems.	2	13°	3.5	0.71	4	0		
10	Establishing clear-cut criteria to refer patients to a consultation or to the asthma unit.	6	26°	5	0	3.3	0.5	High impact & average feasibility	
11	Improving accessibility SUCA consultations from the emergency room (patients with acute crises).	3	29°	4.7	0.58	3	0		
12	Strengthening the role of nurses: Promoting their involvement in the management of SUCA patients is key to improve training, education and adherence.	4	34°	4.8	0.5	2.8	0.96		
13	Increasing coordination between asthma and primary care units.	3	24°	4.3	0.58	3.3	1.53		
14	Holding (bi)monthly interdisciplinary team meetings to review clinical cases, plan for future work, etc.	7	23°	4.1	0.9	3.4	1.72		
15	Increasing resources and the time dedicated to the care of patients with SUCA.	6	40°	4.5	0.84	1.8	1.72	High impact & low feasibility	
16	Promoting the implementation of quality standards for the care of patients with SUCA.	2	38°	4.5	0.71	2	1.41		
17	Ensuring that the hospital management supports the creation of asthma units.	2	41°	4.5	0.71	1.5	0.71		
Domain 2: Diagnosis and classification of SUCA cases									
IC	Best practices	Nr	Rank	Impact		Feasibility		PG	
				Mean	SD	Mean	SD		
18	Enhancing phenotypic diagnosis of patients.	6	16°	4.8	0.41	3.8	1.17	High impact & high feasibility	
19	Agreeing on a series of SUCA diagnostic protocols in an interdisciplinary way.	8	11°	4.8	0.71	4.1	0.99		
20	Improving patient stratification based on their level of risk.	8	28°	4.6	0.74	3.1	1.46	High impact & average feasibility	
21	Improving the availability of specific tests. Performance of such technical tests requires appropriate training and sufficient time.	1	9°	4	NA	2	NA	High impact & low feasibility	

Table 1 (cont.). Prioritization of best practices across the different domains considered

Domain 3: Therapeutic planning and access to biologic therapies in SUCA								
IC	Best practices	Nr	Rank	Impact		Feasibility		PG
				Mean	SD	Mean	SD	
22	Optimizing the participation of hospital pharmacists in asthma working groups.	4	8°	5	0	4.3	1.5	High impact & high feasibility
23	Establish homogeneous criteria for prescribing monoclonal antibodies.	2	5°	5	0	5	0	
24	Analyzing the side effects of treatment and offer customized therapies.	2	14°	5	0	4	0	
25	Establishing a SUCA therapeutic protocol in an interdisciplinary way.	9	6°	4.9	0.33	4.9	0.33	
26	Establishing an interdisciplinary working group to provide access to biological therapies (and facilitate the request of biological therapies).	8	15°	4.9	0.35	3.9	1.36	
27	Defining therapeutic goals and evaluate the results obtained.	1	30°	5	NA	3	NA	
28	Defining the role and responsibilities of each professional in the prescription of biological therapies (biological asthma therapies working group).	4	27°	4.8	0.5	3.3	1.5	High impact & average feasibility
29	Drawing up evaluation reports comparing the different biological therapies available.	3	35°	4.7	0.58	2.7	1.53	
Domain 4: Patient education and adherence to treatment in SUCA								
IC	Best practices	Nr	Rank	Impact		Feasibility		PG
				Mean	SD	Mean	SD	
30	Establishing specific hospital pharmacy consultations.	5	19°	4.6	0.89	3.6	1.34	High impact & high feasibility
31	Supporting the dispensing of medications by hospital pharmacies.	4	18°	4	2	3.8	1.89	
32	Promoting and develop patient education programs.	9	25°	4.9	0.33	3.3	1.5	High impact & average feasibility
33	Developing new tools for improving adherence such as apps and IT systems.	3	31°	5	0	3	0	
34	Promoting the organization of educational workshops for patients with SUCA.	6	33°	4.5	1.22	2.8	1.33	
35	Promoting coordination between community pharmacists and primary care physicians.	4	42°	4.5	1	1.5	0.58	High impact & low feasibility
Domain 5: Training and research into SUCA								
IC	Best practices	Nr	Rank	Impact		Feasibility		PG
				Mean	SD	Mean	SD	
36	Developing interdisciplinary ongoing training programs (pneumology, allergic diseases and hospital pharmacy) in SUCA care.	7	10°	5	0	4.1	0.9	High impact & high feasibility
37	Developing SUCA training programs for medical and pharmacy residents.	6	9°	5	0	4.2	0.98	
38	Developing a training program for emergency room staff.	4	21°	5	0	3.5	0.58	
39	Developing training programs for primary care physicians.	4	22°	5	0	3.5	0.58	
40	Establishing unified information records.	1	32°	5	NA	3	NA	High impact & average feasibility
41	Developing interdisciplinary research and innovation initiatives for managing patients with SUCA (health outcomes).	7	37°	4.4	0.79	2.3	0.76	High impact & low feasibility
42	Promoting and establishing evaluation criteria and indicators and analyzing the impact of initiatives implemented by means of a cost-effectiveness analysis.	3	36°	5	0	2.3	0.58	

IC: identification code of each best practice; Mean: arithmetic mean; NA: not applicable; Nr: number of responses; PG: prioritization group; Rank: position on the SUCA best practice prioritization ranking; SD: standard deviation; SUCA: severe uncontrolled asthma.

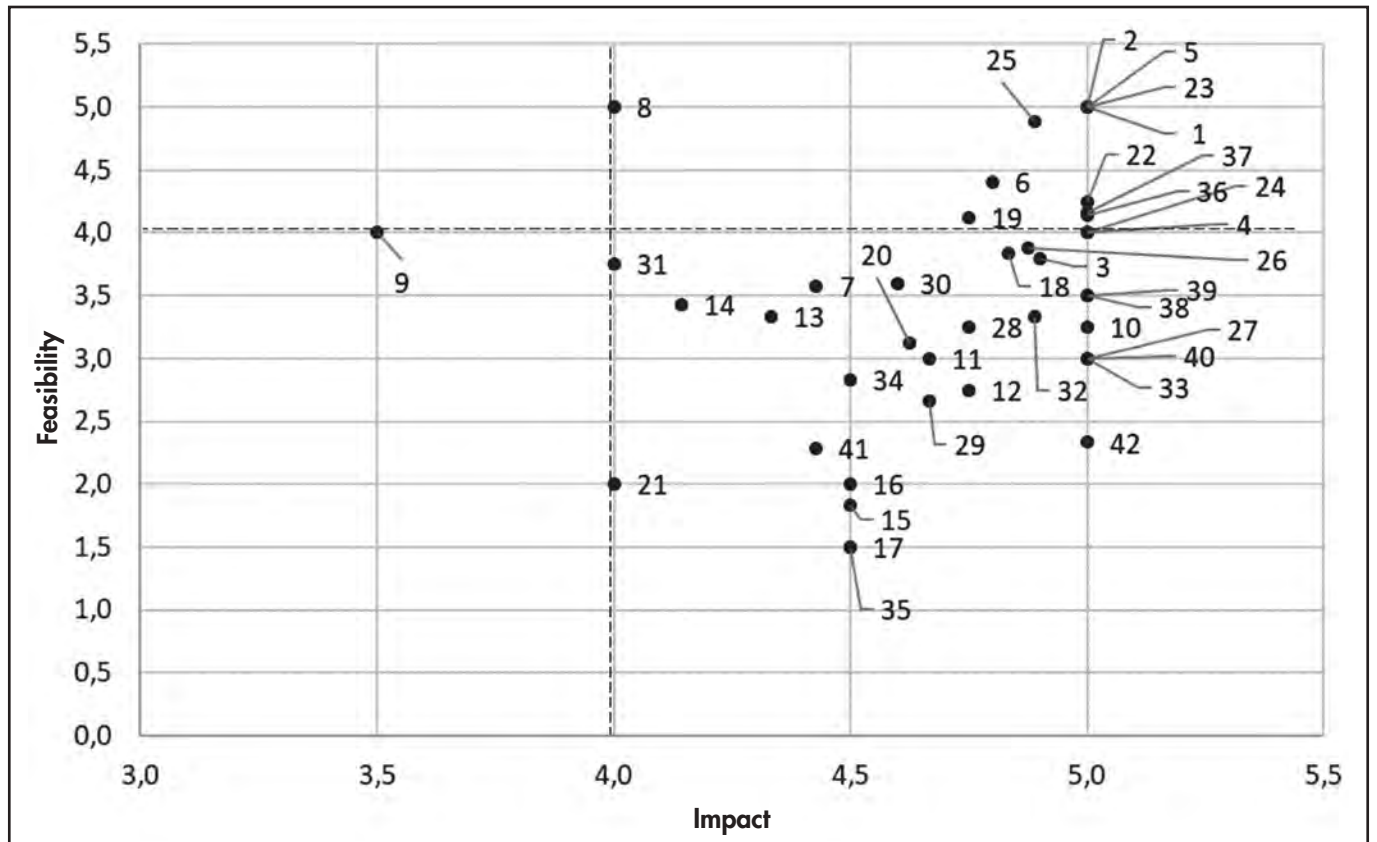
Table 2. Overview of the results obtained from the identification and prioritization of best practices following interdisciplinary work in severe uncontrolled asthma (by interdisciplinary domains and prioritization group)

Interdisciplinary domains	Prioritization groups									Total nr/MD (%)
	High impact and high feasibility			High impact and average feasibility			High impact and low feasibility			
	nr	% PG	% MD	nr	% PG	% MD	nr	% PG	% MD	
1. Work dynamics in interdisciplinary SUCA teams	9	40.9	52.9	5	38.5	29.4	3	42.9	17.6	17 (40.5)
2. Diagnosis and classification of SUCA cases	2	9.1	50.0%	1	7.7	25.0	1	14.3	25.0	4 (9.5)
3. Therapeutic planning and access to biological therapies in SUCA	5	22.7	62.5%	3	23.1	37.5	0	-	-	8 (19.0)
4. Patient education and adherence in SUCA	2	9.1	33.3%	3	23.1	50.0	1	14.3	16.7	6 (14.3)
5. Training and research into SUCA	4	18.2	57.1%	1	7.7	14.3	2	28.6	28.6	7 (16.7)
Total nr/PG (%)	22 (52)			13 (31)			7 (16.7)			42 (100)

Prioritization groups: best practices were classified into three prioritization groups depending on the aggregate scores obtained by each of them in terms of potential impact and feasibility. **Best practices with high impact & high feasibility:** mean score ≥ 3.5 for both impact and feasibility. **Best practices with high impact & average feasibility:** mean score ≥ 3.5 for impact and 2.5-3.5 for feasibility. **Best practices with high impact & low feasibility:** mean score ≥ 3.5 for impact and ≤ 2.5 for feasibility.

MD: interdisciplinary domain; % MD: percentage of best practices over the total of best practices identified in the same interdisciplinary domain; nr: number of best practices identified; PG: prioritization groups; % PG: percentage of best practices over the total of best practices identified in the same prioritization group; Total nr/MD (%): total nr of best practices in each interdisciplinary domain and percentage of best practices in each domain based on the total of best practices identified; Total nr/PG (%): total nr of best practices in each prioritization group and percentage of best practices in each prioritization group based on the total of best practices identified.

Figure 2. Prioritization of best practices for interdisciplinary management of patients with SUCA.



As regards the dynamics of teamwork, participants highlighted the importance of defining the roles and responsibilities of each member of the interdisciplinary team, made up by specialist hospital pharmacists, pneumologists and allergists, as well as nursing staff, in line with the recommendations of the existing literature on the organization of specific SUCA consultations²³. In consonance with previous reports, the highest-priority actions included the establishment of practical and accessible communication channels, integrated into the ordinary procedures of the different clinical units, to facilitate interdisciplinary collaboration and understanding^{13,23}. They also comprised the development of specific referral criteria and closer coordination between asthma units and other departments^{13,17}.

The involvement of interdisciplinary teams in the diagnosis and stratification of patients with SUCA, combined with patient education and adherence promotion are considered necessary, high-impact and easy-to-implement strategies to improve management of patients with SUCA. In line with the recommendations of the world's leading asthma management guidelines¹, working in an interdisciplinary way to improve the efficacy of phenotypic diagnosis and risk stratification was considered a high-impact endeavor as it makes it possible to meet patients' clinical and pharmacotherapeutic needs in a coordinated and efficient manner. Initiatives such as the Spanish Society of Hospital Pharmacists' Strategic Pharmaceutical Outpatient Care Map (MAPEX project)²⁴, which covers different diseases^{25,26}, were hailed as efficient tools to improve the care provided to patients with SUCA.

As regards treatment planning and access to biologic therapies by patients with SUCA, instituting specific hospital pharmacy consultations that include dispensing of biologic medications and delivery of pharmaceutical care to patients with SUCA was considered an opportunity to improve pharmacotherapeutic follow-up^{27,28}. According to the experts in the advisory group and to the existing literature²⁰, these initiatives could include keeping a record of the medication dispensed; monitoring adverse reactions and drug-to-drug interactions; improving the quality of the information delivered to patients; promoting and evaluating adherence; and, above all, assessing health outcomes, with a view to ensuring that the individual therapeutic targets defined by the interdisciplinary team in consultation with the patient can be achieved. Considering the negative past experiences reported by authors working on other conditions^{25,26}, best practices in this realm were given top priority because of their high impact and high (or average) feasibility. Nonetheless, there was broad agreement on the importance of embracing an interdisciplinary approach to the evaluation and adoption of therapeutic alternatives²⁹, particularly regarding biologic treatments, through the promotion of contrastive evaluation reports. Moreover, participants underscored the need to encourage participation of hospital pharmacists in the design of therapeutic protocols for SUCA, and in the decision-making process at interdisciplinary asthma working groups with respect to treatment, follow-up and outcome evaluation. In this regard, the participation of interdisciplinary teams in the adoption of evaluation criteria with respect to clinical response and patient-reported outcomes (quality of life, symptoms, preferences, etc.) was considered to be an area for further investigation³⁰⁻³².

Although less of a priority, most best practices related to training and research were considered highly feasible. In this respect, different

scientific societies have developed asthma training programs with an interdisciplinary approach^{33,37}, as well as research projects³⁰. Experts emphasized the need to keep delivering ongoing interdisciplinary training programs targeted to specialists and residents in hospital pharmacy, allergic diseases, pneumology, nursing as well as primary and emergency care.

The scarce evidence available on the impact and the outcomes of the best practices proposed, together with the impossibility to obtain them as part of the scope of this analysis was one of the main limitations of this study. It is therefore necessary to keep working on the design and publication of studies looking into the effects of implementing interdisciplinary programs in the context of SUCA care, including, in particular, clinical quality and patient-reported health outcome indicators.

In a nutshell, this study reflects the opinions of a group of over 95 hospital pharmacy, pneumology and allergic disease practitioners on the need and feasibility of implementing a series of actions conducive to driving interdisciplinary care in the context of SUCA by designing a roadmap of potential measures to be undertaken by a series of interdisciplinary working groups. Such measures must be adaptable to different environments and to practitioners with varying levels of experience.

Appendix 1

All team members of the TEAM project (*Trabajo en Equipos de Asma Multidisciplinares/ Interdisciplinary work in asthma care teams*) whose relationship in alphabetical order is listed below, have contributed to the authorship of this article:

Ausin-Herrero, Pilar. Department of Pneumology, Hospital del Mar, Barcelona. Spain.

Carballo-Martínez, Nuria. Pharmacy Unit, Hospital del Mar, Barcelona. Spain.

Climente-Martí, Mónica. Hospital Pharmacy Unit, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia. Spain.

Delgado-Romero, Julio. Allergy Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville. Spain.

Gómez-Bastero, Ana. Department of Pneumology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville. Spain.

López-García, Víctor Manuel. Pharmacy Unit, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, Spain.

Martínez-Moragón, Eva. Department of Pneumology. Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, Spain.

Martínez-Sesmero, José Manuel. Pharmacy Unit, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Spain.

Merino-Bohórquez, Vicente. Pharmacy Unit, Hospital Universitario Virgen Macarena, Seville. Spain.

Pérez-De-Llano, Luis. Department of Pneumology, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo. Spain.

Pinedo-Sierra, Celia. Department of Pneumology, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Spain.

Robledo-Echarren, Teresa. Allergy Unit, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Spain.

Zamora-Barríos, María Dolores. Pharmacy Unit, Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Spain.

Bibliography

- Comité Ejecutivo de la GEMA. GEMA4.4. Guía española para el manejo del asma [Internet]. 2019 [accessed 02/25/2019]; p. 184. Available at: <https://www.gemasma.com/>
- Quirce S, Plaza V, Picado C, Vennera M, Casafont J. Prevalence of uncontrolled severe persistent asthma in pneumology and allergy hospital units in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):466-71.
- Soler-Cataluña JJ, Sánchez Toril F, Aguar Benito MC. El papel de la neumología ante la Estrategia de cronicidad del Sistema Nacional de Salud. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(8):396-402. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.10.007
- Pérez de Llano LA, Villoro R, Merino M, Gómez Neira M del C, Muñoz C, Hidalgo Á. Coste-efectividad de una unidad monográfica de asma. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(4):196-203. DOI: 10.1016/j.arbres.2015.09.009
- Martínez-Moragón E, Serra-Batlles J, De-Diego A, Palop M, Casan P, Rubio-Terrés C, et al. Coste económico del paciente asmático en España (estudio AsmaCost). *Arch Bronconeumol*. 2009;45(10):481-6. DOI: 10.1016/j.arbres.2009.04.006
- Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Brugués J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J*. 1998;12:1322-6. DOI: 10.1183/09031936.98.12061322
- Godard P, Chanez P, Siraudin L, Nicoloyannis N, Duru G. Costs of asthma are correlated with severity: a 1-yr prospective study. *Eur Respir J*. 2002;19:61-7. DOI: 10.1183/09031936.02.00232001
- Doz M, Chouaid C, Com-Ruelle L, Calvo E, Brosa M, Robert J, et al. The association between asthma control, health care costs, and quality of life in France and Spain. *BMC Pulm Med*. 2013;13:15. DOI:10.1186/1471-2466-13-15

9. Moreno CM, Quirce S, Huerta A, Uría E, Cuesta M. Economic impact of severe asthma in Spain: multicentre observational longitudinal study longitudinal study. *J Asthma*. 2019;56(8):861-71. DOI: 10.1080/02770903.2018.1499035
10. Plaza Moral V, Quirce S, Delgado J, Martínez Moragón E, Pérez De Llano L, Carrillo T, *et al*. Multidisciplinary expert discussion. Uncontrolled asthma: Causes, consequences and possible solutions. *An Sist Sanit Navar*. 2016;39(3):357-70.
11. Fueyo A, Ruiz MA, Ancochea J, Guilera M, Badia X. Asthma control in Spain. Do season and treatment pattern matter? The ESCASE study. *Respiratory*. 2007;101:919-24. DOI:10.1016/j.rmed.2006.09.017
12. Kerkhof M, Tran TN, Soriano JB, Golam S, Gibson D, Hillyer E V, *et al*. Healthcare resource use and costs of severe, uncontrolled eosinophilic asthma in the UK general population. *Thorax*. 2018;73:116-24. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2017-210531
13. Saiz AC. Cómo mejorar la calidad de la asistencia al paciente con asma. *Rev Asma*. 2017;2(1):23-8.
14. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Unidades Acreditadas de Asma [Internet] [accessed 12/04/2019]. Available at: <https://www.separ.es/?q=node/376>
15. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Acreditación de Unidades de Asma Grave [Internet] [accessed 12/04/2019]. Available at: <https://www.seaic.org/profesionales/acreditacion-unidades-de-asma-grave>
16. Álvarez FJ, Blanco-Aparicio M, Plaza V, Cisneros C, Domingo C, García-Rivero JL, *et al*. Documento de consenso en asma grave en adultos. *Monogr Arch Bronconeumol*. 2018;21(5):S126-8.
17. SEAIC, SEMERGEN, semFYC, SEMG S. Criterios de derivación en asma. Documento de consenso [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: https://www.semfy.com/wp-content/uploads/2019/04/Criterios-de-derivacion-en-asma_documento-consenso_DEF.pdf
18. Plaza V, Cosío BG, Entrenas LM, Olagüibel JM, Pérez de Llano L, Quirce S. The Role of FENO in the Diagnosis and Control of Asthma. Expert Multidisciplinary Group Debate during the Asthma Meeting Point 2017. *Arch Bronconeumol*. 2018;54(4):237-8. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.09.016
19. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La SEFH participa en el Día Mundial del Asma 2019 con la difusión de la nueva actualización de la Guía Española para el Manejo del Asma [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.sefh.es/sefh-sala-prensa/noticia/1438>
20. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de mejora continua de la integración del farmacéutico especialista en el equipo asistencial. Proyecto Mapa Estratégico de Atención Farmacéutica al Paciente Externo (MAPEX) [Internet]. 2017 [accessed 12/04/2019]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/images/modelo-integracion-del-farmacéutico-especialista.pdf>
21. Mentimeter [Internet] [accessed 12/02/2019]. Available at: https://www.mentimeter.com/plans?gclid=Cj0KCQjww7HsBRDkARIsAARsIT6j31sAlAjy96f8quhhgmVbVW6MGXXOPYKGRvnxV5YS1uYex1jB8aAidCEAlw_wcB
22. Cisneros Serrano C, Melero Moreno C, Almonacid Sánchez C, Perpiñá Tordera M, Picado Valles C, Martínez Moragón E, *et al*. Normativa sobre asma grave no controlada. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(5):235-46. DOI: 10.1016/j.arbres.2014.12.007
23. Fraj Lázaro J. Fundamentos y gestión de una Consulta Monográfica y Multidisciplinar de Asma Grave [Internet]. 2017 [accessed 12/04/2019]. Available at: <http://www.alergoaragon.org/2017/0102.pdf>
24. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades oncohematológicas [Internet]. 2018 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.sefh.es/mapex/images/Modelo-de-Estratificacion-y-Atencion-Farmacéutica-pacientes-oncohematologicos.pdf>
25. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Modelo de Estratificación y Atención Farmacéutica para pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas [Internet]. 2018 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://gruposde trabajo.sefh.es/gteii/images/mapex-documento-pdf.pdf>
26. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, de Miguel-Cascón M. Desarrollo de un modelo de estratificación de atención farmacéutica destinado a pacientes VIH+. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56. DOI: <http://dx.doi.org/10.7399%2Ffh.2017.41.3.10655>
27. Hospital Universitario La Paz. Unidad de Asma Grave [Internet] [accessed 12/04/2019]. Available at: <https://www.comunidad.madrid/hospital/lapaz/profesionales/hospital-general-traumatologia/unidad-asma-grave>
28. Margusino-Framiñán L, Cid-Silva P, Martínez-Roca C, García-Queiruga M, Fernández-Gabriel E, Mateos-Salvador M, *et al*. Implementation of specialized pharmaceutical care hospital outpatient clinics in a hospital pharmacy department. *Farm Hosp*. 2017;41(6):660-6. DOI: 10.7399/fh.10771
29. Gilbert-Perramon A. Fórmula sostenibilidad e innovación de medicamentos. En: Para Rodríguez-Santana I. Accesibilidad y equidad en la innovación terapéutica. Madrid: Fundación Bamberg; 2015; p. 149-56.
30. Comité del Proyecto PRISMA. Propuesta de Programa Integrado de Investigación en Asma [Internet] [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://docs.google.com/file/d/0B3-GelWPMn4dOG5hN1RoV3pQTjg/edit>
31. Worth A, Hammersley V, Knibb R, Flokstra-de-Blok B, DunnGalvin A, Walker S, *et al*. Patient-reported Outcome Measures for Asthma: A Systematic Review. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14020. DOI: 10.1038/npjpcrm.20
32. Drick N, Seeliger B, Welte T, Fuge J, Suhling H. Anti-IL-5 therapy in patients with severe eosinophilic asthma – clinical efficacy and possible criteria for treatment response. *BMC Pulm Med*. 2018;18(1):119. DOI: 10.1186/s12890-018-0689-2
33. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Programa ATENEA. Formación global en Asma [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.separ.es/?q=node/871>
34. Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica. Programa ULISES [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.seaic.org/profesionales/noticias-para-profesionales/programa-ulises.html>
35. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Programa ULISES [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.separ.es/node/1230>
36. Campus GEMA. III Curso Experto Universitario en Asma Grave [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.gemasma.com/iii-curso-experto-universitario-en-asma-grave/>
37. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Curso para asma grave en atención primaria y urgencias [Internet]. 2019 [accessed 12/02/2019]. Available at: <https://www.separ.es/node/1271>



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol

Cerebellar syndrome caused by metronidazole

Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España.

Autor para correspondencia

Celia Roig Martí
Medicina Interna
Hospital General Universitario de Castellón
Avda. Benicassim, s/n.
12004 Castellón, España.

Correo electrónico:
celia.roig.marti@gmail.com

Recibido el 5 de noviembre de 2019;
aceptado el 28 de febrero de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11354

Cómo citar este trabajo

Roig-Martí C, Pérez-Catalán I, Palomo-De la Sota D, Esteve-Gimeno MJ, Tornador-Gaya N, Usó-Blasco J. Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol. *Farm Hosp.* 2020;44(5):238-9.

Introducción

Las infecciones bacterianas del sistema nervioso central son poco frecuentes pero altamente mortales si no se diagnostican y se tratan de forma precoz. En concreto, el absceso cerebral está relacionado con focos infecciosos contiguos o por fenómenos metastásicos. El germen aislado dependerá del foco de origen; no obstante, los más frecuentes son estreptococos del grupo *viridans* y/o microorganismos anaerobios¹. Muchos pacientes tienen una evolución tórpida con complicaciones neurológicas o sistémicas y en algunos casos reacciones adversas al tratamiento que van a condicionar un aumento de la morbimortalidad de los pacientes que sobreviven o incluso producir la muerte.

De entre las reacciones adversas secundarias a tratamientos antibióticos prolongados, se han descrito numerosos eventos leves. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas son poco frecuentes y en ocasiones no se relacionan con un posible efecto adverso del tratamiento. En pacientes geriátricos o con alta comorbilidad esto es más frecuente por alteraciones farmacocinéticas. Entre los grupos de antimicrobianos que se han relacionado con neurotoxicidad encontramos los betalactámicos, las quinolonas, los macrólidos y las sulfonamidas^{1,2}. Por ello, este tipo de eventos se deberían contemplar en el paciente con tratamientos antibióticos prolongados para suspenderlos y no entorpecer la buena evolución del proceso infeccioso de base.

Descripción del caso

Varón de 69 años con cirrosis enólica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica que ingresa para tratamiento de un absceso cerebral con

ventriculitis diagnosticado en el contexto de fiebre y desorientación de varias horas de evolución. Se solicita valoración urgente por parte de neurocirugía, que descarta cirugía por la ubicación de la infección. Se realiza una punción lumbar y se inicia antibioterapia empírica con ceftriaxona 2 g por vía intravenosa cada 12 horas y metronidazol 10 mg/kg por vía intravenosa cada 8 horas. En el cultivo de líquido cefalorraquídeo se aíslan *Streptococcus intermedius* y *Fusobacterium nucleatum*, por lo que se mantiene la pauta antibiótica. La evolución es clínica y radiológicamente favorable hasta la quinta semana de tratamiento, cuando presenta disartria y ataxia rápidamente progresiva. En la resonancia magnética (RM) cerebral se objetiva en la secuencia T2 FLAIR una alteración bilateral y simétrica de la intensidad de señal en los núcleos dentados cerebelosos no descrita en estudios previos, con buena evolución del absceso inicial y ventriculitis (Figura 1). Cronológicamente coincide con el tratamiento con flucanazol endovenoso por candidiasis urinaria asociada a sondaje urinario.

Ante la sospecha de toxicidad cerebelosa secundaria a tratamiento prolongado con metronidazol (dosis acumulada de 117 g), se decide su retirada (junto con ceftriaxona), iniciando meropenem en perfusión extendida, según el antibiograma. El síndrome cerebeloso se resuelve en su totalidad a la semana de la retirada del metronidazol, normalizándose a su vez los hallazgos radiológicos cerebelosos observados. El paciente evoluciona favorablemente tras 90 días de meropenem en perfusión extendida, con resolución del absceso y la ventriculitis en las resonancias de control. El caso fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

PALABRAS CLAVE

Metronidazol; Síndrome cerebeloso.

KEYWORDS

Metronidazole; Cerebellar syndrome.



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.

Discusión

El metronidazol es un antibiótico frecuentemente utilizado en la práctica clínica, activo principalmente frente a gérmenes anaerobios¹. Tiene efecto bactericida y es dosis dependiente. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales, pero su empleo a dosis altas y de forma prolongada se relaciona con la aparición de trastornos del sistema nervioso¹. De esta manera, el síndrome cerebeloso secundario a este antibiótico es poco frecuente pero muy relevante y ampliamente descrito en la literatura especializada, cuya forma más frecuente de presentación es disartria y ataxia, como en el paciente descrito anteriormente³.

Su frecuencia aumenta en hombres, y más en mayores de 40 años⁴, y es dosis acumulada-dependiente³. En nuestro caso, la dosis acumulada de metronidazol fue de 117 g, cifra similar a la media obtenida de 126 g en 110 casos descritos en una revisión sistemática⁴. La fisiopatología del cuadro no se conoce, pero se han propuesto hipótesis relacionadas con la interferencia de metabolitos del metronidazol en la síntesis de ARN neuronal, causando efectos celulares perjudiciales⁵.

De entre los factores predisponentes, el más frecuente es la cirrosis hepática⁵. En nuestro caso, además de ser cirrótico se encontraba en tratamiento con fluconazol (inhibidor del citocromo P450, que metaboliza el metronidazol)⁶, lo cual probablemente favoreciera el aumento de la concentración plasmática de metronidazol y esto habría facilitado el desarrollo del cuadro (no se confirmó, al no obtenerse niveles plasmáticos de metronidazol).

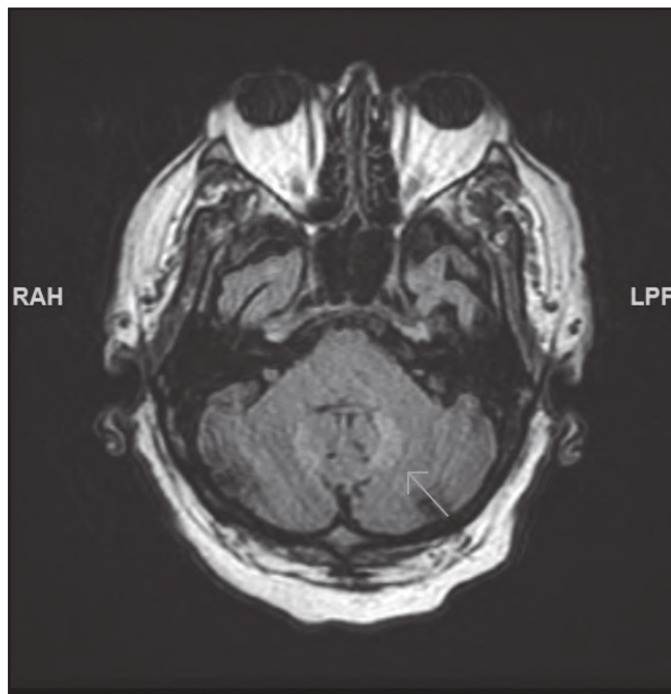
El diagnóstico de síndrome cerebeloso secundario a metronidazol requiere un alto índice de sospecha. No obstante, existen hallazgos radiológicos característicos, siendo el más frecuente un aumento de la señal de forma bilateral y simétrica en los núcleos dentados cerebelosos en la secuencia T2 FLAIR de la RM⁷.

En el diagnóstico diferencial se engloban enfermedades congénitas y hereditarias, secundarias a tóxicos (alcohol) y a fármacos (entre ellos el metronidazol), enfermedades infecciosas, vasculares, deficiencias vitamínicas, tumorales/paraneoplásicas, etc.⁸. En nuestro caso, la aparición del cuadro clínico fue aguda y el paciente hacía muchos años que no consumía alcohol. Inicialmente se pensó en la posibilidad de que se tratara de una complicación de la infección de base, pero la RM lo descartó y mostró las lesiones típicas de la toxicidad farmacológica.

Se realizaron los algoritmos de causalidad de la Organización Mundial de la Salud y el de Naranjo⁹, siendo definida la relación como "probable" (por cuestiones éticas no se reintrodujo el tratamiento tras su retirada y la respuesta a la reexposición es importante en ambos algoritmos para definirla como "probada"). El paciente se encontraba también en tratamiento con ceftriaxona, pero no se tuvo en cuenta como posible factor etiológico del cuadro al no haberse descrito su asociación con el mismo.

La gran mayoría de los casos descritos revierten tras la interrupción del tratamiento y también desaparecen las lesiones objetivadas en la RM⁸. No

Figura 1. RNM cerebral que muestra alteración bilateral de los núcleos dentados.



obstante, existen casos descritos en los que la clínica persiste a pesar de haberse retirado el tratamiento¹⁰.

En resumen, es importante tener en cuenta la toxicidad por metronidazol en el diagnóstico diferencial del síndrome cerebeloso, sobre todo en pacientes con dosis acumuladas elevadas, cirróticos y en tratamiento concomitante con fármacos que puedan elevar los niveles plasmáticos del mismo.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;72:381-93.
2. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther.* 2014;36:1489-511.
3. Laisa S, Briongos A, Bachiller P, Pastor L, Carreres A, Mena F. Síndrome cerebeloso inducido por metronidazol: un efecto adverso infrecuente. *Rev Neurol.* 2016;62(7):333-4.
4. Sorensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazol induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol.* 2020;267(1):1-13.
5. Ward F, Crowley P, Cotter PE. Acute cerebellar syndrome associated with metronidazole. *Pract Neurol.* 2015;15:298-9.
6. Bendesky A, Menéndez D. Metronidazol: una visión integral. *Rev Fac Med UNAM.* 2001;44(6):255-9.
7. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28:1652-8.
8. López I, Carvalho G, Povedano B. Enfermedades cerebelosas. *Medicine.* 2019;12(77):4527-36.
9. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India.* 2011;28(2):152-3.
10. Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Finley A. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care.* 2015; 22(3):429-36.



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Cerebellar syndrome caused by metronidazole

Síndrome cerebeloso secundario a metronidazol

Celia Roig-Martí, Ignacio Pérez-Catalán, Daniela Palomo-De la Sota, María José Esteve-Gimeno, Nuria Tornador-Gaya, Jorge Usó-Blasco

Internal Medicine Service, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, Spain.

Author of correspondence

Celia Roig Martí
Medicina Interna
Hospital General Universitario de Castellón
Avda. Benicassim, s/n.
12004 Castellón, Spain.

Email:
celia.roig.marti@gmail.com

Received 5 November 2019;
Accepted 28 February 2020.

DOI: 10.7399/fh.11354

How to cite this paper

Roig-Martí C, Pérez-Catalán I, Palomo-De la Sota D, Esteve-Gimeno MJ, Tornador-Gaya N, Usó-Blasco J. Cerebellar syndrome caused by metronidazole. *Farm Hosp*. 2020;44(5):238-9.

Introduction

Bacterial infections of the central nervous system are relatively uncommon but highly lethal if not diagnosed and treated promptly. Specifically, cerebral abscesses often result from adjoining infectious foci or metastatic phenomena. Although the type of germ involved will depend on the nature of the primary focus, some microorganisms do occur more frequently than others. These include viridans group streptococci and/or anaerobic bacteria¹. Many patients exhibit a torpid clinical course with neurologic or systemic complications and, in some cases, adverse reactions to treatment, which may result in increased morbidity and mortality in surviving patients, or even death.

As regards the occurrence of adverse reactions secondary to long-term antibiotic treatment, numerous mild events have been reported. Neurologic manifestations are uncommon and not necessarily related to the treatment. Such neurologic effects are more frequent in geriatric or multi-morbidity patients, who often present with pharmacokinetic alterations. Antimicrobial agents that have been associated with neurotoxicity include betalactams, quinolones, macrolides and sulfonamides^{1,2}. Considering the potential occurrence of adverse events, administration of such agents should be discontinued in patients on long-term antibiotic treatment so as not to interfere with the resolution of the primary infection.

Case description

The patient was a 69-year-old male with alcoholic cirrhosis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who was admitted for a cerebral

abscess with ventricular extension diagnosed against a background of long-lasting fever and disorientation. After analyzing the case, the neurosurgery department ruled out surgery on account of the location of the infection. A lumbar puncture was performed and empirical antibiotic therapy was initiated with IV ceftriaxone (2 g) every 12 hours and IV metronidazole (10 mg/kg) every 8 hours. A cerebrospinal fluid culture tested positive for *Streptococcus intermedius* and *Fusobacterium nucleatum*, which resulted in a decision to maintain the antibiotic treatment. Up to the fifth week, the patient's clinical and radiological evolution was favorable. However, at that point he developed rapidly progressive dysarthria and ataxia. T2-FLAIR magnetic resonance (MR) images of the brain revealed not-previously-observed bilateral symmetrical signal intensity alterations in the cerebellar dentate nuclei (Figure 1). The initial abscess and the ventriculitis showed a satisfactory evolution. At the same time, the patient was receiving treatment with IV fluconazole for urinary candidiasis, induced by an indwelling bladder catheter.

Due to the suspicion that the patient could have developed cerebellar toxicity as a result of long-term administration of metronidazole (accumulated dose: 117 g), a decision was made to withdraw the drug (together with ceftriaxone). After conducting the relevant susceptibility tests, treatment with meropenem was initiated through extended infusion. The cerebellar syndrome resolved completely a week after discontinuation of metronidazole; cerebellar x-ray findings also went back to normal. The patient evolved favorably after 90 days' administration of extended-perfusion meropenem, with complete resolution of the abscess and the ventriculitis as observed in follow-up MRIs. The case was reported to the Spanish pharmacovigilance system.

KEYWORDS

Metronidazole; Cerebellar syndrome.

PALABRAS CLAVE

Metronidazol; Síndrome cerebeloso.



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.

Discussion

Metronidazole is a commonly used antibiotic, whose activity is mainly directed against anaerobic germs¹. It is a dose-dependent agent with bactericidal effect. Its most frequent adverse events are of a gastrointestinal nature, although the use of high doses over long periods of time has been associated with nervous system disorders¹. This means that the metronidazole-induced cerebellar syndrome, which tends to manifest itself in the form of dysarthria or ataxia, is an uncommon yet clinically significant entity. Not surprisingly, it has received wide attention in the literature³.

The incidence of metronidazole-induced cerebellar syndrome is higher in males, especially in those over 40 years of age⁴, and cumulative dose-dependent³. In our case, the accumulated metronidazole dose was 117 g, not dissimilar to the 126 g mean dose administered in 110 cases reported in a systematic review⁴. The physiopathologic profile of the condition is ill understood, but several hypotheses have been put forward that attribute the syndrome to the deleterious cellular effects resulting from the interference of metronidazole metabolites with the synthesis of neuronal RNA⁵.

The most common of all predisposing factors is cirrhosis of the liver⁵. In our case, the patient was also being treated with fluconazol, a metronidazole-metabolizing inhibitor of cytochrome P450⁶, which probably led to increased serum concentrations of metronidazole, facilitating the development of the condition. This could not be confirmed as no serum levels of metronidazole were detected.

Although the diagnosis of metronidazole-induced cerebellar syndrome requires a high level of suspicion, some specific x-ray findings have been described. The most common of such findings is bilateral, symmetrically increased signal intensity in the cerebellar dentate nuclei, detectable on T2 FLAIR MR imaging⁷.

The differential diagnosis comprises congenital and hereditary conditions caused by toxic substances (alcohol) or drugs (including metronidazole), infectious and vascular diseases, vitamin deficiencies, tumors, paraneoplasms, etc.⁸. In our case, the condition presented acutely and the patient had not consumed alcohol for many years. Our initial hypothesis was that the findings observed were attributable to a complication of his primary infection, but the MRI proved us wrong by revealing lesions pathognomonic of pharmacological toxicity.

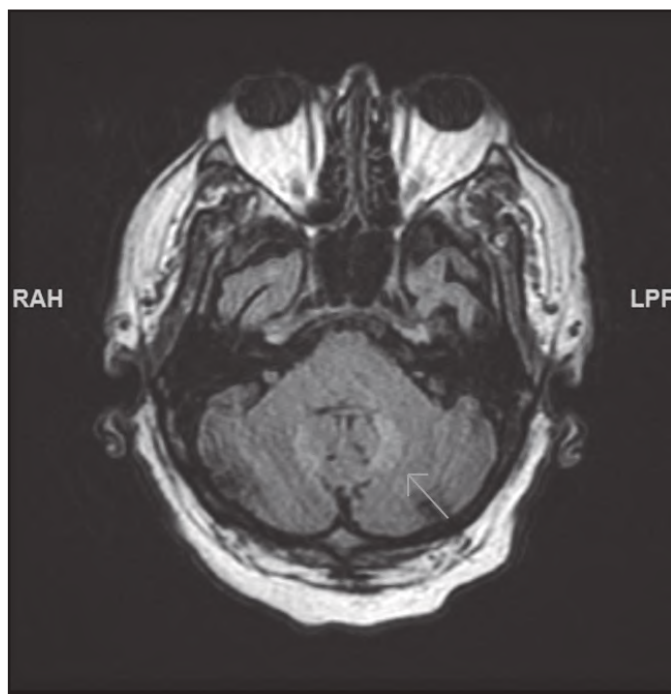
The World Health Organization's and Naranjo's⁹ causality assessments were performed. The causal relationship was defined as "likely" (for ethical reasons the treatment was not reintroduced after it had been withdrawn; the response to re-exposure to the drug was significant enough in both algorithms to be defined as "proven"). The patient was also being treated with ceftriaxone, but this drug was not considered a potential causative agent of the disease as no connection was established between both.

The large majority of cases reported tend to resolve following withdrawal of the drug; the lesions observed on MRI also tend to disappear⁸.

Bibliography

1. Grill MF, Maganti RK. Neurotoxic effects associated with antibiotic use: management considerations. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:381-93.
2. Mattappalil A, Mergenhagen KA. Neurotoxicity with antimicrobials in the elderly: a review. *Clin Ther*. 2014;36:1489-511.
3. Laisa S, Briongos A, Bachiller P, Pastor L, Carreres A, Mena F. Síndrome cerebeloso inducido por metronidazol: un efecto adverso infrecuente. *Rev Neurol*. 2016;62(7):333-4.
4. Sorensen CG, Karlsson WK, Amin FM, Lindelof M. Metronidazol induced encephalopathy: a systematic review. *J Neurol*. 2020;267(1):1-13.
5. Ward F, Crowley P, Cotter PE. Acute cerebellar syndrome associated with metronidazole. *Pract Neurol*. 2015;15:298-9.
6. Bendesky A, Menéndez D. Metronidazol: una visión integral. *Rev Fac Med UNAM*. 2001;44(6):255-9.
7. Kim E, Na DG, Kim EY, Kim JH, Son KR, Chang KH. MR imaging of metronidazole-induced encephalopathy: lesion distribution and diffusion-weighted imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1652-8.
8. López I, Carvalho G, Povedano B. Enfermedades cerebelosas. *Medicine*. 2019;12(77):4527-36.
9. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India*. 2011;28(2):152-3.
10. Hobbs K, Stern-Nezer S, Buckwalter MS, Fischbein N, Finley A. Metronidazole-induced encephalopathy: not always a reversible situation. *Neurocrit Care*. 2015; 22(3):429-36.

Figure 1. Brain MRI showing bilateral alteration of the dentate nuclei.



However, in some cases symptoms may persist despite discontinuation of treatment¹⁰.

In summary, special consideration must be given to metronidazole-induced toxicity when performing a differential diagnosis of cerebellar syndrome, particularly in cirrhotic patients receiving high cumulative doses of the drug and being concomitantly treated with agents with the potential of elevating serum levels of metronidazole.

Founding

Without financing.

Conflict of interests

There are no conflicts of interest.