

Farmacia HOSPITALARIA

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

ISSN-L: 1130-6343



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

Originales

- 109** **NUTRI-ONCOCARE: Nuevo modelo integral de atención nutricional para prevenir y tratar la desnutrición en pacientes con cáncer**
Mariola Sirvent-Ochando, Ana Murcia-López, Cristina Sangrador-Pelluz, Sara Esplá, Margarita Garrido-Siles, Jimena Abilés
- 115** **Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas**
Beatriz Garrido-Corro, Cecilia M. Fernández-Llamazares, Belén Rodríguez-Marrodán, Maite Pozas, Carmen Solano-Navarro, María José Otero

Original breve

- 121** **Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico**
Amparo Burgos-San José, Claudia Colomer-Aguilar, Daniel Martínez-Caballero, Bartomeu Massutí-Sureda

Revisiones

- 126** **Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución**
Eduardo Tejedor-Tejada, Pablo Nieto-Guindo, Javier Tejedor-Tejada, Estrella Martínez-Velasco, Araceli Gómez-Sánchez
- 135** **Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos**
Beatriz Tauste-Hernández, Manuel Cortiñas-Sáenz, Francisco Dámaso Fernández-Ginés, Juan Miguel Expósito-López

Artículo especial

- 142** **Reacciones adversas a radiofármacos**
Juan Antonio Pérez-Iruela, Purificación Pastor-Fructuoso, Carla de Gracia-Rodríguez, Marta Soler-Vigil, María del Val Gómez-Martínez

Protocolos

- 150** **Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio**
José Seijas-Amigo, Diego Rodríguez-Penas, Ana Estany-Gestal, Pedro Suárez-Artime, María Santamaría-Cadavid, José Ramón González-Juanatey
- 155** **Determinación de variantes de riesgo del DPYD en pacientes candidatas a tratamiento con fluoropirimidinas: protocolo de estudio**
Ana Hernández-Guío, M.ª Ángeles Bernabéu-Martínez, Andrés Como-Caparrós, M.ª Teresa Aznar-Saliente, Manuel Bonete-Sánchez, Miguel Ángel Calleja-Hernández



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

María Rosario Santolaya Perrin
Hospital Universitario Príncipe de Asturias.
Alcalá de Henares
España
mariarosario.santolaya@salud.madrid.org

María Isabel Sastre Gervás
Atención Primaria.
A Coruña
España
Maria.Isabel.Sastre.Gervas@sergas.es

Comité científico

Ana Herranz Alonso
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón. Madrid. España
aherranza@salud.madrid.org

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

Rania El-Lababidi
PGY1 Pharmacy Residency Program Director.
United Arab Emirates
ELLabar@ClevelandClinicAbuDhabi.ae

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

Jose María Guiu Segura
Hospital Pharmacy Section, FIP.
The Netherlands
pepguiu@gmail.com

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

Marcela Jirón Aliste
Facultad de Ciencias Químicas y
Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile
mjiron@ciq.uchile.cl

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

María Victoria Mateos
Complejo Asistencial Universitario
de Salamanca. Salamanca. España
mvmateos@usal.es

Jennifer McIntosh
European Children's Hospitals
Organization (ECHO). Barcelona. España
jmcintosh@sjdhospitalbarcelona.org

Christina Michalek
Institute for Safe Medication Practices.
Horsham. Pensilvania. Estados Unidos
cmichalek@ismp.org

Zachariah Nazar
Qatar University.
Qatar
znazar@qu.edu.qa

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

Matías Francisco Quiroga
Hospital Interzonal Especializado
Materno Infantil V. Tetamanti. Argentina
matiquiroga87@gmail.com

Jesús Rodríguez Baño
Hospitales Virgen de la Macarena
y Virgen del Rocío. Sevilla. España
jesusrb@us.es

Marcela Rousseau
Hospital de Pediatría
"Juan P. Garrahan". Argentina
rousseau.marcela@gmail.com

Anthony Sinclair
Birmingham Children's Hospital.
Birmingham. Inglaterra
anthony.sinclair@mac.com

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

Chun-Yu (Mary) Wang
Shin Kong WHS Memorial
Hospital. Taipei. Taiwan
skhpharmacy@gmail.com

INFORMACIÓN PARA EL ENVÍO DE MANUSCRITOS NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA FARMACIA HOSPITALARIA ACTUALIZACIÓN MARZO 2021

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. Las 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/ih/index>. El comité editorial de *Farmacia Hospitalaria* podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del comité editorial o previa solicitud de los autores 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.). Los resultados (totales o parciales) del estudio no podrán haber sido ya publicados, ni aceptados para su publicación en una revista.

Su estructura será: introducción, métodos (incluyendo estadística y consideraciones éticas), discusión (con limitaciones) y bibliografía. Con o sin tablas o figuras.

Para la realización de los protocolos se recomienda utilizar la guía SPIRIT. <http://www.spirit-statement.org/wp-content/uploads/2013/01/SPIRIT-Checklist-download-8Jan13.pdf>

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/prosp/1), 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 máximo)	Texto (palabras máximo)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máximo)
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	6
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	-
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona 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: <https://research.vu.nl/en/publications/criteria-list-for-assessment-of-methodological-quality-of-economy>

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: <https://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.agreertrust.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>
- Guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>

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

Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ft/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, 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 el supuesto de un gran número de autores que cumplan los criterios de autoría antes mencionados, puede designarse un nombre grupal de autoría, con o sin los nombres individuales. Cuando se envíe un manuscrito con autoría de grupo, el autor de correspondencia debería especificar el nombre del grupo si existe, e identificar claramente los miembros del grupo que acreditan y tienen responsabilidad en el trabajo como autores. La firma del artículo identifica a quien es directamente responsable del manuscrito, y MEDLINE incluye en la lista como autores los nombres de quienes aparecen como firmantes.

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 cumpli-

mentar 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/disclosure-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 llevarlas, pero si las tienen deberán ser en español e inglés.

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

Aportación a la literatura científica: En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo que aporta el estudio, con el fin de ofrecer a

los lectores una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas.

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

Introducción: Será lo más breve y concreta posible y ha de redactarse con la intención de ubicar a quien lea en el estado actual del tema estudiado, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo o su justificación.

Métodos: Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el 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: https://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, BorregoIzquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo-Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp*. 2013;37(Supl 1):S1-7.
3. Artículos pendientes de publicación:
 - Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).
4. Libros y monografías:

Autores/as. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

 - Waugh E. *Retorno a Brideshead*. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
 - Girona Brumós L, coordinadora. *Introducción a las interacciones farmacológicas*. 1ª ed. 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*. 1ª ed. 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 45. Número 3.
Mayo-Junio 2021

Originales

- 109 NUTRI-ONCOCARE: Nuevo modelo integral de atención nutricional para prevenir y tratar la desnutrición en pacientes con cáncer

Mariola Sirvent-Ochando, Ana Murcia-López, Cristina Sangrador-Pelluz, Sara Esplá, Margarita Garrido-Siles, Jimena Abilés

- 115 Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas

Beatriz Garrido-Corro, Cecilia M. Fernández-Llamazares, Belén Rodríguez-Marrodán, Maite Pozas, Carmen Solano-Navarro, María José Otero

Original breve

- 121 Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

Amparo Burgos-San José, Claudia Colomer-Aguilar, Daniel Martínez-Caballero, Bartomeu Massutí-Sureda

Revisiones

- 126 Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Eduardo Tejedor-Tejada, Pablo Nieto-Guindo, Javier Tejedor-Tejada, Estrella Martínez-Velasco, Araceli Gómez-Sánchez

- 135 Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos

Beatriz Tauste-Hernández, Manuel Cortiñas-Sáenz, Francisco Dámaso Fernández-Ginés, Juan Miguel Expósito-López

Artículo especial

- 142 Reacciones adversas a radiofármacos

Juan Antonio Pérez-Iruela, Purificación Pastor-Fructuoso, Carla de Gracia-Rodríguez, Marta Soler-Vigil, María del Val Gómez-Martínez

Protocolos

- 150 Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio

José Seijas-Amigo, Diego Rodríguez-Penas, Ana Estany-Gestal, Pedro Suárez-Artime, María Santamaría-Cadavid, José Ramón González-Juanatey



Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Número 3.
Mayo-Junio 2021

155 Determinación de variantes de riesgo del DPYD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas: protocolo de estudio

*Ana Hernández-Guío, M.ª Ángeles Bernabéu-Martínez,
Andrés Corno-Caparrós, M.ª Teresa Aznar-Saliente, Manuel Bonete-Sánchez,
Miguel Ángel Calleja-Hernández*



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 45. Number 3.
May-June 2021

Originals

- 109 **NUTRI-ONCOCARE: New integral nutrition care model to prevent and treat malnutrition in cancer patients**
Mariola Sirvent-Ochando, Ana Murcia-López, Cristina Sangrador-Pelluz, Sara Esplá, Margarita Garrido-Siles, Jimena Abilés
- 115 **Multicentric study on the incidence and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments**
Beatriz Garrido-Corro, Cecilia M. Fernández-Llamazares, Belén Rodríguez-Marrodán, Maite Pozas, Carmen Solano-Navarro, María José Otero

Brief original

- 121 **Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer**
Amparo Burgos-San José, Claudia Colomer-Aguilar, Daniel Martínez-Caballero, Bartomeu Massutí-Sureda

Reviews

- 126 **A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders**
Eduardo Tejedor-Tejada, Pablo Nieto-Guindo, Javier Tejedor-Tejada, Estrella Martínez-Velasco, Araceli Gómez-Sánchez
- 135 **Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia**
Beatriz Tauste-Hernández, Manuel Cortiñas-Sáenz, Francisco Dámaso Fernández-Ginés, Juan Miguel Expósito-López

Special article

- 142 **Adverse reactions to radiopharmaceuticals**
Juan Antonio Pérez-Iruela, Purificación Pastor-Fructuoso, Carla de Gracia-Rodríguez, Marta Soler-Vigil, María del Val Gómez-Martínez

Protocolos

- 150 **Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function in patients treated with PCSK9i. Study protocol**
José Seijas-Amigo, Diego Rodríguez-Penas, Ana Estany-Gestal, Pedro Suárez-Artime, María Santamaría-Cadavid, José Ramón González-Juanatey



Contents *(cont.)*

Volume 45. Number 3.

May-June 2021

155 DPYD variant testing in candidates for fluoropyrimidine treatment: A study protocol

*Ana Hernández-Guío, M.ª Ángeles Bernabéu-Martínez,
Andrés Como-Caparrós, M.ª Teresa Aznar-Saliente, Manuel Bonete-Sánchez,
Miguel Ángel Calleja-Hernández*



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

NUTRI-ONCOCARE: Nuevo modelo integral de atención nutricional para prevenir y tratar la desnutrición en pacientes con cáncer

NUTRI-ONCOCARE: New integral nutrition care model to prevent and treat malnutrition in cancer patients

Mariola Sirvent-Ochando¹, Ana Murcia-López², Cristina Sangrador-Pelluz³, Sara Esplá¹, Margarita Garrido-Siles⁴, Jimena Abilés⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Clínica Vistahermosa-HLA, Alicante. España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante). España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Mutua Terrassa, Terrassa (Barcelona). España. ⁴Servicio de Farmacia y Nutrición, Hospital Costa del Sol, Málaga. España.

Autor para correspondencia

Margarita Garrido Siles
Autovía A-7, km 187
29603 Marbella (Málaga). España.

Correo electrónico:
marga.garrido@hotmail.com

Recibido el 1 de julio de 2019;
aceptado el 30 de marzo de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11299

Cómo citar este trabajo

Sirvent-Ochando M, Murcia-López A, Sangrador-Pelluz C, Esplá S, Garrido-Siles M, Abilés J. NUTRI-ONCOCARE: Nuevo modelo integral de atención nutricional para prevenir y tratar la desnutrición en pacientes con cáncer. Farm Hosp. 2021;45(3):109-14.

Resumen

Objetivo: La máxima expresión de la desnutrición en los pacientes oncológicos es la caquexia cancerosa, siempre vinculada a un pronóstico desfavorable. Dado su carácter evolutivo se recomienda detectar y actuar precozmente en aquellos pacientes con riesgo nutricional. El objetivo es definir un algoritmo de actuación para el abordaje nutricional de pacientes con tumores sólidos.

Método: Mediante la técnica de grupo nominal se reunió a especialistas en farmacia hospitalaria, nutrición y oncología que establecieron una priorización de temas relacionados con el estado nutricional y su abordaje en pacientes con tumores sólidos. Su discusión y análisis permitieron diseñar un algoritmo de actuación.

Resultados: El algoritmo diferencia dos grupos de pacientes según la localización del tumor y su impacto en el estado nutricional: los tumores de alto riesgo (grupo 1) incluyen cánceres de cabeza y cuello, del tracto digestivo superior y colorrectal, y los tumores de bajo riesgo (grupo 2) engloban el resto de neoplasias. Los pacientes del grupo 1 (a excepción de aquellos con cáncer colorrectal) son directamente valorados nutricionalmente en los primeros 3-5 días tras su presentación en el comité de tumores, iniciando el soporte nutricional requerido en ese momento. Los pacientes del grupo 2 y los diagnosticados de cáncer colorrectal son cribados (mediante NUTRISCORE) tras su presentación en el comité, derivándose a consulta

Abstract

Objective: The maximum expression of malnutrition in cancer patients is cancerous cachexia, always linked to an unfavorable prognosis. Given its evolutionary nature it is recommended to detect and act early in those patients with nutritional risk. The objective is to propose an action algorithm for the nutritional approach of patients with solid tumors.

Method: Through the nominal group technique, specialists in hospital pharmacy, nutrition and oncology who established a prioritization of issues related to nutritional status and its approach in patients with solid tumors were brought together. Their discussion and analysis allowed us to design a performance algorithm.

Results: The algorithm differentiates two groups of patients according to the location of the tumor and its impact on nutritional status: high-risk tumors (group 1) include cancers of the head and neck, upper digestive tract and colorectal and low-risk tumors (group 2) include the rest of the neoplasms. Group 1 patients (with the exception of those with colorectal cancer) are directly assessed nutritionally in the first 3-5 days after their presentation in the Tumor Committee, starting the nutritional support required at that time. Patients in group 2 and those diagnosed with colorectal cancer are screened (through NUTRISCORE) after their presentation in the Committee, those with positive risk being referred to nutritional consultation to perform a complete evaluation and propose treatment options. Patients

PALABRAS CLAVE

Valoración nutricional; Oncología; Caquexia cancerosa; Soporte nutricional; Desnutrición.

KEYWORDS

Nutritional assessment; Cancer cachexia; Nutritional support; Malnutrition.



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.

nutricional a aquellos con riesgo positivo para realizar una evaluación completa y proponer opciones de tratamiento, y reevaluándose periódicamente los pacientes sin riesgo nutricional. El seguimiento se planifica según la terapia oncológica, con una monitorización continua en cada ciclo de tratamiento o durante el periodo perioperatorio.

Conclusiones: A partir de la técnica de grupo nominal, se alcanzaron acuerdos para proponer un algoritmo de abordaje nutricional precoz del paciente con cáncer. La adopción del algoritmo propuesto podría reducir la variabilidad en la práctica clínica institucional, promoviendo un enfoque nutricional oportuno y adecuado en pacientes con cáncer.

Introducción

La desnutrición es un problema habitual en pacientes oncológicos. La incidencia de desnutrición en el momento de diagnosticarse el tumor se sitúa entre el 15% y el 20%, incrementándose según progresa la enfermedad. De este modo, hasta un 80% de los pacientes que hayan alcanzado los estadios más avanzados de la enfermedad podrían sufrir de desnutrición¹. La tasa de desnutrición es más elevada en pacientes con tumores de cabeza y cuello y del aparato digestivo^{1,2}. Segura *et al.* evaluaron la prevalencia de desnutrición en pacientes oncológicos en España y determinaron que más del 50% presenta desnutrición de moderada a grave¹. Hebuterne *et al.*² analizaron el uso de técnicas de apoyo nutricional en pacientes oncológicos en 154 hospitales franceses y encontraron que sólo el 28% de los pacientes sin desnutrición y el 58% de los pacientes con desnutrición recibían apoyo nutricional.

La prevalencia de la desnutrición varía considerablemente en función del origen de la neoplasia. Los cánceres gástricos y pancreáticos suelen estar asociados a porcentajes de desnutrición superiores al 80%, mientras que los linfomas y leucemias agudas presentan una prevalencia inferior al 30%. Independientemente del efecto que pueda tener el cáncer en sí mismo, la prevalencia de desnutrición dependerá del tipo de tratamiento administrado, siendo las complicaciones provocadas por la desnutrición más habituales en pacientes que padecen carcinomas digestivos³.

Se ha demostrado que el deterioro nutricional tiene un impacto negativo en la evolución del paciente oncológico, reduciendo su tolerancia al tratamiento y mermando la eficacia del mismo⁴. Asimismo, dicho deterioro aumenta el riesgo de provocar complicaciones clínicas y quirúrgicas⁵, así como de prolongar la estancia hospitalaria de los pacientes, con el consiguiente incremento de los costes sanitarios⁶. La desnutrición en estos pacientes suele asociarse a un empeoramiento en la calidad de vida^{7,8}.

La etiología de la desnutrición en pacientes oncológicos es multifactorial. Además de la influencia ejercida por la localización anatómica del tumor sobre la digestión y absorción de nutrientes, es preciso tomar en consideración las alteraciones tanto nutricionales como metabólicas provocadas por la respuesta inflamatoria, así como el impacto de los efectos secundarios derivados de los tratamientos quirúrgicos o de radio-quimioterapia utilizados⁹. La máxima expresión de la desnutrición en el paciente oncológico es el síndrome de anorexia-caquexia, de naturaleza multifactorial y caracterizado por la pérdida progresiva de músculo esquelético, acompañada o no de pérdida de tejido adiposo. Dicho síndrome es directa o indirectamente responsable de la muerte de un tercio de los pacientes oncológicos¹⁰.

El síndrome anorexia-caquexia puede desarrollarse progresivamente a lo largo de varias fases, pasando primero de pre-caquexia a caquexia y, de ahí, a caquexia refractaria¹¹. Esta definición pone el énfasis en un grado mínimo de pérdida ponderal.

La pérdida de peso es habitual incluso antes del diagnóstico y tratamiento. En una serie de más de 3.000 casos, la frecuencia de pérdida ponderal osciló entre el 31% y el 87% (pacientes con linfoma no-Hodgkin y pacientes con cáncer gástrico, respectivamente)^{12,13}.

Los procesos patológicos tumorales, la respuesta del huésped hacia el tumor, y tratamientos como la radioterapia, la quimioterapia y la cirugía inevitablemente desembocan, todos ellos, en situaciones de desnutrición¹⁴.

Se ha vinculado la pérdida de peso previa a la quimioterapia con una menor supervivencia global, menores tasas de respuesta, peor calidad de vida y peor estado funcional¹⁵.

En vista del alto riesgo nutricional entre los pacientes oncológicos y de que el manejo de la caquexia sigue planteando no pocos desafíos en la

without nutritional risk are periodically re-evaluated. Follow-up is planned according to cancer therapy, with continuous monitoring in each treatment cycle or during the perioperative period.

Conclusions: From the nominal group technique, agreements were reached to propose an algorithm of nutritional approach of the cancer patient. The adoption of the proposed algorithm could reduce variability in institutional clinical practice, promoting a timely and adequate nutritional approach in cancer patients.

práctica clínica¹⁵, es vital un enfoque multidisciplinar para definir estrategias efectivas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.

Según los datos y guías clínicas consultados, las intervenciones nutricionales deben ser complementarias a cualquier tratamiento antineoplásico y deben ser parte del enfoque multidisciplinar obligatorio en oncología¹⁶.

El seguimiento por un equipo multidisciplinar, con intervenciones nutricionales precoces y sistemáticas, es de enorme importancia en oncología y un factor clave para el éxito del tratamiento y de la recuperación de los pacientes^{17,18}.

Baldwin *et al.*¹⁹ realizaron una evaluación sistemática y un metaanálisis para evaluar los beneficios del apoyo nutricional en pacientes con cáncer avanzado en mal estado funcional. En dicha fase del proceso, tanto la caquexia como el cáncer ya se han hecho resistentes al tratamiento, y una proporción significativa de los pacientes abandonan los ensayos clínicos por problemas de toxicidad o progresión de la enfermedad, o por fallecimiento. Como señalan Aapro *et al.* en su revisión sobre la detección precoz de la caquexia oncológica²⁰, "la fase inicial de la terapia activa contra el cáncer, que habitualmente consigue un control bastante efectivo del tumor, ofrece una ventana de oportunidad para actuar contra la desnutrición y, mitigando el proceso catabólico, revertir la caquexia oncológica". El desafío clínico radica en identificar en qué fase del espectro anorexia-caquexia deben encontrarse los pacientes para que los sistemas de apoyo nutricional actualmente disponibles les aporten un beneficio clínico demostrable.

Por lo tanto, el objetivo de este trabajo ha sido analizar distintos aspectos relacionados con la detección de pacientes con tumores sólidos y el riesgo de desnutrición al que están expuestos, y proponer un algoritmo de tratamiento basado en la detección precoz del riesgo de desnutrición, el seguimiento sistemático de estos pacientes y la supervisión de su estado nutricional. El algoritmo contempla la intervención nutricional en las fases iniciales de la enfermedad, antes de la aparición de la caquexia refractaria, para reducir la prevalencia de desnutrición en este grupo de pacientes.

Métodos

Un grupo multidisciplinar, formado por cinco especialistas en farmacia hospitalaria, una nutricionista y una oncóloga, trabajó conjuntamente en desarrollar un algoritmo que integrara plenamente la prevención y el tratamiento nutricional de los pacientes oncológicos a lo largo de su enfermedad. Una de las farmacéuticas hospitalarias, con gran experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos, fue elegida coordinadora del grupo.

En la primera reunión, celebrada el 13 de marzo de 2018, se utilizó la técnica de grupo nominal, según la cual cada integrante del grupo debía escribir —de forma individual— las ideas que le fueran surgiendo a partir de una serie de preguntas formuladas por la coordinadora (Tabla 1). A continuación, cada integrante debía presentar de forma exhaustiva las ideas que le habían surgido.

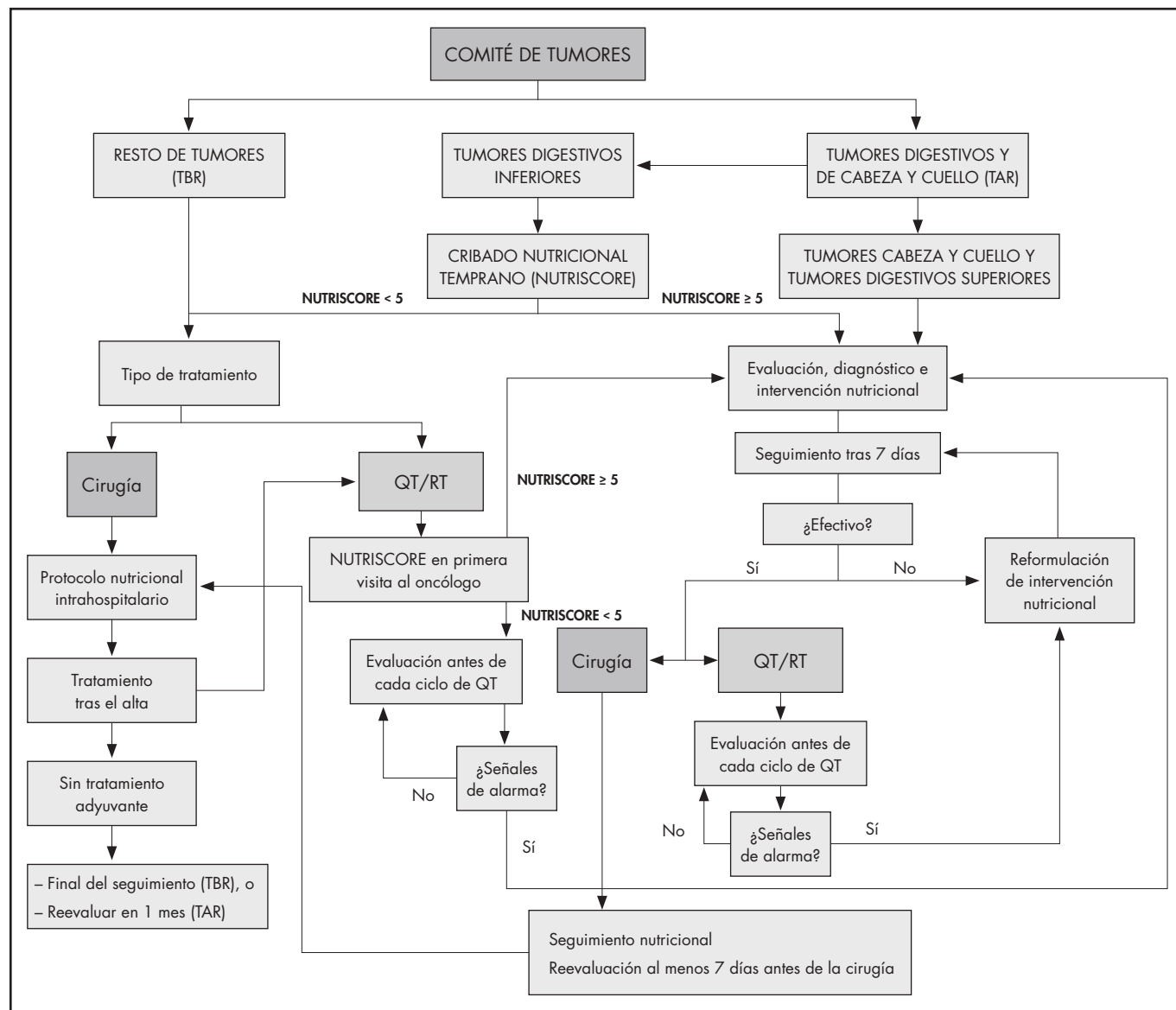
Las ideas y propuestas se numeraban y se escribían en un panel, tras lo cual se generaba un debate, debiendo el integrante que hubiese planteado cada una formular argumentos para defenderla. El siguiente paso era una votación preliminar: cada integrante del grupo debía seleccionar nueve ideas

Tabla 1. Preguntas formuladas por la coordinadora en la técnica de grupo nominal

¿Qué medidas podrían aplicarse para paliar la desnutrición en pacientes oncológicos?

¿Qué elementos podrían aplicarse para mejorar la efectividad del tratamiento nutricional?

Figura 1. Algoritmo de abordaje nutricional en pacientes con cáncer.



y escribirlas en una tarjeta en orden de importancia. Se asignaban 9 puntos a la idea más relevante, un punto menos a la siguiente y así hasta llegar a la menos relevante, que recibía 1 punto. A continuación, la coordinadora sumaba los puntos que había recibido cada respuesta y escribía en el panel todas aquellas ideas que hubiesen recibido más de 6 puntos. Por último, los integrantes del grupo (mediante su voto individual y anónimo) debían puntuar en una escala de 0 a 100 cada una de las ideas seleccionadas.

Tras realizar los cálculos estadísticos relativos a las puntuaciones asignadas a las preguntas del cuestionario, se sometían a debate aquellas ideas cuyas puntuaciones exhibían mayores discrepancias. Al final de esta reunión, las ideas se reevaluaban y las más votadas se anotaban en el panel como propuestas consensuadas. Para cada respuesta se utilizaba el valor de la mediana (u otros percentiles) para medir la tendencia central de las puntuaciones asignadas a cada una, así como la media aritmética del grado de acuerdo o desacuerdo que se hubieran definido numéricamente. Tras este paso, se incluían en el panel las propuestas y estrategias que debían formar parte del algoritmo.

En una segunda reunión, celebrada el 5 de mayo de 2018, se realizó una revisión bibliográfica y se debatió cada propuesta para alcanzar una postura común. Se redactó un documento inicial en el que se incluyó el algoritmo consensuado.

En la tercera y cuarta reunión el grupo debatió la estructura y redacción del algoritmo consensuado en las fases anteriores. Tras recoger las sugerencias y modificaciones oportunas, se elaboró la versión definitiva del algoritmo (Figura 1).

Resultados

Las propuestas y prioridades surgidas del consenso de los integrantes del equipo multidisciplinar fueron las siguientes:

- Existen distintos enfoques según el riesgo de desnutrición asociado a los distintos tipos de cáncer, incluidas formas diferentes de abordar los tumores de alto y bajo riesgo.
- Los pacientes deben ser manejados con arreglo a distintas estrategias en función del impacto de su estado nutricional en las terapias anti-neoplásicas.
- ¿Qué grados de riesgo nutricional se requieren para implementar la herramienta de cribado?
- ¿Qué tipo de vigilancia debe implantarse para evitar el deterioro nutricional de los pacientes en función de su riesgo nutricional?
- ¿En qué momento debe evaluarse la efectividad de las intervenciones nutricionales?

Se propone un algoritmo que comienza con la primera evaluación del paciente oncológico (tumores sólidos) por el comité multidisciplinar de tumores, que revisa la situación de cada paciente al inicio del proceso.

El algoritmo diferencia dos grupos de pacientes según la localización del tumor y su impacto sobre el estado nutricional del individuo: Grupo 1) tumores de alto riesgo: tumores de cabeza y cuello y gastrointestinales (GI), incluidos los cánceres colorrectales (CCR); y Grupo 2) tumores de bajo riesgo: el resto de tumores (Figura 1).

Se considera que la cohorte de pacientes con cáncer de alto riesgo (grupo 1) debe ser sometida directamente a una evaluación nutricional completa y a tratamiento inmediato, si fuera necesario.

Aunque la desnutrición es más común en el CCR que en los tumores del grupo 2, su prevalencia es menor en pacientes con CCR que en aquellos con cáncer del tracto GI superior o de cabeza y cuello²¹. Incluso si no se lleva a cabo una evaluación nutricional directa, como es el caso en las neoplasias del tracto GI superior y de cabeza y cue-

llo, es preciso identificar a aquellos pacientes que hayan perdido peso corporal mediante un cribado nutricional inmediatamente después de su revisión por el comité.

La herramienta de cribado nutricional que se propone es la denominada NUTRISCORE (Figura 2), que toma en consideración la pérdida de peso con el tiempo, el grado de apetito durante la última semana, la localización del tumor y el tratamiento que se prevé administrar²². Como NUTRISCORE fue diseñada para categorizar pacientes externos de oncología según la presencia o no de riesgo nutricional, utilizando un sistema de valoración nutricional, se consideró a los pacientes con una puntuación ≥ 5 puntos como pacientes de riesgo, mientras que a aquellos con una puntuación < 5 puntos como exentos de riesgo.

Como medida preventiva adicional, durante la prueba de cribado se informó a los pacientes de la importancia de mantener un estado nutricional adecuado y, al mismo tiempo, se les enseñó a identificar y comunicar cualquier señal de deterioro de su situación nutricional.

Figura 2. NUTRISCORE.

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?		
• No	0	
• No lo sé seguro	2	
En caso afirmativo, ¿cuánto peso ha perdido (en kilos)?		
• 1-5	1	
• 6-10	2	
• 11-15	3	
• > 15	4	
• No lo sé seguro	2	
B. ¿Ha estado comiendo mal la última semana por falta de apetito?		
• No	0	
• Sí	1	
Localización/Neoplasia	Riesgo nutricional	Puntuación
Cabeza y cuello		
Tracto gastrointestinal superior: esófago, gástrico, páncreas, intestino	Alto*	+2
Linfoma con afectación del tracto gastrointestinal		
Pulmón		
Abdomen y pelvis: hígado, conducto biliar, riñones, ovarios, endometrio	Medio	+1
Mama		
Sistema nervioso central		
Vejiga, próstata	Bajo	+0
Colorrectal		
Leucemia, otros linfomas		
Otros		
Tratamiento	SÍ (+2)	NO (+0)
Paciente recibe quimio-radioterapia concomitante		
Paciente recibe radioterapia hiperfraccionada		
Trasplante de células madre hematopoyéticas		
	SÍ (+1)	NO (+0)
Paciente recibe quimioterapia		
Paciente recibe sólo radioterapia		
	SÍ (+0)	NO (+0)
Otros tratamientos o sólo tratamiento sintomático		
*Repetir el cribado cada semana en pacientes de alto riesgo.		
Puntuación total		
Puntuación ≥ 5: el paciente padece riesgo nutricional. Debe ser derivado al nutricionista.		

La principal característica del procedimiento es que se lleva a cabo una evaluación nutricional inicial a los 3-5 días de presentarse el caso ante el comité de tumores.

Pacientes con cáncer colorrectal y cribado positivo (NUTRISCORE \geq 5 puntos)

Si el cribado arroja un resultado positivo, se realiza una evaluación encaminada a definir el grado de desnutrición que presenta el paciente. Un resultado positivo siempre desembocará en una intervención nutricional, en línea con las recientemente publicadas recomendaciones sobre apoyo nutricional a pacientes oncológicos de la Guía ESPEN⁶.

El cumplimiento de las recomendaciones y la efectividad de la intervención nutricional inicial (ingesta según prescripción, ausencia de síntomas gastrointestinales, mantenimiento de las ganancias de peso) se evalúan durante la primera semana. De acuerdo con Wanden-Berghe *et al.*²³, esto puede hacerse a través de un cuestionario telefónico si no es posible una consulta presencial. Esta evaluación ayudará a detectar precozmente cualquier problema y a replantear la intervención nutricional en caso de detectarse falta de efectividad o incumplimiento de las recomendaciones por parte del paciente. Si se considera que la intervención ha sido efectiva, se planifica el manejo nutricional del paciente según el tratamiento oncológico previsto:

- Si el paciente recibirá quimio y/o radioterapia, el seguimiento nutricional debe repetirse el primer día de cada ciclo, vigilando la posible aparición de indicios de pérdida de peso o apetito. El peso del paciente, así como las posibles variaciones ponderales, se miden en relación con el peso inicial registrado. En caso de detectarse pérdida de peso (\geq 5%) se deriva al paciente al servicio de nutrición para una evaluación completa (en este caso, el paciente debe ser evaluado dentro de los 5 días de haberse detectado el problema o, si fuera posible, en el mismo acto el mismo día).
- Cuando el paciente vaya a someterse a una intervención quirúrgica, el seguimiento nutricional y la reevaluación de su estado nutricional se llevan a cabo al menos 7 días antes de la intervención. Durante su estancia en el hospital se llevan a cabo los procedimientos de apoyo nutricional de conformidad con el protocolo de cada centro que, en cualquier caso, estará alineado con las recomendaciones sobre nutrición clínica en pacientes quirúrgicos de la recientemente publicada Guía ESPEN²⁴. Recomendamos que el manejo quirúrgico elegido siga la estrategia definida en el programa de recuperación intensificada (PRI), que recomienda comprobar el estado nutricional de todos los pacientes y, si se determinara que un paciente presenta riesgo de desnutrición, administrar terapia nutricional²⁵.

Si el paciente no requiere terapia adyuvante y recibe el alta hospitalaria tras la cirugía, se realizará una nueva evaluación dentro de los 30 días posteriores. Si es preciso administrar quimio o radioterapia, el seguimiento nutricional se realizará el primer día de cada ciclo, como se ha dicho anteriormente.

Pacientes con cáncer colorrectal y cribado negativo (NUTRISCORE $<$ 5 puntos) o pacientes con cualquier otro tipo de tumor (grupo 2)

Si el cribado inicial es negativo en pacientes con CCR o en cualquier otro paciente con un tumor de otro tipo, el procedimiento a seguir depende del tratamiento utilizado:

- Si el paciente va a recibir quimio o radioterapia, se realizará nuevamente el cribado durante la primera visita al servicio de oncología/hospital de día. Lo puede llevar a cabo cualquier profesional con formación en nutrición clínica (enfermeras, nutricionistas, dietistas, farmacéuticos hospitalarios, oncólogos) que tenga contacto con el paciente el día en que se someterá al tratamiento. En caso de que el resultado sea positivo, debe derivarse al paciente al servicio de nutrición. En este punto comienza el proceso de evaluación nutricional, con una intervención nutricional inicial y un seguimiento riguroso de la efectividad de dicha intervención, como se describió anteriormente. Cuando el paciente no está en situación de riesgo nutricional, debe vigilarse la posible aparición de señales de alarma (pérdida de peso, falta de apetito) el primer día de cada ciclo de quimioterapia. De detectarse algún indicio, deberá actuarse de inmediato.

- Anteriormente se ha descrito el procedimiento a seguir cuando el paciente requiera tratamiento quirúrgico o quimio- y/o radioterapia tras el alta hospitalaria.

Discusión

Aunque todo profesional sanitario considera el apoyo nutricional un elemento clave en el tratamiento del paciente oncológico, las prácticas de prevención y tratamiento de la desnutrición suelen variar considerablemente y, por consiguiente, se sigue registrando una alta prevalencia de desnutrición en esta población^{19,26}.

Las recomendaciones más recientes en materia de apoyo nutricional en pacientes oncológicos coinciden en considerar la detección y el tratamiento de los pacientes en situación de riesgo nutricional como una de las medidas más eficaces para prevenir la desnutrición y reducir el impacto devastador que la misma supone para el pronóstico de estos pacientes^{17,19}. De acuerdo con estas recomendaciones, el algoritmo que se propone en este estudio está encaminado a ofrecer apoyo nutricional a estos pacientes en el mismo momento en que son evaluados por el comité de tumores. La presencia y participación de un profesional sanitario especializado en nutrición en este comité multidisciplinar es vital para tomar medidas urgentes en pacientes en situación de alto riesgo nutricional, ya sea por el tipo de tumor que padecen o por los tratamientos oncológicos a los que se someten.

El modelo distingue entre dos tipos de pacientes según su riesgo nutricional, recomendando una vigilancia estricta de aquellos pacientes de mayor riesgo para optimizar los recursos disponibles, en línea con lo sugerido por Arends *et al.* y por las recomendaciones sobre apoyo nutricional en pacientes oncológicos de la recientemente publicada Guía ESPEN^{6,17}. Aunque por su localización el CCR es considerado un tumor de bajo riesgo nutricional, se ha decidido mantenerlo en el grupo de los tumores digestivos. La decisión se debe a que los pacientes con CCR suelen perder peso debido a complicaciones asociadas con el cáncer (estenosis, etc.) y al impacto nutricional de ciertos tratamientos (dietas restrictivas, resecciones intestinales amplias, efectos adversos de la quimioterapia sobre el tracto gastrointestinal, etc.), y a que los pacientes con CCR presentan una alta prevalencia de sarcopenia (25-60%)²⁷.

Se han validado hasta la fecha varias herramientas de cribado nutricional. En este modelo proponemos el uso de NUTRISCORE. Se trata de una herramienta rápida y sencilla que ofrece un alto nivel de sensibilidad y especificidad (97,3% y 95,9%, respectivamente). Ha sido validada en la población española para la detección del riesgo de desnutrición en pacientes externos de oncología y se ha utilizado como prueba de referencia en la Valoración Subjetiva Global, demostrando niveles de sensibilidad y especificidad más elevados que los de la *Malnutrition Screening Tool* del Center for Public Health Research de la Universidad Tecnológica de Queensland (Australia)²².

La herramienta de cribado NUTRISCORE es capaz de detectar el riesgo de desnutrición con mayor especificidad que otras herramientas utilizadas en pacientes oncológicos, tomando en consideración el impacto nutricional del tratamiento recibido, así como la localización de la neoplasia^{6,26}.

Las intervenciones nutricionales a menudo no se acompañan de las reevaluaciones requeridas para detectar posibles tratamientos ineficaces, problemas de tolerancia o incluso situaciones de mala adherencia al tratamiento, por lo que suelen resultar ineficaces²⁸. En pacientes con desnutrición o con riesgo de padecerla, el tiempo transcurrido entre ciclos de quimioterapia o entre consultas con su oncólogo puede ser demasiado largo como para poder evaluar la efectividad de la intervención nutricional realizada, ya que, en caso de fracaso, el deterioro nutricional continúa de forma inadvertida durante varias semanas. Por ello, la variable más importante en este modelo es el tiempo. Se ha observado que la detección temprana de la desnutrición, o del riesgo de padecerla, y su corrección podrían mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de esófago tratados con radioquimioterapia²⁹.

La caquexia oncológica empeora con el tiempo, por lo que cuanto más tiempo se dilate su tratamiento más difícil resultará resolverla.

Proponemos que se acorten los períodos de seguimiento tras la realización de las intervenciones nutricionales, ya que ello permitiría la detección temprana de los fracasos en el tratamiento y, por lo tanto, se podría ajustar a tiempo la estrategia de apoyo nutricional utilizada para evitar deterioros nutricionales. Silvers *et al.* han demostrado el potencial de un programa intensivo de intervención temprana sobre la dieta, administrado por vía telefónica, dirigido a pacientes recién diagnosticados de una neoplasia en el tracto GI superior³⁰.

Un seguimiento estricto permite al paciente y al equipo médico obtener información periódica sobre el estado nutricional del paciente, un aspecto fundamental en cualquier modelo de apoyo nutricional dirigido a esta población.

Una de las principales limitaciones de este estudio ha sido su falta de validación. Sería deseable testar el funcionamiento del algoritmo en un caso real antes de extender su uso de manera generalizada.

La dinámica de grupo nominal permitió al grupo multidisciplinar alcanzar un acuerdo para proponer un algoritmo de apoyo nutricional para pacientes oncológicos. La adopción de dicho algoritmo reducirá la variabilidad que actualmente existe en la práctica clínica de los distintos centros y facilitará una utilización más generalizada de criterios comunes para abordar los problemas nutricionales de estos pacientes. Puesto que dichos problemas constituyen una de las causas del deterioro de la calidad de vida de estas personas, su resolución podría mejorar sus resultados de salud.

Financiación

Fresenius Kabi España, S. A. U.

Bibliografía

- Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazbeitia L, Carulla J, de las Peñas R, et al. An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr.* 2005;24(5):801-14. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.05.001
- Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPENJ Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204.
- Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer in Korea. *Nutrition.* 2010;26(3):263-8.
- Seo SH, Kim SE, Kang YK, Ryou BY, Riu MH, Jeong JH, et al. Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16(1):900. DOI: 10.1186/s12885-016-2934-5
- Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr.* 2007;26:698-709. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.06.009
- Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1473-82. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.003
- Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, et al. Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):429-35. DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7
- Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients.* 2015;7(4):2145-60. DOI: 10.3390/nu7042145
- Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, et al. Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(3):658-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0940
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia, a clinical challenge. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):286-90. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000517
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Álvaro Sanz E, Garrido Siles M, Rey Fernández L, Villatoro Roldán R, Rueda Domínguez A, Abilés J. Nutritional risk and malnutrition rates at diagnosis of cancer in patients treated in outpatient settings: early intervention protocol. *Nutrition.* 2019;57:148-53. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.021
- Dewys WVD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980;69(4):491-7. DOI: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3
- Attar A, Malka D, Sabate JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, et al. Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):535-42. DOI: 10.1080/01635581.2012.670743
- Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019; 8(8):1211. DOI: 10.3390/jcm8081211

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

El estudio de Hebuterne *et al.*² puso de manifiesto la necesidad de una detección sistemática y el tratamiento de la desnutrición. Teniendo en cuenta el carácter evolutivo de la caquexia tumoral y la probabilidad de llegar a un estado refractario, es de vital importancia actuar precozmente para detectar aquellos pacientes susceptibles de tratamiento nutricional y actuar en consecuencia. Este trabajo propone un modelo de abordaje proactivo (a través de un algoritmo de actuación), basado en una identificación temprana de pacientes con riesgo de desnutrición, valoración e instauración de un tratamiento nutricional adecuado a sus necesidades según las recomendaciones establecidas en las guías de práctica clínica, así como una monitorización estrecha de la eficacia de la terapia nutricional.

- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
- Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti E, Calder PC, Deutz NEP. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
- Cambor M, Ocon J, Luengo LM, Virizuela JA, Sendrós MJ, Cervera M, et al. Nutritional Support and parenteral nutrition in the oncological patient: an expert group consensus report. *Nutr Hosp.* 2018;35(1):224-33. DOI: 10.20960/nh.1361
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):371-85. DOI: 10.1093/jnci/djr556
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, et al. Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1492-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu085
- Heredia M, Canales S, Sáez C, Testillano M. The nutritional status of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Fam Hosp.* 2008;32(1):35-7. DOI: 10.1016/S2173-5085(08)70027-3
- Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRIS-CORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition.* 2017;33:297-303. DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.015
- Wanden-Berghe C, Cheikh Moussa K, Sanz-Valero J. Adherencia a la nutrición enteral domiciliaria. *Hosp Domic.* 2018;2(1):11-8. DOI: 10.22585/hospdomic.v2i1.33
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, et al. ESPEN Guidelines: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-8. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952
- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, et al.; on behalf of PREMIO study group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79884-96. DOI: 10.1177/0148607113502674
- Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2107-18. DOI: 10.1093/annonc/mdx271
- Xie FL, Wang YQ, Peng LF, Lin FY, He YL, Jiang ZQ. Beneficial effect of educational and nutritional intervention on the nutritional status and compliance of gastric cancer patients undergoing chemotherapy: A randomized trial. *Nutr Cancer.* 2017;69(5):762-71. DOI: 10.1080/01635581.2017.1321131
- Cox S, Powell C, Carter B, Hurt C, Mukherjee S, Crosby TD. Role of nutritional status and intervention in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1. *Br J Cancer.* 2016;115(2):172-7. DOI: 10.1038/bjc.2016.129
- Silvers MA, Savva J, Huggins CE, Truby H, Haines T. Potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: a pilot randomized trial. *Support Care Cancer.* 2014;22(11):3035-44. DOI: 10.1007/s00520-014-2311-3



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

NUTRI-ONCOCARE: New integral nutrition care model to prevent and treat malnutrition in cancer patients

NUTRI-ONCOCARE: Nuevo modelo integral de atención nutricional para prevenir y tratar la desnutrición en pacientes con cáncer

Mariola Sirvent-Ochando¹, Ana Murcia-López², Cristina Sangrador-Pelluz³, Sara Esplá¹, Margarita Garrido-Siles⁴, Jimena Abilés⁴

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Clínica Vistahermosa-HLA, Alicante, Spain. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Elche, Elche (Alicante), Spain. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Mutua Terrassa, Terrassa (Barcelona), Spain. ⁴Servicio de Farmacia y Nutrición, Hospital Costa del Sol, Málaga, Spain.

Author of correspondence

Margarita Garrido Siles
Autovía A-7, km 187
29603 Marbella (Málaga), Spain.

Email:
marga.garrido@hotmail.com

Received 1 July 2019;
Accepted 30 March 2020.
DOI: 10.7399/fh.11299

How to cite this paper

Sirvent-Ochando M, Murcia-López A, Sangrador-Pelluz C, Esplá S, Garrido-Siles M, Abilés J. NUTRI-ONCOCARE: New integral nutrition care model to prevent and treat malnutrition in cancer patients. *Farm Hosp*. 2021;45(3):109-14.

Abstract

Objective: The maximum expression of malnutrition in cancer patients is cancerous cachexia, always linked to an unfavorable prognosis. Given its evolutionary nature it is recommended to detect and act early in those patients with nutritional risk. The objective is to propose an action algorithm for the nutritional approach of patients with solid tumors.

Method: Through the nominal group technique, specialists in hospital pharmacy, nutrition and oncology who established a prioritization of issues related to nutritional status and its approach in patients with solid tumors were brought together. Their discussion and analysis allowed us to design a performance algorithm.

Results: The algorithm differentiates two groups of patients according to the location of the tumor and its impact on nutritional status: high-risk tumors (group 1) include cancers of the head and neck, upper digestive tract and colorectal and low-risk tumors (group 2) include the rest of the neoplasms. Group 1 patients (with the exception of those with colorectal cancer) are directly assessed nutritionally in the first 3-5 days after their presentation in the Tumor Committee, starting the nutritional support required at that time. Patients in group 2 and those diagnosed with colorectal cancer are screened (through NUTRISCORE) after their presentation in the Committee, those with positive risk being referred to nutritional consultation to perform a complete evaluation and propose treatment options. Patients

Resumen

Objetivo: La máxima expresión de la desnutrición en los pacientes oncológicos es la caquexia cancerosa, siempre vinculada a un pronóstico desfavorable. Dado su carácter evolutivo se recomienda detectar y actuar precozmente en aquellos pacientes con riesgo nutricional. El objetivo es definir un algoritmo de actuación para el abordaje nutricional de pacientes con tumores sólidos.

Método: Mediante la técnica de grupo nominal se reunió a especialistas en farmacia hospitalaria, nutrición y oncología que establecieron una priorización de temas relacionados con el estado nutricional y su abordaje en pacientes con tumores sólidos. Su discusión y análisis permitieron diseñar un algoritmo de actuación.

Resultados: El algoritmo diferencia dos grupos de pacientes según la localización del tumor y su impacto en el estado nutricional: los tumores de alto riesgo (grupo 1) incluyen cánceres de cabeza y cuello, del tracto digestivo superior y colorrectal, y los tumores de bajo riesgo (grupo 2) engloban el resto de neoplasias. Los pacientes del grupo 1 (a excepción de aquellos con cáncer colorrectal) son directamente valorados nutricionalmente en los primeros 3-5 días tras su presentación en el comité de tumores, iniciando el soporte nutricional requerido en ese momento. Los pacientes del grupo 2 y los diagnosticados de cáncer colorrectal son cribados (mediante NUTRISCORE) tras su presentación en el comité, derivándose a consulta

KEYWORDS

Nutritional assessment; Cancer cachexia; Nutritional support; Malnutrition.

PALABRAS CLAVE

Valoración nutricional; Oncología; Caquexia cancerosa; Soporte nutricional; Desnutrición.



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.

without nutritional risk are periodically re-evaluated. Follow-up is planned according to cancer therapy, with continuous monitoring in each treatment cycle or during the perioperative period.

Conclusions: From the nominal group technique, agreements were reached to propose an algorithm of nutritional approach of the cancer patient. The adoption of the proposed algorithm could reduce variability in institutional clinical practice, promoting a timely and adequate nutritional approach in cancer patients.

Introduction

Malnutrition is a common problem in patients with cancer. At the time of diagnosis of the tumor, the occurrence of malnutrition stands at between 15-20%, increasing as the illness progresses, so that it may affect up to 80% of patients at the advanced stage¹. The malnutrition rate is higher both in patients with head and neck tumors and in those with digestive system tumors^{1,2}. Segura *et al.* evaluated the prevalence, in Spain, of malnutrition in cancer patients and found that more than 50% present moderate or severe degrees of malnutrition¹. Hebuterne *et al.*² analyzed the use of nutrition support in cancer patients in 154 French hospitals wards and they found that only 28% of non-malnourished patients and 58% of malnourished patients received nutrition support.

The prevalence of malnutrition varies considerably depending on the neoplastic strain. Gastric and pancreatic cancers are associated with figures of malnutrition above 80%, whilst lymphomas and acute leukemias present prevalence below 30%. Regardless the nutritional impact that the cancer itself may have, the prevalence of malnutrition is influenced by the type of treatment applied, with nutritional complications being typical in patients with digestive carcinomas³.

It has been shown that nutritional deterioration has a negative impact on the evolution of cancer patients: reducing the tolerance and efficacy of their treatment⁴, increasing the risk for clinical and surgical complications⁵ and length of hospital stays with a concomitant increase in health care costs⁶. Malnutrition in these patients is also associated with poorer quality of life (QL)^{7,8}.

The etiology of malnutrition in patients with cancer is multifactorial. In addition to the influence that the anatomical location of the tumor has on the intake and absorption of nutrients, we have to take into consideration both the nutritional and metabolic alterations associated with the inflammatory response and the impact of the side effects derived from the surgical and radio-chemotherapy treatments applied⁹. The maximum expression of malnutrition in the oncologic patient is the anorexia-cachexia syndrome, defined as a multifactorial syndrome characterized by a progressive loss of skeletal muscle, associated or not with a loss of adipose tissue. It is responsible either directly or indirectly for the death of a third of patients with cancer¹⁰.

The cancer cachexia syndrome can develop progressively through various stages: from pre-cachexia to cachexia and to refractory cachexia¹¹. The focus by this definition is put on a minimum degree of body weight loss.

Even before diagnosis and treatment, weight loss is common. In one series of more than 3,000 cases, the frequency of weight loss ranged from 31% to 87% (patients with non-Hodgkin's lymphoma and those with gastric cancer respectively)^{12,13}.

Tumor-related disease processes, host response and cancer-related treatments such as chemotherapy, radiotherapy, and surgery all culminate in the end point of under-nutrition¹⁴.

Pre-chemotherapy weight loss correlated with shorter overall survival and decreased response rate, QL and performance status¹³.

Given the incidence of nutritional risk in cancer and the fact that the management of cachexia remains a challenge in clinical practice¹⁵, a multidisciplinary approach is vital to define efficient strategies that can improve quality of care in cancer patients.

According to the reviewed data and guidelines, nutritional intervention should be complementary to any antineoplastic treatment and should be included in the multidisciplinary approach mandatory in oncology¹⁶.

nutricional a aquellos con riesgo positivo para realizar una evaluación completa y proponer opciones de tratamiento, y reevaluándose periódicamente los pacientes sin riesgo nutricional. El seguimiento se planifica según la terapia oncológica, con una monitorización continua en cada ciclo de tratamiento o durante el periodo perioperatorio.

Conclusiones: A partir de la técnica de grupo nominal, se alcanzaron acuerdos para proponer un algoritmo de abordaje nutricional precoz del paciente con cáncer. La adopción del algoritmo propuesto podría reducir la variabilidad en la práctica clínica institucional, promoviendo un enfoque nutricional oportuno y adecuado en pacientes con cáncer.

Multidisciplinary follow-up, with early and regular nutritional intervention, is of major importance in oncology, thus being a key factor for successful treatment and recovery^{17,18}.

A systematic review and meta-analysis from Baldwin *et al.*¹⁹, that evaluate the benefits of nutrition support, have been conducted in late stage patients with poor performance status. By this stage, both cachexia and cancer are refractory to treatment and a significant proportion of patients discontinuing trials because of toxicity, disease progression and death. As Aapro *et al.* say in his review on the early detection of cancer cachexia²⁰: The earlier phase of active anti-cancer therapy, which frequently achieves good control of tumor, offers a window of opportunity for intervention against malnutrition and, by reducing catabolic drive, against cancer cachexia.

The clinical challenge is to identify those in the anorexia-cachexia spectrum who might gain demonstrable clinical benefit from current modes of nutritional support.

Therefore, the aim of this work was to address different issues related to the detection of patients with solids tumors and risk of malnutrition or malnourished and propose an algorithm based on prompt detection of the risk of malnutrition, periodic assessment and nutritional follow-up of these patients, and which envisages nutritional intervention at the early stages of the disease, prior to the appearance of refractory cachexia, in order to reduce the prevalence of malnutrition in this population.

Methods

A multidisciplinary group formed by five specialists in Hospital Pharmacy, one nutritionist and one oncologist, working in collaboration, has developed an algorithm to fully integrate the prevention and nutritional treatment of cancer patients throughout their illness. The medical oncologist made a review to have her feedback and devise the algorithm with onward experience. A Hospital Pharmacist with big experience in oncology patients was chose coordinator.

At the first meeting, held on March 13, 2018, by nominal group technique (NGT), each participant individually wrote the ideas that arise on the questions asked by the coordinator (Table 1), and then there is an exhaustive presentation of all the ideas generated.

Each idea or item was numbered and written on a panel after which a discussion about them is generated, explaining the logic that sustains it. The next step was the preliminary vote: Each group member individually selected nine items and wrote them down on a card that was ordered according to the importance given. They assigned 9 points to the most important item, one point less to the next and so on until the last item scored 1 point. After this, the moderator added the points of each response and listed all the items that resulted with scores greater than 6 points

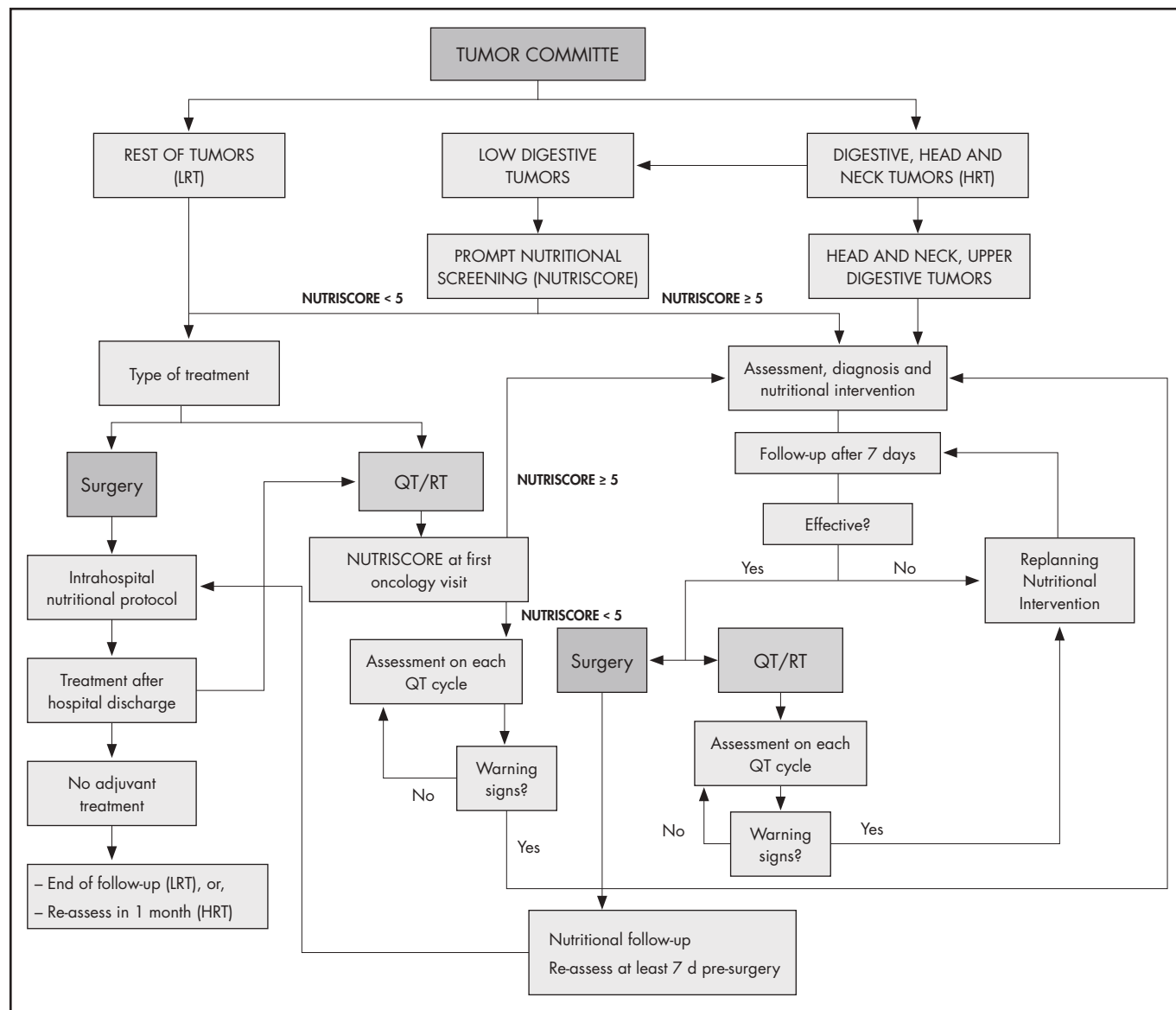
Finally, the members of the group (through an anonymous and individual vote) scored on a scale of 0 to 100, the score given to each of the selected items.

After the obtaining the statistical results of the scores given to the questions of the questionnaire, the most conflicting points are submitted for further

Table 1. Questions asked by the coordinator in nominal group technique

What measures could be applied to alleviate the situation of malnutrition in cancer patients?
What elements should be applied to improve the effectiveness of nutritional treatment?

Figure 1. Algorithm for a nutritional approach to cancer patients.



discussion. At the end of this meeting, the proposals are re-scored, and the most voted are defined as agreed by the panel. In each response the value of the median or other percentiles is used to measure the central tendency of the scores to each question and the arithmetic means of the agreement and disagreement, previously defined numerically.

Finally, the panel laid down a list of items and pathways the algorithm had to include.

At the second meeting, held on May 5th, 2018, a literature review was made and each item was discussed to reach a common site.

An initial document with the algorithm was drafted.

At the third and fourth meetings, the panel discussed the designed structure and wording algorithm written in the previous phases. After collecting the corresponding suggestions and modifications, it was finished with the elaboration of the final text of the algorithm (Figure 1).

Results

List and agreement on the proposal and the reconstructed priorities obtained after analyzing the contributions of the experts who participated in the nominal group were:

- Different approaches according the risk of malnutrition of different types of cancer, considering different pathways to high and low risk tumors.
- Different pathways to manage the patients considering the impact on the nutritional state of the cancer therapies.
- When the screening tool should be implemented according the patient's nutritional risk?
- Surveillance that must be done patients to avoid nutritional deterioration depending on their nutritional risk.
- Timing to assess the effectiveness of nutritional interventions.

An algorithm is proposed starting with early evaluation of the patient (with solids tumors) within the Tumor Multidisciplinary Committee, where the situation of oncologic patients is exposed at the outset of their process.

The multidisciplinary approach algorithm differentiates two groups of patients in accordance with the location of the tumor and its impact on the nutritional state: Group 1) head and neck and gastrointestinal (GI) tumors, including colorectal cancer (CRC), named high risk tumors, and Group 2) the rest of tumors, named low risk tumors (Figure 1).

It is considered that high-risk cancer cohort (group 1) have to receive directly a complete nutritional assessment and early treatment if is necessary.

Although malnutrition is more common in CRC than in tumors from group 2, the prevalence rate is lower than patients with upper GI or head and neck cancer²¹. Even if a direct nutritional assessment is not carried out as in the case of upper GI and head and neck cancer, it is necessary to identify those patients with weight loss through nutritional screening, immediately after its presentation in the committee.

The nutritional screening tool (NST) proposed is NUTRISCORE (Figure 2) which takes into account weight loss over time, appetite in the last week, tumor location, and the treatment to be applied²². Because NUTRISCORE was designed to categorize oncology outpatients according to the presence of nutritional risk using a scoring system, patients who obtained ≥ 5 points were considered at risk, whereas those who scored < 5 were not.

As an additional precautionary measure, during the screening test, patients are informed of the importance of maintaining a suitable nutritional state and, at the same time, provided with training to identify and commu-

nicate warning signs and symptoms that might aggravate their nutritional situation.

The main highlight in procedure lies in the fact that an early nutritional approach is carried out in the 3-5 days subsequent to the presentation of the cases in the Tumor Committee.

Patients with colorectal cancer and positive screening (NUTRISCORE ≥ 5 points)

If a positive result is obtained in the NST, a nutritional evaluation is performed to define the degree of malnutrition. A positive result always entails a nutritional intervention in line with the recommendations recently published by the ESPEN on nutritional care for cancer patients¹⁶.

Adherence to recommendations and effectiveness (correct intake according to prescription, absence of gastrointestinal symptoms derived, maintenance or weight gain) of the early nutritional intervention carried out is asses-

Figure 2. NUTRISCORE.

A. Have you lost weight involuntarily in the last 3 months?		
• No	0	
• I am not sure	2	
If so, how much weight (in kilograms) have you lost?		
• 1-5	1	
• 6-10	2	
• 11-15	3	
• > 15	4	
• Unsure	2	
B. Have you been eating poorly in the last week because of a decreased appetite?		
• No	0	
• Yes	1	
Location/Neoplasm	Nutritional risk	Score
Head and neck	High*	+2
Upper GI tract: esophagus, gastric, pancreas, intestines		
Lymphoma that compromised GI tract		
Lung	Medium	+1
Abdominal and pelvis: liver, biliary tract, renal, ovaries, endometrial		
Breast		
Central Nervous System	Low	+0
Bladder, prostate		
Colorectal		
Leukemia, other lymphomas		
Others		
Treatment	YES (+2)	NO (+0)
The patient is receiving concomitant chemo-radiotherapy		
The patient is receiving hyper-fractionated radiation therapy		
Hematopoietic stem cell transplantation		
	YES (+1)	NO (+0)
The patient is receiving chemo-therapy		
The patient is only receiving radiotherapy		
	YES (+0)	NO (+0)
Other treatments or only symptomatic treatment		

*Please repeat the screening every week for those patients at high risk.

Total Score
Score ≥ 5 : the patient is at nutritional risk. Please refer to a dietician.

sed in the first week. This may be done through a telephone questionnaire if in-person consultation is not possible, in line with the questionnaire propose for Wanden-Berghe *et al.*²³, which will assist in detecting any problem early and in re-planning the nutritional intervention in the case of any evidence of lack of effectiveness and adherence is found. If the intervention is considered effective the patient's nutritional management is planned in accordance with the cancer therapy:

- If the patient is going to receive chemotherapy and/or radiotherapy, the nutritional follow-up continues on the first day of each chemotherapy cycle, watching out for the appearance of warning signs (loss of weight or appetite). The weight and variations are evaluated with respect to the initial weight and, in case of weight loss ($\geq 5\%$) it is sent to the nutrition unit for a complete evaluation (in this case, the patient must be assessed during the next five days of detecting problems and, if possible, it should be done in the same act on the same day).
- When the patient is going to undergo a surgical intervention, the nutritional follow-up and re-assessment of his/her nutritional state is carried out at least seven days prior to surgery. During hospital admission, the nutritional care procedures are carried out in accordance with the protocols of each center in line with the recommendations recently published by the ESPEN on clinical nutrition in surgery²⁴.

We recommended that the surgical management of choice follows the strategy of an enhanced recovery after surgery (ERAS) program. Within this program, every patient should be screened for malnutrition, and if deemed at risk, given nutritional therapy²⁵.

If the patient does not require adjuvant treatment after surgery and discharge from hospital, a new assessment is made within a period of one month. If adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy are required, the nutritional assessment follow-up is made on the first day of each chemotherapy cycle, as described previously.

Patients with colorectal cancer and negative screening (NUTRISCORE < 5 points) and all other tumors from group 2

If a negative result in the initial NST in patients with CRC and, in general, in the rest of patients with tumors of another type, the course of action differs depending on the treatment applied:

- If the patient is going to receive treatment with chemotherapy and/or radiotherapy, the screening test is performed again at the first visit to the Oncology/Day Hospital Unit, by any professional trained in clinical nutrition (nurse, nutritionist, dietitian, hospital pharmacist, oncologist) that has contact with the patient on the day of the treatment. In the event of obtaining a positive result, the patient should be sent to the nutrition unit. In this point the nutritional evaluation process starts, with subsequent nutritional intervention and close follow-up of the effectiveness of the intervention, as described above. When the patient is not in a nutritional risk situation, the appearance of warning signs (weight loss, lack of appetite) is monitored the first day of each chemotherapy cycle, to act immediately at the time of detection.
- When the patient requires surgical treatment or chemotherapy and/or radiotherapy after hospital discharge, the procedure is as described previously.

Discussion

Even though the health professional considers nutritional support as a key element in the treatment of cancer patients, clinical malnutrition prevention and treatment practices vary considerably and, as a result, we continue to find a high prevalence of malnutrition in this population^{19,26}.

The most recent recommendations on the nutritional care of cancer patients coincide in underlining the importance of detecting and acting promptly on those at nutritional risk, as one of the most effective measures to prevent the appearance of malnutrition and minimize the devastating impact this may have on the evolution of these patients^{17,19}. In accordance with these recommendations, the proposed algorithm aims to address the nutritional care at the moment these patients are evaluated by the Tumor Committee, as a key starting point. The presence and participation of a health professional specialized in nutrition on this multidisciplinary com-

mittee is of vital importance for taking early action in those patients with a high nutritional risk, either by the type of tumor or by the associated cancer treatments.

The model establishes a difference right from the outset between the two groups of patients in accordance with their nutritional risk, maintaining a closer monitoring in those at greater risk in order to optimize the resources available, as Arends *et al.* suggest, and in line with the recommendations recently published by the ESPEN on nutritional care for cancer patients^{16,17}. In the group of digestive tumors, CRC has not been excluded, even though by its location is considered as a low nutritional risk tumor. The decision is based on the fact that these patients tend to lose weight because of complications associated with cancer (stenosis, etc) and the nutritional impact of certain treatments (restrictive diets, extensive intestinal resection, adverse effects of chemotherapy on the gastrointestinal tract, etc), as well as the prevalence of sarcopenia in colorectal cancer (25-60%)²⁷.

There are various nutritional screening tools validated. In the model we propose the use of NUTRISCORE as the method of nutritional screening. It is a quick, straightforward tool which offers a high level of sensitivity and specificity (97.3% and 95.9%, respectively). It has been validated in the Spanish population for the detection of risk of malnutrition in oncologic outpatients, using as a reference test the Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), showing sensitivity and specificity levels higher than the Malnutrition Screening Tool (MST)²².

The NUTRISCORE screening test detects the risk of malnutrition more specifically than other tests used in cancer patients, taking in consideration the nutritional impact of the treatment received and the location of the neoplasia^{16,28}.

Nutritional interventions are often carried out not accompanied by the necessary re-assessments that allow the detection of inefficient therapies, problems of tolerance and even situations of low adherence to the treatment, which determine the efficacy of such intervention²⁸. In patients with malnutrition or at nutritional risk, the time elapsed between the cycles of chemotherapy or consultations with the oncologist may result too long to assess the effectiveness of the nutritional intervention performed, since in the case of failure, the nutritional deterioration continues without we are aware of it until several weeks have passed. This is why the most important variable in this model is time. It has been seen that the early detection of malnutrition or the risk of having it and its correction, that may improve survival outcomes in esophageal cancer patients treated with chemoradiotherapy²⁹.

Cancer cachexia gets worse with time and the longer we wait to address it, the harder will be to treat.

We propose closer follow-up intervals after performing a nutritional intervention, which allows early detection of treatment failure and, therefore, enables the nutritional care schedule to be modified in time to prevent nutritional deterioration. Silvers *et al.* shown the potential of a novel telephone-based early and intensive dietetic model of care for newly diagnosed upper gastrointestinal cancer patients³⁰.

The close follow-up allows both the patient and the team of healthcare professionals to receive information periodically on his/her nutritional state, an aspect consider a key to any model of nutritional care in this population.

One of the highlight limitations was the lack of the validation. It would be desirable to pilot the operation of the algorithm before starting it in a generalized way.

From the NGT, agreements were reached to propose an algorithm of nutritional approach of the cancer patient. The adoption of this proposed algorithm will reduce the variability in institutional clinical practice, promoting common criteria for action to focus on the nutritional problems of these patients and that are one of the causes of deterioration of their quality of life, which could improve health outcomes.

Funding

Fresenius Kabi España, S. A. U.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Hebuterne *et al.*² underscored the need for systematic detection and treatment of malnutrition. Taking into account the evolutionary nature of tumor-induced cachexia and the risk that the disease may become refractory, it is essential to act preemptively to detect patients eligible for nutritional therapy and get them treated as soon as possi-

ble. This study proposes a therapeutic model based on a proactive approach that follows an intervention protocol comprising early identification of patients at malnutrition risk, thorough patient evaluation, implementation of a nutritional therapy that is suited to their needs and in line with the recommendations established in the relevant clinical guidelines, and close monitoring of the efficacy of the nutritional program instituted.

Bibliography

- Segura A, Pardo J, Jara C, Zugazabeitia L, Carulla J, de las Peñas R, *et al.* An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer. *Clin Nutr.* 2005;24(5):801-14. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.05.001
- Hebuterne X, Lemaire E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwaser F. Prevalence of malnutrition and current use of nutrition support in patients with cancer. *JPENJ Parenter Enteral Nutr.* 2014;38(2):196-204.
- Wie GA, Cho YA, Kim SY, Kim SM, Bae JM, Joung H. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer in Korea. *Nutrition.* 2010;26(3):263-8.
- Seo SH, Kim SE, Kang YK, Ryoo BY, Riu MH, Jeong JH, *et al.* Association of nutritional status-related indices and chemotherapy-induced adverse events in gastric cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16(1):900. DOI: 10.1186/s12885-016-2934-5
- Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L. Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr.* 2007;26:698-709. DOI: 10.1016/j.clnu.2007.06.009
- Caillet P, Liuu E, Raynaud Simon A, Bonnefoy M, Guerin O, Berrut G, *et al.* Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1473-82. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.12.003
- Planas M, Álvarez-Hernández J, León-Sanz M, Celaya-Pérez S, Araujo K, García de Lorenzo A, *et al.* Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES study. *Support Care Cancer.* 2016;24(1):429-35. DOI: 10.1007/s00520-015-2813-7
- Gellrich NC, Handschel J, Holtmann H, Kruskemper G. Oral cancer malnutrition impacts weight and quality of life. *Nutrients.* 2015;7(4):2145-60. DOI: 10.3390/nu7042145
- Shachar SS, Deal AM, Weinberg M, Nyrop KA, Williams GR, Nishijima TF, *et al.* Skeletal muscle measures as predictors of toxicity, hospitalization, and survival in patients with metastatic breast cancer receiving taxane-based chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2017;23(3):658-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0940
- Argilés JM, Busquets S, López-Soriano FJ. Cancer cachexia, a clinical challenge. *Curr Opin Oncol.* 2019;31(4):286-90. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000517
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al.* Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-95. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70218-7
- Álvaro Sanz E, Garrido Siles M, Rey Fernández L, Villatoro Roldán R, Rueda Domínguez A, Abilés J. Nutritional risk and malnutrition rates at diagnosis of cancer in patients treated in outpatient settings: early intervention protocol. *Nutrition.* 2019;57:148-53. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.021
- Dewys WVD, Begg C, Lavin PT. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am J Med.* 1980;69(4):491-7. DOI: 10.1016/s0149-2918(05)80001-3
- Attar A, Malka D, Sabate JM, Bonnetain F, Lecomte T, Aparicio T, *et al.* Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer.* 2012;64(4):535-42. DOI: 10.1080/01635581.2012.670743
- Ravasco P. Nutrition in Cancer Patients. *J Clin Med.* 2019; 8(8):1211. DOI: 10.3390/jcm8081211
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelmy N, Bertz H, Bozzetti F, *et al.* ESPEN Guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr.* 2017;36(1):11-48. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
- Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti E, Calder PC, Deutz NEP. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr.* 2017;36(5):1187-96. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.06.017
- Cambor M, Ocon J, Luengo LM, Virizuela JA, Sendrós MJ, Cervera M, *et al.* Nutritional Support and parenteral nutrition in the oncological patient: an expert group consensus report. *Nutr Hosp.* 2018;35(1):224-33. DOI: 10.20960/nh.1361
- Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(5):371-85. DOI: 10.1093/jnci/djr556
- Aapro M, Arends J, Bozzetti F, Fearon K, Grunberg SM, Herrstedt J, *et al.* Early recognition of malnutrition and cachexia in the cancer patient: a position paper of a European School of Oncology Task Force. *Ann Oncol.* 2014;25(8):1492-9. DOI: 10.1093/annonc/mdu085
- Heredia M, Canales S, Sáez C, Testillano M. The nutritional status of patients with colorectal cancer undergoing chemotherapy. *Farm Hosp.* 2008;32(1):35-7. DOI: 10.1016/S2173-5085(08)70027-3
- Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, *et al.* NUTRIS-CORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition.* 2017;33:297-303. DOI: 10.1016/j.nut.2016.07.015
- Wanden-Berghe C, Cheikh Moussa K, Sanz-Valero J. Adherencia a la nutrición enteral domiciliaria. *Hosp Domic.* 2018;2(1):11-8. DOI: 10.22585/hospdomic.v2i1.33
- Weimann A, Braga M, Carli F, Higashiguchi T, Hübner M, Klek S, *et al.* ESPEN Guidelines: Clinical nutrition in surgery. *Clin Nutr.* 2017;36(3):623-50. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.02.013
- Ljungqvist O, Scott M, Fearon KC. Enhanced recovery after surgery: a review. *JAMA Surg.* 2017;152(3):292-8. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952
- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, Lorusso V, Saracino V, Barone C, *et al.*; on behalf of PREMIO study group. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: The PreMiO study. *Oncotarget.* 2017;8(45):79884-96. DOI: 10.1177/0148607113502674
- Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2107-18. DOI: 10.1093/annonc/mdx271
- Xie FL, Wang YQ, Peng LF, Lin FY, He YL, Jiang ZQ. Beneficial effect of educational and nutritional intervention on the nutritional status and compliance of gastric cancer patients undergoing chemotherapy: A randomized trial. *Nutr Cancer.* 2017;69(5):762-71. DOI: 10.1080/01635581.2017.1321131
- Cox S, Powell C, Carter B, Hurt C, Mukherjee S, Crosby TD. Role of nutritional status and intervention in esophageal cancer treated with definitive chemoradiotherapy: outcomes from SCOPE1. *Br J Cancer.* 2016;115(2):172-7. DOI: 10.1038/bjc.2016.129
- Silvers MA, Savva J, Huggins CE, Truby H, Haines T. Potential benefits of early nutritional intervention in adults with upper gastrointestinal cancer: a pilot randomised trial. *Support Care Cancer.* 2014;22(11):3035-44. DOI: 10.1007/s00520-014-2311-3



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas

Multicentric study on the incidence and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments

Beatriz Garrido-Corro¹, Cecilia M. Fernández-Llamazares²,
Belén Rodríguez-Marrodán³, Maite Pozas⁴, Carmen Solano-Navarro⁵,
María José Otero⁶

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. España. ⁵Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España. ⁶Servicio de Farmacia, ISMP-España. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España.

Autor para correspondencia

Cecilia M. Fernández-Llamazares
Servicio de Farmacia
H.G.U. Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo 46
28007 Madrid, España.

Correo electrónico:
Cecilia.martinez@salud.madrid.org

Recibido el 29 de octubre de 2020;
aceptado el 22 de diciembre de 2020.

DOI: 10.7399/fh.11583

Cómo citar este trabajo

Garrido-Corro B, Fernández-Llamazares CM, Rodríguez-Marrodán B, Pozas M, Solano-Navarro C, Otero MJ. Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas. Farm Hosp. 2021;45(3):115-20.

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia, gravedad y evitabilidad de los incidentes por medicamentos detectados en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas, e identificar los grupos de edad de mayor riesgo y los medicamentos implicados.

Método: Estudio multicéntrico observacional prospectivo, realizado entre marzo y junio de 2017, en pacientes entre 0 y 16 años que acudieron a los servicios de urgencias pediátricas de ocho hospitales públicos españoles. Se recogieron tres tipos de incidentes: eventos adversos por medicamentos, errores de medicación e intoxicaciones accidentales. Los incidentes se caracterizaron atendiendo a su gravedad, evitabilidad, grupos de edad afectados y medicamentos implicados.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron 99.797 visitas a los servicios de urgencias pediátricas y se recogieron 334 incidentes por medicamentos en 334 pacientes, de los cuales el 52,4% fueron varones, con una media de edad de 47,1 ± 44,4 meses. La incidencia de pacientes

Abstract

Objective: To determine the incidence, severity, and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments, and to identify the highest-risk age groups and the drugs most frequently involved.

Method: This is a multicenter prospective observational study carried out between March and June 2017 in patients between 0 and 16 years of age who visited the pediatric emergency department of eight Spanish public hospitals. We recorded and assessed three different types of incidents: adverse drug events, medication errors, and accidental self-poisoning. Incidents were characterized according to severity, preventability, age groups affected, and drugs involved.

Results: During the study period, a total of 99,797 visits were recorded to the pediatric emergency departments following 334 drug-related incidents in as many patients, of whom 52.4% were male, with a mean age of 47.1 ± 44.4 months. The incidence of patients with drug-related incidents

PALABRAS CLAVE

Niños; Efectos adversos asociados a medicamentos y reacciones adversas/epidemiología; Errores de medicación/estadística; Servicios de Urgencias.

KEYWORDS

Children; Drug-related side effects and adverse reactions/epidemiology; Medication errors/statistic and numerical data; Emergency services.



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

con incidentes fue del 0,3%. Del total de incidentes, 264 (79%) fueron considerados prevenibles y 158 (47,3%) produjeron daño a los pacientes. Los incidentes detectados fueron 144 (43,1%) eventos adversos por medicamentos, 218 (65,2%) errores de medicación (74 de ellos errores con daño, que se incluyen asimismo como eventos adversos prevenibles) y 46 (13,7%) intoxicaciones accidentales. Los preescolares (edad: 1-5 años) presentaron el 60,8% de los incidentes, siendo también el grupo de edad con un mayor porcentaje de incidentes prevenibles (64%). Un total de 351 medicamentos estuvieron implicados en los incidentes y pertenecieron mayoritariamente a tres grupos terapéuticos: antiinfecciosos de uso sistémico (171; 48,7%), sistema nervioso (66; 18,8%) y sistema respiratorio (41; 11,7%).

Conclusiones: La incidencia de incidentes por medicamentos en los pacientes pediátricos que acudieron a servicios de urgencias fue inferior a la referida en pacientes adultos, si bien prácticamente la mitad de los incidentes detectados causaron daños a los pacientes. Los niños preescolares (1-5 años) fueron identificados como el grupo de edad con mayor riesgo. Los incidentes registrados estuvieron causados por un número reducido de medicamentos. Un elevado porcentaje de los incidentes fueron prevenibles, lo que confirma la imperiosa necesidad de implementar medidas de prevención de incidentes en esta población.

Introducción

Los pacientes pediátricos constituyen uno de los grupos de población con mayor riesgo de sufrir incidentes por medicamentos, ya que son numerosos los factores que favorecen la aparición de incidentes en estos pacientes¹. Los errores de medicación en niños son más frecuentes que en adultos y, además, el riesgo de que estos errores causen eventos adversos es hasta tres veces mayor². Asimismo, la repercusión clínica y social derivada de los mismos resulta más significativa, debido a que la capacidad de amortiguar las consecuencias es mucho menor³. Por este motivo, el tercer reto mundial de seguridad del paciente de la Organización Mundial de la Salud (OMS) "Medicación sin daño" considera prioritario establecer actuaciones dirigidas a reducir los errores de medicación en este segmento de población⁴.

Se dispone de diversos estudios sobre la frecuencia y las características de los eventos adversos por medicamentos en la población pediátrica, así como de su repercusión asistencial. Sin embargo, las cifras de incidencia y/o prevalencia encontradas en la bibliografía varían según el ámbito, la metodología empleada y el tipo de incidentes detectados. Además, sólo en una minoría se indica la definición adoptada en su estudio para caracterizar dichos incidentes⁵.

En el caso concreto del ámbito de urgencias, la mayor parte de los estudios realizados se han llevado a cabo en pacientes adultos, por lo que la incidencia y las características de los eventos adversos que motivan consulta a los servicios de urgencias pediátricas (SUP) son hoy en día menos conocidas. En una revisión sistemática de 2013, donde se incluyeron 11 estudios realizados en pacientes pediátricos entre 1996 y 2010, se estimó una incidencia de eventos adversos que motivaron visitas a urgencias y que causaron hospitalizaciones de entre un 0,5-3,3% y un 0,16-4,3%, respectivamente. De estos, de un 20,3% a un 66,7% fueron considerados prevenibles⁶.

En nuestro país, hasta la fecha, no ha sido publicado ningún estudio multicéntrico que estime la magnitud y analice las características de los incidentes por medicamentos que presentan los pacientes que acuden a los SUP. Por este motivo, y teniendo en cuenta la importancia de desarrollar prácticas de mejora de seguridad clínica en pacientes de riesgo como son los niños, se diseñó la realización del presente estudio, cuyo objetivo fue la detección y evaluación de los incidentes por medicamentos en los pacientes pediátricos que acuden a los SUP, con el fin de determinar su incidencia, gravedad y evitabilidad, así como identificar los grupos de edad más afectados y los medicamentos implicados.

Métodos

Se diseñó un estudio multicéntrico, observacional prospectivo, de 4 meses de duración, que tuvo lugar entre el 1 marzo y el 30 de junio de 2017, en los SUP de ocho hospitales públicos de ámbito nacional, siete de los cuales eran hospitales generales con atención materno-infantil, con más de 500 camas, y el restante, un hospital monográfico pediátrico. El

was 0.3%. Of the total incidents, 264 (79%) were considered preventable and 158 (47.3%) had caused harm to patients. Incidents detected included 144 (43.1%) adverse drug events, 218 (65.2%) medication errors (74 of them leading to harm; these are also included as preventable drug-related adverse events), and 46 (13.7%) cases of accidental self-poisoning. Preschoolers (1-5 years of age) represented 60.8% of incidents and were the age group with the highest percentage of preventable incidents (64%). A total of 351 drugs were involved in the 334 incidents detected, most of which fell into one of three therapeutic groups: anti-infectives for systemic use (171; 48.7%), nervous system (66; 18.8%) and respiratory system (41; 11.7%).

Conclusions: The incidence of drug-related incidents in pediatric patients presenting to emergency departments was lower than that reported for adult patients, although almost half of the incidents identified were associated with harm. Preschool patients (1-5 years of age) were identified as the age group at the highest risk. The recorded incidents were caused by a small number of drugs. A high percentage of incidents were preventable, which confirms the urgent need to implement medication incident prevention strategies for this population.

número de urgencias pediátricas atendidas por estos hospitales en 2017 osciló entre 28.826 y 60.174.

Se incluyeron los incidentes por medicamentos registrados en los pacientes menores de 16 años que acudieron a los SUP, fueran o no el motivo de la asistencia a los mismos, los cuales se clasificaron en los siguientes tres tipos:

- Eventos adversos por medicamentos (EAM), definidos como cualquier daño grave o leve asociado al uso clínico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento⁷, o cualquier daño resultante del uso clínico de un medicamento⁸. Según la metodología utilizada en los estudios de este tipo⁹, los EAM se diferenciaron en dos grupos según sus posibilidades de prevención: eventos adversos prevenibles, siendo estos los causados por errores de medicación, y eventos adversos no prevenibles, aquellos producidos a pesar de un uso apropiado de los medicamentos.
- Errores de medicación (EM), definidos como cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor¹⁰.
- Intoxicaciones accidentales, que se definieron a efectos del estudio como aquellos incidentes prevenibles, derivados de una administración fortuita de un medicamento por el propio paciente, como consecuencia de una falta de atención de padres, familiares o cuidadores.

Se excluyeron del análisis aquellos incidentes relacionados con intoxicaciones voluntarias.

De cada uno de los incidentes se recogieron las siguientes variables: 1) relacionadas con las características demográficas de los pacientes: sexo, fecha de nacimiento, grupo de edad (definiéndose cinco grupos: neonatos [desde el nacimiento hasta los 28 días], lactantes [entre 1 y 12 meses], preescolares [entre 1 y 5 años], escolares [entre 6 y 12 años] y adolescentes [desde los 13 hasta los 16 años]), alergias y motivo de consulta; 2) relacionadas con la farmacoterapia del paciente en el momento de la consulta en el SUP: nombre comercial del medicamento, principio activo, dosis y presentación, vía de administración, duración del tratamiento e indicación. Se asignaron los grupos y subgrupos terapéuticos según la clasificación anatómico terapéutica (ATC). Se analizó el porcentaje de incidentes que habían motivado el ingreso en observación o habían motivado o contribuido al ingreso hospitalario.

Todas estas variables se recogieron en un listado de verificación que se facilitó al personal médico de los SUP, que fue el encargado de realizar la detección de los incidentes (sistema de notificación voluntaria fomentada). Se facilitó un algoritmo de decisión para identificar a los pacientes susceptibles de ser incluidos en el estudio, así como unas instrucciones que facilitaban la obtención de la información de cada incidente a través de la anamnesis a los padres o tutores. Se especificaron los datos mínimos a cumplimentar por el equipo médico del SUP para su análisis posterior, diferenciándose aquellos incidentes no prevenibles de los prevenibles, y estos últimos según hubieran causado o no daño al paciente.

El investigador principal de cada centro acudió 5 días a la semana (de lunes a viernes) a los SUP, recogiendo los listados de verificación con los datos básicos de los pacientes sospechosos de presentar incidentes, encargándose al mismo tiempo de recabar la información adicional necesaria para caracterizar de manera completa los incidentes. Para ello, revisó los informes de ingreso en urgencias, los informes de laboratorio actuales y de los últimos meses, y las prescripciones médicas de los últimos informes de alta hospitalaria y de atención primaria. Los datos de los pacientes que acudieron a los SUP en fin de semana o festivo fueron recogidos el primer día laborable tras su visita a urgencias.

El pediatra designado como responsable de cada centro y el farmacéutico especialista clasificaron los incidentes de acuerdo con el tipo de incidente, gravedad y evitabilidad. Para valorar la gravedad se utilizó la clasificación del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention*¹¹. La evitabilidad se evaluó utilizando la adaptación del cuestionario de Schumock y Thornton realizada por Otero *et al.*¹². En los casos de sospechas de EAM se evaluó la relación de causalidad con el/los medicamento/s sospechoso/s, utilizando el algoritmo de Karch-Lasagna modificado¹³. Cada investigador recogió la información establecida en una plataforma web de registro y análisis de incidentes por medicamentos habilitada específicamente para el estudio, en la aplicación general del ISMP-España. Con el fin de proteger los datos de carácter confidencial de los pacientes, se identificaron con un código numérico correlativo precedido de las iniciales del centro. El investigador coordinador revisó y validó los datos introducidos por el resto de investigadores para asegurar un análisis homogéneo de la muestra.

Antes de iniciar el estudio se obtuvo un dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIM) del centro de referencia, así como la autorización de los órganos competentes de las comunidades autónomas involucradas.

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las características de los pacientes respecto a las variables explicativas consideradas en el estudio. Para los análisis se realizó una distribución de frecuencias en los casos de variables cualitativas, y se calculó la media y el intervalo de confianza del 95% cuando se trataba de variables cuantitativas. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS® versión 20.0 y el nivel de significación asumido en todos los contrastes fue de 0,05.

Resultados

Durante el periodo de estudio se registraron un total de 99.797 visitas a los SUP de los hospitales participantes y se recogieron incidentes por medicamentos en 334 pacientes, de los que el 52,4% fueron varones, con una edad media de $47,1 \pm 44,4$ meses. La incidencia por paciente fue del 0,3%. En ningún paciente se registró más de un incidente.

El 79% de los incidentes registrados fueron considerados prevenibles (Figura 1). Estos incidentes comprendieron los EM (218; 82,6%) con daño (EAM prevenibles) y sin daño, así como las intoxicaciones accidentales (46; 17,4%). Por otra parte, del total de incidentes detectados, 158 (47,3%) causaron daño a los pacientes, los cuales incluyeron 144 EAM y 14 intoxicaciones accidentales. El 55,7% de estos incidentes con daño se consideraron prevenibles.

En cuanto a su gravedad, 122 (36,5%) incidentes se asignaron a la categoría C (el incidente alcanzó al paciente pero no le causó daños); 54 (16,2%) a la categoría D (no causó daños pero precisó monitorización), de los que el 48,2% (26/54) requirió la observación durante 24-48 horas en las camas de urgencias para comprobar que no existía daño; 146 (43,7%) se asignaron a la categoría E (el incidente contribuyó o causó daño temporal al paciente) y 12 (3,6%) fueron de categoría F, precisando ingreso en planta de hospitalización.

Figura 1. Clasificación de los incidentes recogidos según el tipo, evitabilidad y capacidad de causar daño a los pacientes.

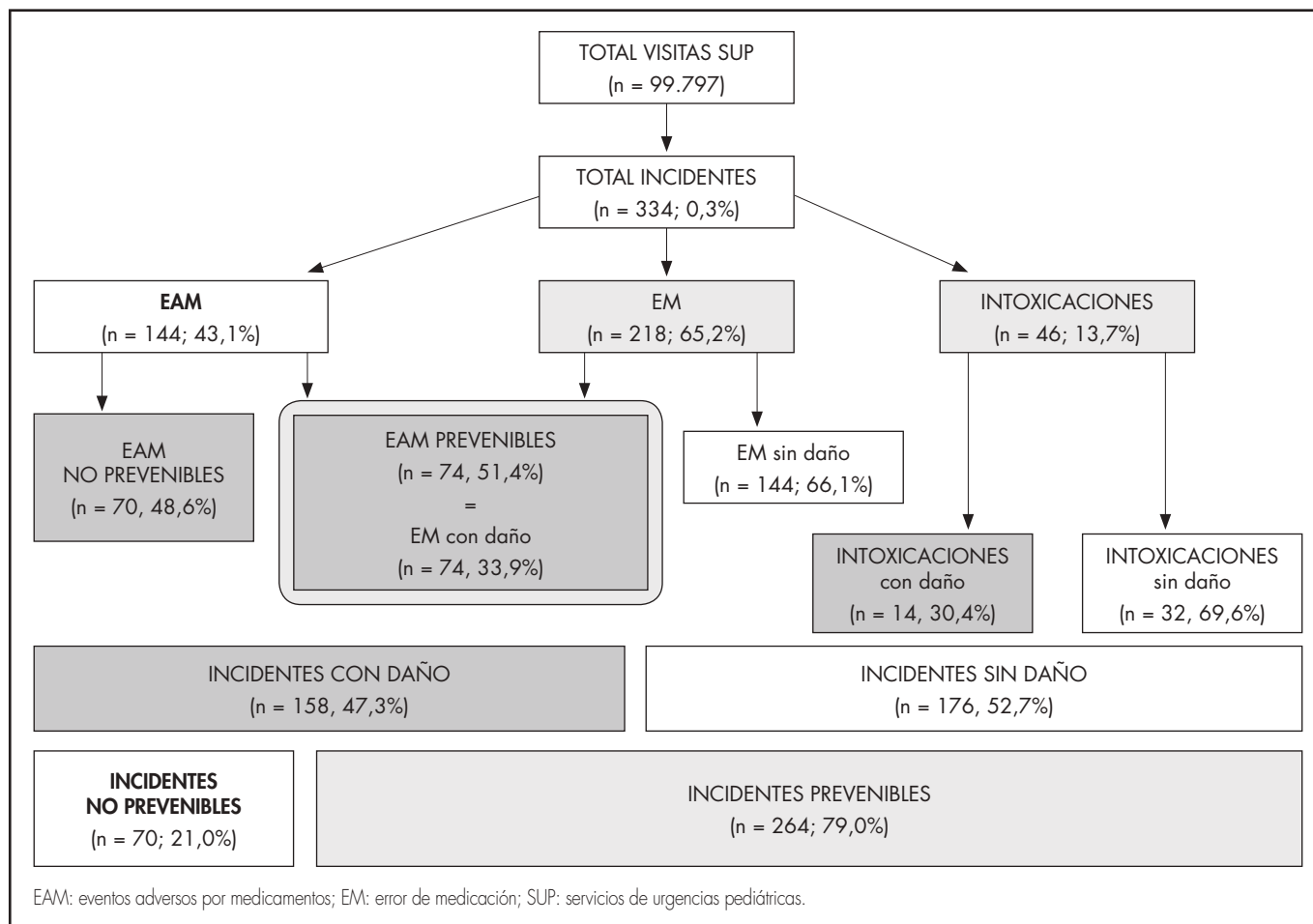


Tabla 1. Características de los pacientes que presentaron incidentes por medicamentos, evitabilidad y tipos de incidentes por grupos de edad

	Total pacientes con incidentes N = 334 (%)	Total pacientes con incidentes (ingreso hospitalario u observación) N = 61 (%)	Preventabilidad		Tipos de incidentes		
			PREVENIBLES n = 264 (% sobre el total de prevenibles)	NO PREVENIBLES n = 70 (% sobre el total de no prevenibles)	EAM n = 144 (% sobre el total de EAM)	EM n = 218 (% sobre el total de EM)	Intoxicaciones accidentales n = 46 (% sobre el total de intoxicaciones)
Edad							
Media ± SD (meses)	47,1 ± 44,4	57,5 ± 48,8	44,0 ± 40,3	58,2 ± 57,1	42,1 ± 38,4	45,6 ± 42,5	36,0 ± 24,5
Mediana (meses) (RIQ)	24 (51)	42 (75)	24 (39)	24 (92)	24 (42)	24 (53)	24 (20)
Distribución por grupo de edad							
Neonatos (0-28 días)	5 (1,5)	-	3 (1,1)	2 (2,9)	2 (1,4)	3 (1,4)	-
Lactantes (1-12 meses)	56 (16,8)	7 (11,5)	43 (16,3)	13 (18,6)	26 (18,0)	42 (19,3)	1 (2,2)
Preescolar (1-5 años)	203 (60,8)	40 (65,6)	169 (64,0)	34 (48,6)	69 (47,9)	126 (57,8)	43 (93,5)
Escolar (6-12 años)	58 (17,4)	11 (18,0)	44 (16,7)	14 (20,0)	37 (25,7)	42 (19,3)	2 (4,3)
Adolescentes (13-16 años)	12 (3,6)	3 (4,9)	5 (1,9)	7 (10,0)	10 (6,9)	5 (2,3)	-

EAM: evento adverso por medicamentos; EM: error de medicación; RIQ: rango intercuartílico; SD: desviación estándar.

En la tabla 1 se recogen las características de los pacientes que presentaron incidentes, así como la evitabilidad y los tipos de incidentes por grupos de edad. Los preescolares (1-5 años) fueron identificados como el grupo con mayor riesgo de sufrir incidentes por medicamentos. Este grupo de pacientes representó el 60,8% del total de pacientes con incidentes, el 65,6% de los que precisaron observación u hospitalización, y el 93,5% de los pacientes con intoxicaciones accidentales. Asimismo, los preescolares fueron el grupo

de edad con mayor porcentaje de incidentes prevenibles (169; 64%). En todos los grupos, exceptuando los adolescentes, los pacientes con incidentes prevenibles respecto a los no prevenibles supusieron más del 60%.

Un total de 351 medicamentos estuvieron implicados en los 334 incidentes detectados con el 79,2% de los mismos implicados en incidentes prevenibles (Tabla 2). Se registraron 96 medicamentos distintos en los diferentes incidentes. Prácticamente el 80% de los medicamentos relacionados

Tabla 2. Medicamentos implicados en los incidentes

Medicamentos implicados*	Nº medicamentos		PREVENIBLES		NO PREVENIBLES	
	(% sobre el total de medicamentos)		(% sobre total en cada grupo)		(% sobre total en cada grupo)	
Antiinfecciosos uso sistémico	171 (48,7)		122 (71,3)		49 (28,7)	
Antibacterianos de uso sistémico	157 (44,7)		121 (77,1)		36 (22,9)	
- Amoxicilina	93 (26,5)		68 (73,1)		25 (26,9)	
- Amoxicilina/clavulánico	36 (10,2)		28 (77,8)		8 (22,2)	
- Otros	28 (8,0)		25 (89,3)		3 (10,7)	
Vacunas	13 (3,7)		-		13 (100,0)	
Otros	1 (0,3)		1 (100,0)		-	
Sistema nervioso	66 (18,8)		55 (83,3)		11 (16,7)	
Analgésicos	37 (10,5)		37 (100,0)		-	
- Paracetamol	32 (9,1)		32 (100,0)		-	
- Otros	5 (1,4)		5 (100,0)		-	
Psicolépticos	14 (4,0)		10 (71,4)		4 (28,6)	
Psicoanalépticos	7 (2,0)		3 (42,8)		4 (57,2)	
Antiepilépticos	7 (2,0)		4 (57,2)		3 (42,8)	
Otros	1 (0,3)		1 (100,0)		-	
Sistema respiratorio	41 (11,7)		40 (97,6)		1 (2,4)	
Broncodilatadores y corticoides inhalados	17 (4,8)		16 (94,1)		1 (5,9)	
Antihistamínicos para uso sistémico	10 (2,8)		10 (100,0)		-	
Preparados para la tos y el resfriado	10 (2,8)		10 (100,0)		-	
Preparados de uso nasal	4 (1,1)		4 (100,0)		-	
Musculoquelético	23 (6,5)		22 (95,6)		1 (4,4)	
Antiinflamatorios y antirreumáticos	23 (6,5)		22 (95,6)		1 (4,4)	
- Ibuprofeno	22 (6,3)		21 (95,5)		1 (4,5)	
- Otros	1 (0,3)		1 (100,0)		-	
Preparados hormonales sistémicos	14 (4,0)		13 (92,8)		1 (7,1)	
Corticoides sistémicos	12 (3,4)		12 (100,0)		-	
Otros	2 (0,6)		1 (50,0)		1 (50,0)	
Tracto alimentario y metabolismo	14 (4,0)		14 (100,0)		-	
Antiespasmódicos y procinéticos	8 (2,3)		8 (100,0)		-	
Antiácidos	4 (1,1)		4 (100,0)		-	
Antidiarreicos	2 (0,6)		2 (100,0)		-	
Otros grupos terapéuticos	22 (6,3)		12 (54,5)		10 (45,5)	
TOTAL	351		278		73	

*En los 334 incidentes estuvieron implicados 96 medicamentos diferentes y 351 medicamentos en total.

con los incidentes pertenecieron a tres grupos terapéuticos: antiinfecciosos de uso sistémico, sistema nervioso y sistema respiratorio.

Los antiinfecciosos constituyeron el grupo mayoritario (48,7%) y un 71,3% de ellos fueron incidentes prevenibles. La amoxicilina fue el fármaco registrado en más ocasiones, estando asociado al 26,5% de los incidentes.

El sistema nervioso fue el siguiente grupo en orden de frecuencia (18,8%) y un 60% de los incidentes motivados por fármacos de este grupo fueron intoxicaciones accidentales. De este grupo, fueron los analgésicos los medicamentos implicados con mayor frecuencia, siendo el paracetamol el medicamento causante que se registró en el 86,5% de los casos (32/37), ocasionando el 26% del total de las intoxicaciones. Por último, el sistema respiratorio supuso el 11,7% de los casos, los cuales presentaron un elevado grado de preventabilidad (97,6%). El resto de grupos terapéuticos estuvieron asociados a una proporción menor de incidentes. Cabe destacar entre los antiinflamatorios el ibuprofeno, implicado en 22 casos, y entre los antiespasmódicos y procinéticos 3 casos de intoxicaciones accidentales asociadas a la ingestión de un medicamento homeopático que contenía *Belladonna*.

Discusión

En este estudio se ha determinado la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en los niños que acuden a los SUP, ya que no se disponía de estudios multicéntricos de este tipo en la población pediátrica española que proporcionaran esta información. Nuestros resultados mostraron que un 0,3% de los niños atendidos en los SUP presentaban incidentes por medicamentos, un valor inferior al determinado tanto en pacientes adultos^{14,15} como en la mayoría de los estudios publicados en pacientes pediátricos en este ámbito, que oscilan entre 0,2% y 8%¹⁶⁻²². Sin embargo, es de destacar que prácticamente la mitad de estos incidentes produjeron daño a los pacientes (47,3%) y que el porcentaje de pacientes con incidentes que contribuyeron o causaron el ingreso hospitalario o la observación en las camas de urgencias fuese del 18,3%. Aunque es difícil efectuar comparaciones con otros estudios, debido principalmente a que difieren en la metodología utilizada para la detección de los incidentes y en el tipo de incidentes por medicamentos recogidos, los porcentajes de morbilidad resultaron ser superiores a los descritos en los estudios retrospectivos publicados^{16,19,21}, aunque son más próximos a los recogidos por Zed *et al.*²⁰, cuyo trabajo es prospectivo, como el nuestro.

Del total de incidentes por medicamentos registrados, un 79% fueron considerados prevenibles, porcentaje superior a los publicados en otros estudios realizados en este ámbito, lo que puede atribuirse a que dichos trabajos sólo detectaron EAM, en lugar de recoger también EM sin daño e intoxicaciones accidentales, incidentes que son prevenibles por definición. Así, los estudios retrospectivos sobre EAM de Sikdar *et al.*¹⁹ y Lombardi *et al.*²² citan valores en torno al 20%, mientras que Cohen *et al.*¹⁶ y Zed *et al.*²⁰ en estudios de tipo prospectivo encuentran un 45% y un 65% de EAM prevenibles, respectivamente, valores más próximos a los nuestros, probablemente porque el carácter prospectivo de su diseño permite analizar la evitabilidad de los incidentes. Por otra parte, es preciso señalar que en nuestro trabajo el porcentaje de incidentes con daño que se consideraron prevenibles fue del 55,7%. Estos datos de evitabilidad apoyan, sin duda, las estrategias emprendidas por la OMS en el tercer reto mundial de seguridad del paciente "*Medicación sin daño*", que considera la población pediátrica como una de las áreas prioritarias de actuación y marca como objetivo la reducción de un 50% de los EAM prevenibles en los próximos 5 años⁴.

El grupo de edad en el que se detectó un mayor número de incidentes fue el de los preescolares, con un porcentaje del 60,8%, equiparable al publicado en un estudio epidemiológico que también incluyó las ingestiones accidentales, en el que de un total 8.585 visitas pediátricas por incidentes por medicamentos, el 60% correspondieron a niños menores de 5 años²³. También fueron los niños preescolares los pacientes con mayor incidencia de EAM (47,9%), dato refrendado por la bibliografía, ya que generalmente son los niños de hasta 4 años el grupo de edad que más frecuencia los SUP por EAM^{16,18,21}. En concreto, Cohen *et al.*¹⁶ documentan que la incidencia de EAM es 4 veces mayor en los niños menores de 5 años, siendo hasta 10 veces superior si se consideran los EAM por sobredosificación motivados por almacenamiento inadecuado de los medicamentos o errores de los padres y/o cuidadores.

Los incidentes registrados estuvieron causados por un número reducido de medicamentos, siendo el grupo de los antiinfecciosos de uso sistémico el mayoritario (48,7%), principalmente los antibióticos betalactámicos. Si se consideran únicamente los EAM prevenibles, los antiinfecciosos estuvieron implicados en un porcentaje aún mayor de los incidentes (63,5%), cifras similares a las publicadas en otros países de nuestro entorno^{21,22}. Por tanto, debemos considerar este grupo de medicamentos como prioritario para el establecimiento de medidas preventivas específicas, centradas en la disponibilidad y accesibilidad a través de los sistemas de prescripción electrónica de las guías de práctica clínica pediátricas actualizadas y a una estrecha colaboración entre los profesionales de atención primaria y especializada.

Los fármacos del sistema nervioso se asociaron en su mayoría a incidentes prevenibles (83,3%), destacando los analgésicos con un 10,5% del total de incidentes, valores comparables con la bibliografía revisada^{20,22}. Los fármacos del sistema respiratorio destacaron por su evitabilidad (97,6%), aunque este grupo supuso sólo el 6,7% del total de los EM con daño, porcentaje equiparable al de otros autores^{18,21}. Los preparados para la tos y el resfriado merecen mención especial por su frecuente utilización en pediatría para paliar la sintomatología de las infecciones respiratorias. Sería fundamental educar a las familias sobre la escasa evidencia clínica de estos tratamientos, así como alertarles del posible riesgo de interacciones con otros medicamentos o incluso con determinados alimentos²⁴.

La incidencia de intoxicaciones accidentales (0,05%) fue inferior a la referenciada previamente en España, donde se ha estimado una incidencia del 0,3%²⁵. Un 4,3% cursó con daño, requiriendo ingreso hospitalario, y en su mayoría ocurrieron en preescolares, siendo el paracetamol el medicamento principalmente implicado (26%). Mintegui *et al.* publicaron hace más de una década que, en nuestro país, las consultas más frecuentes a los SUP estaban relacionadas con las ingestas accidentales en niños menores de 5-6 años y que el paracetamol había causado cerca del 20% de las intoxicaciones no intencionadas en este grupo de pacientes²⁶. Otra publicación más reciente del mismo grupo de trabajo estimaba como intoxicaciones más frecuentes aquellas relacionadas con psicofármacos, invitando a reflexionar acerca de la accesibilidad de los niños a los medicamentos que usan los adultos²⁷. Nuestros resultados indican que las intoxicaciones continúan siendo un problema importante en la seguridad en el uso de los medicamentos en los niños menores de 5 años. A pesar de las mejoras introducidas por la industria farmacéutica en el acondicionamiento de los medicamentos, son necesarias campañas educativas para fomentar la seguridad en el almacenamiento de los medicamentos en los domicilios que enfatizan la importancia de mantener los medicamentos en lugares seguros, fuera del alcance de los niños. A nivel internacional, ya existen publicaciones al respecto²⁸ y cabe destacar el programa educativo "*Up and Away and Out of Sight*", dirigido por los *Centers for Disease Control and Prevention* junto a otras organizaciones de los Estados Unidos, que es un claro ejemplo de estrategia proactiva de educación sobre seguridad de medicamentos en los domicilios dirigida a los padres y otros cuidadores²⁹.

El estudio presenta como principal limitación las pérdidas de casos derivadas del ámbito asistencial seleccionado, caracterizado por la carga asistencial continua, el gran recambio de personal facultativo y la imposibilidad de disponer de un farmacéutico de presencia física las 24 horas. También es preciso mencionar que, al igual que ocurre en la mayoría de este tipo de estudios, la utilización de una metodología definida disminuye, aunque no elimina, la subjetividad inherente al análisis de los incidentes, sobre todo, cuando se valora la evitabilidad de los mismos.

En resumen, el trabajo de investigación realizado muestra que la incidencia de incidentes por medicamentos en la población pediátrica que acude a los SUP es menor que la referida en pacientes adultos, pero que una importante proporción de ellos produce daño a los pacientes y que la gran mayoría de estos incidentes se pueden evitar. Esta información confirma la urgente necesidad de implementar en nuestro país estrategias específicas para prevenir los incidentes por medicamentos en los pacientes pediátricos, siguiendo las recomendaciones de la OMS.

Financiación

Este trabajo se ha llevado a cabo con la ayuda de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a través de las Becas para los Grupos de trabajo ofertadas en la convocatoria de 2015-2016.

Agradecimientos

Alcaraz Melgarejo MD, Garrido Sánchez MJ, Gutiérrez Sánchez E, Martínez García C, Rodríguez García J y Sánchez Castro M (Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia).

Alonso Martínez C, Cabañas Poy MJ, Cañete Ramírez C, Clemente Bautista S, Fernández Polo A, González Peris S, Jiménez Lozano I, Rodrigo García R y Sancosmed Ron M (Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona).

Álvarez del Vayo Benito C, Fernández Elías M, Martínez Carapeto I, Moleón Ruiz M, Molero del Río MJ, Molina Mata M, Montecatine Alonso E, Núñez Pérez de Zafra M, Poyatos Ruiz LL, Quevedo García M, Rodríguez Lima MM, Rodríguez Martínez A, Romero Reina R, Sánchez Álvarez MJ, Sánchez Ganformina I, Sánchez Tatay V, Santos Rubio MD, Valero Flores NM y Villanueva Bueno C (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla).

Dolz Bui E, Fernández Ureña S, Hernández Gago Y y Otero Villalustre C (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil de Gran Canaria).

García Cerezuela MD, Gumiel Baena I, Martos Sánchez I, Pérez García MJ, Repilado Álvarez A y Sanz Rodríguez S (Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda de Madrid).

García García P, Gómez de Quero Masía P y Sánchez Moreno S (Hospital Universitario de Salamanca).

González Rodríguez I, Martín Prado S y Molina Cabañero JC (Hospital Infantil Universitario Niño Jesús de Madrid).

Lorente Romero J, Manrique Rodríguez S, Marañón Pardillo R, Míguez Navarro C, Mora Capín A, Rivas García A y Vázquez López P (Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

El estudio ha permitido conocer la incidencia, gravedad, evitabilidad y los grupos de edad afectados por los incidentes por medicamentos detectados en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricos de los hospitales, aspectos poco conocidos en nuestro país. También se han identificado determinados grupos terapéuticos que parecen presentar un mayor riesgo para la aparición de incidentes.

Esta información permitirá planificar las áreas en las que se deberían priorizar las actuaciones de mejora.

Bibliografía

- Cañete Ramírez C, Cabañas Poy M. Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales. En: Valverde Molina E, coordinador. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Madrid: Elsevier-Doyma. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2011. p. 1-14.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-20. DOI: 10.1001/jama.285.16.2114
- The Joint Commission. Preventing pediatric medication errors. Sentinel Event Alert n° 39 [Internet]. USA; 2008 [consultado 6/10/2020]. Disponible en: https://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_39.PDF
- World Health Organization. Patient safety challenge: medication without harm [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [consultado 6/10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(4):306-14. DOI: 10.1136/qhc.13.4.306
- Zed PJ, Haughn C, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr*. 2013;163(2):477-83. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.042
- Leape L, Kabacene A, Berwick D. Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998.
- Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205. DOI: 10.1007/BF02600255
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16. DOI: 10.1001/jama.289.9.1107
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Taxonomy of medication errors [Internet]; 1998 [consultado 6/10/2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/search/site/taxonomy>
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm [Internet]; 2001 [consultado 06/10/2020]. Disponible en: <https://www.nccmerp.org/typer-medication-errors/>
- Otero M, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
- Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del sistema español de farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):461-4. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.06.012
- Otero-López MJ, Bajo Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199:796-805.
- Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad. *Farm Hosp*. 2018;42(6):228-33. DOI: 10.7399/fh.10996
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152(3):416-21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.07.041
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics*. 2009;124(4):e744-50. DOI: 10.1542/peds.2008-3505
- Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med*. 2009;37(3):181-7. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.05.018
- Sikdar KC, Alaghebandan R, Macdonald D, Barrett B, Collins KD, Gadag V. Adverse drug events among children presenting to a hospital emergency department in Newfoundland and Labrador, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(2):132-40. DOI: 10.1002/pds.1900
- Zed PJ, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, Curran JA, et al. Medication-related emergency department visits in pediatrics: a prospective observational study. *Pediatrics*. 2015;135(3):435-43. DOI: 10.1542/peds.2014-1827
- Rosafio C, Paioli S, Del Giovane C, Cenciarelli V, Viani N, Bertolani P, et al. Medication-related visits in a pediatric emergency department: an 8-years retrospective analysis. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):55. DOI: 10.1186/s13052-017-0375-7
- Lombardi N, Crescioli G, Bettiol A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):16. DOI: 10.1186/s40360-018-0207-4
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25. DOI: 10.1001/jama.2016.16201
- Promoting safety of medicines for children. WHO global patient challenge [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007 [consultado 06/10/2020]. Disponible en: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf
- Azkunaga B, Mintegi S, Salmón N, Acedo Y, Del Arco I, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora, prevención y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(6):355-60. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.09.016
- Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:334-8. DOI: 10.1097/01.pec.0000215651.50008.1b
- Zubiarr O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la SEUP. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(4):244-7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.12.017
- Budnitz D, Malani PN. Keeping Medicine Away From Children. *JAMA*. 2020;324(6):614. DOI:10.1001/jama.2020.7206
- Centers for Disease Control and Prevention. Put your medicines up and away and out of sight [Internet]; 2015 [consultado 6/10/2020]. Disponible en: <https://www.upandaway.org>



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Multicentric study on the incidence and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments

Estudio multicéntrico de la incidencia y evitabilidad de los incidentes por medicamentos en pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas

Beatriz Garrido-Corro¹, Cecilia M. Fernández-Llamazares²,
Belén Rodríguez-Marrodán³, Maite Pozas⁴, Carmen Solano-Navarro⁵,
María José Otero⁶

¹Pharmacy Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España. ²Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. ³Pharmacy Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España. ⁴Pharmacy Department, Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid. España. ⁵Pharmacy Department, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España. ⁶Pharmacy Department, ISMP-España. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL, Salamanca. España.

Author of correspondence

Cecilia M. Fernández-Llamazares
Servicio de Farmacia
H.G.U. Gregorio Marañón
C/ Dr. Esquerdo 46
28007 Madrid, Spain.

Email:

Cecilia.martinez@salud.madrid.org

Received 29 October 2020;
Accepted 22 December 2020.
DOI: 10.7399/fh.11583

How to cite this paper

Garrido-Corro B, Fernández-Llamazares CM, Rodríguez-Marrodán B, Pozas M, Solano-Navarro C, Otero MJ. Multicentric study on the incidence and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments. Farm Hosp. 2021;45(3):115-20.

Abstract

Objective: To determine the incidence, severity, and preventability of medication-related incidents in patients visiting pediatric emergency departments, and to identify the highest-risk age groups and the drugs most frequently involved.

Method: This is a multicenter prospective observational study carried out between March and June 2017 in patients between 0 and 16 years of age who visited the pediatric emergency department of eight Spanish public hospitals. We recorded and assessed three different types of incidents: adverse drug events, medication errors, and accidental self-poisoning. Incidents were characterized according to severity, preventability, age groups affected, and drugs involved.

Results: During the study period, a total of 99,797 visits were recorded to the pediatric emergency departments following 334 drug-related incidents in as many patients, of whom 52.4% were male, with a mean age of 47.1 ± 44.4 months. The incidence of patients with drug-related incidents

Resumen

Objetivo: Determinar la incidencia, gravedad y evitabilidad de los incidentes por medicamentos detectados en los pacientes que acuden a los servicios de urgencias pediátricas, e identificar los grupos de edad de mayor riesgo y los medicamentos implicados.

Método: Estudio multicéntrico observacional prospectivo, realizado entre marzo y junio de 2017, en pacientes entre 0 y 16 años que acudieron a los servicios de urgencias pediátricas de ocho hospitales públicos españoles. Se recogieron tres tipos de incidentes: eventos adversos por medicamentos, errores de medicación e intoxicaciones accidentales. Los incidentes se caracterizaron atendiendo a su gravedad, evitabilidad, grupos de edad afectados y medicamentos implicados.

Resultados: Durante el periodo de estudio se registraron 99.797 visitas a los servicios de urgencias pediátricas y se recogieron 334 incidentes por medicamentos en 334 pacientes, de los cuales el 52,4% fueron varones, con una media de edad de 47,1 ± 44,4 meses. La incidencia de pacientes

KEYWORDS

Children; Drug-related side effects and adverse reactions/epidemiology; Medication errors/statistic and numerical data; Emergency services.

PALABRAS CLAVE

Niños; Efectos adversos asociados a medicamentos y reacciones adversas/epidemiología; Errores de medicación/estadística; Servicios de Urgencias.



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.

was 0.3%. Of the total incidents, 264 (79%) were considered preventable and 158 (47.3%) had caused harm to patients. Incidents detected included 144 (43.1%) adverse drug events, 218 (65.2%) medication errors (74 of them leading to harm; these are also included as preventable drug-related adverse events), and 46 (13.7%) cases of accidental self-poisoning. Preschoolers (1-5 years of age) represented 60.8% of incidents and were the age group with the highest percentage of preventable incidents (64%). A total of 351 drugs were involved in the 334 incidents detected, most of which fell into one of three therapeutic groups: anti-infectives for systemic use (171; 48.7%), nervous system (66; 18.8%) and respiratory system (41; 11.7%).

Conclusions: The incidence of drug-related incidents in pediatric patients presenting to emergency departments was lower than that reported for adult patients, although almost half of the incidents identified were associated with harm. Preschool patients (1-5 years of age) were identified as the age group at the highest risk. The recorded incidents were caused by a small number of drugs. A high percentage of incidents were preventable, which confirms the urgent need to implement medication incident prevention strategies for this population.

Introduction

Pediatric patients are one of the population groups at greatest risk of suffering medication-related incidents, as there are multiple factors that can lead to the occurrence of such incidents in these patients¹. Medication errors in children are more common than in adults and the risks that these errors may result in adverse events is up to three times higher². Also, their clinical and social impact is more significant than in adults because children are usually less able to physiologically tolerate a medication error³. For that reason, the third Global Patient Safety Challenge of the World Health Organization ("Medication without Harm") considers it a priority to take steps to reduce medication errors in this population segment⁴.

Several studies have been conducted on the incidence and characteristics of adverse drug events in the pediatric population, as well as on their clinical impact. However, the incidence and/or prevalence data reported in the literature vary significantly depending on the clinical setting considered, the methodology employed, and the type of incident analyzed. Moreover, only a small proportion specify the methodology used to characterize the incidents⁵.

In the specific case of emergency setting, most studies in the literature have focused on adult patients. This means that the incidence and the specific nature of the adverse events that motivate visits to pediatric emergency departments (EDs) are currently poorly understood. A systematic review carried out in 2013, which included 11 studies on pediatric patients conducted between 1996 and 2010, estimated an incidence of adverse events leading to visits to EDs or hospital admissions between 0.5% and 3.3% and 0.16% and 4.3%, respectively. Of these, from 20.3% to up to 66.7% were considered preventable⁶.

No study has to date been published in Spain that estimates the magnitude and analyzes the characteristics of medication-related incidents suffered by patients visiting pediatric EDs in our country. For this reason, taking into account the importance of improving the clinical safety of such a vulnerable patient population as children, it was considered important to carry out a study aimed at detecting and evaluating the medication-related incidents suffered by pediatric patients visiting Spanish pediatric EDs with a view to determining their incidence and severity, and identifying the most affected age groups as well as the medications involved.

Methods

A 4-month multicenter prospective observational study was undertaken from March 1 2017 to June 30 of 2017 at the pediatric ED of eight Spanish public hospitals, seven of which were general hospitals with over 500 beds that included obstetrics, and the eighth was a children's-only hospital. The number of emergencies registered at these hospitals in 2017 ranged between 28,826 and 60,174.

The study included incidents experienced by patients under the age of 16 presenting to the ED of any of the hospitals included, regardless of

con incidentes fue del 0,3%. Del total de incidentes, 264 (79%) fueron considerados prevenibles y 158 (47,3%) produjeron daño a los pacientes. Los incidentes detectados fueron 144 (43,1%) eventos adversos por medicamentos, 218 (65,2%) errores de medicación (74 de ellos errores con daño, que se incluyen asimismo como eventos adversos prevenibles) y 46 (13,7%) intoxicaciones accidentales. Los preescolares (edad: 1-5 años) presentaron el 60,8% de los incidentes, siendo también el grupo de edad con un mayor porcentaje de incidentes prevenibles (64%). Un total de 351 medicamentos estuvieron implicados en los incidentes y pertenecieron mayoritariamente a tres grupos terapéuticos: antiinfecciosos de uso sistémico (171; 48,7%), sistema nervioso (66; 18,8%) y sistema respiratorio (41; 11,7%).

Conclusiones: La incidencia de incidentes por medicamentos en los pacientes pediátricos que acudieron a servicios de urgencias fue inferior a la referida en pacientes adultos, si bien prácticamente la mitad de los incidentes detectados causaron daños a los pacientes. Los niños preescolares (1-5 años) fueron identificados como el grupo de edad con mayor riesgo. Los incidentes registrados estuvieron causados por un número reducido de medicamentos. Un elevado porcentaje de los incidentes fueron prevenibles, lo que confirma la imperiosa necesidad de implementar medidas de prevención de incidentes en esta población.

whether the incident was the reason why they visited the ED, or not. Incidents were classified into three groups:

- Adverse drug events (ADEs), defined as any serious or mild harm associated to the clinical use (or lack thereof) of a drug⁷, or any kind of harm resulting from the clinical use of a drug⁸. According to the methodology used in studies of this kind⁹. ADEs were classified into two groups according to their preventability: preventable adverse events (caused by medication errors) and non-preventable adverse events (occurring in spite of an appropriate use of a drug).
- Medication errors (MEs), defined as any preventable incident that may cause harm to a patient or lead to an inappropriate use of medications when these are under the control of healthcare professionals, patients or consumers¹⁰.
- Accidental self-poisoning, defined for the purposes of the study as preventable incidents arising from a fortuitous self-administration of an incorrect medication (or an incorrect dose) by the patient as a result of lack of supervision by their parents, family members or caregivers.

Deliberate self-poisoning incidents were excluded from the analysis.

The following variables were analyzed for each incident: 1) variables related to the patients' demographic characteristics: sex, date of birth, age group (5 groups were defined: neonates —from birth to 28 days—, infants —from 1 to 12 months—, preschoolers —from 1 to 5 years—, schoolers —between 6 and 12 years— and adolescents —from 13 to 16 years), allergies and reason for consultation; 2) variables related to patients' pharmacological treatment on presentation to the ED: brand name, active pharmaceutical substances, dose and dosage form, route of administration, duration of treatment and indication. Therapeutic groups and subgroups were assigned according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System. The percentage of events that resulted in admissions to observation and to inpatient care was recorded.

All of these variables were included in a checklist that was distributed among the staff of the different pediatric EDs, who were in charge of detecting incidents (voluntary reporting system). They were also provided with a decision-making algorithm to help them identify patients eligible for the study, and a series of instructions on how to obtain the most relevant information about an event during the interview with the patients' parents or caregivers. The emergency medical staff were required to gather a minimum amount of data to make the subsequent analysis possible. They also had to differentiate between preventable and non-preventable incidents and report whether the latter had caused the patient any harm.

The principal investigator of each hospital visited the ED five days a week (from Monday to Friday) to collect the checklists containing the basic information on patients suspected of having suffered an incident. They were also in charge of collecting all the additional information required to properly characterize the incidents. To do that, they reviewed the ED's admission reports, the current and previous months' laboratory reports, and the

medical prescriptions issued on discharge from hospital and from primary care. Data on patients presenting to the ED at weekends or on public holidays were gathered on the following working day.

The pediatrician in charge in every hospital together with the hospital's pharmacist classified incidents according to type, severity, and preventability. Severity was determined using the classification of the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention¹¹. Preventability was evaluated by means of an adapted version of Schumock & Thornton's preventability assessment scale, published by Otero *et al.*¹². In cases where an ADE was suspected, the potential cause-effect relationship with the suspected medication(s) was evaluated using the Karch-Lasagna modified algorithm¹³. Each investigator introduced the information collected into a web-based medication-related incident registration platform specifically developed for the study on the Spanish Institute for Safe Medication Practices (ISMP-Spain)'s platform. To ensure patient confidentiality, data were deidentified assigning each patient a sequential numerical code preceded by the hospital's initials. The principal investigator reviewed and validated the data introduced by other investigators to ensure homogeneity of the sample.

Before commencing work on the study, approval was obtained from the ethical committees of the different hospitals as well as from the corresponding agencies of the autonomous regions involved.

A descriptive statistical analysis was carried out of the characteristics of the subjects with respect to the explanatory variables considered in the study. The analyses included frequency distributions for qualitative variables and a calculation of means and 95% confidence intervals for quantitative variables. The statistical analysis was carried out using the SPSS® 2.0 software package. Statistical significance was assumed if $p = 0.05$.

Results

A total of 99,797 visits to the different pediatric EDs were recorded during the study period. Medication-related incidents were identified in 334 patients, of whom 52.4% were male, with a mean age of 47.1 ± 44.4 months. Incidence per patient was 0.3%. No patient experienced more than one incident.

Seventy-nine percent of the incidents recorded were considered preventable (Figure 1). These incidents comprised MEs (218; 82.6%) with harm (preventable ADEs) and without harm, as well as accidental self-poisoning (46; 17.4%). Of all the incidents detected, 158 (47.3%) were harmful to patients. These included 144 ADEs and 14 cases of accidental self-poisoning. A total of 55.7% of these harmful incidents were considered preventable.

As far as severity was concerned, 122 (36.5%) incidents were ascribed to group C (the incident reached the patient but did not cause patient harm); 54 (16.2%) to group D (no harm was caused but the patient was admitted for observation), of which 48.2% (26/54) required observation for 24-48 hours in the ED to ensure that no damage was present; 146 (43.7%) were classified as group E (the incident resulted in temporary harm); and 12 (3.6%) were considered to fall under group F (patients required hospital admission).

Table 1 shows the characteristics of patients who experienced medication-related incidents, as well as the types of incidents experienced per age group, and their preventability. Preschoolers (1-5 years) were identified as the group at the highest risk of suffering medication-related incidents. This group of patients accounted for 60.8% of all patients who experienced incidents, 65.6% of those requiring observation or hospital admission, and

Figure 1. Classification of incidents according to type, preventability and potential harm to patients.

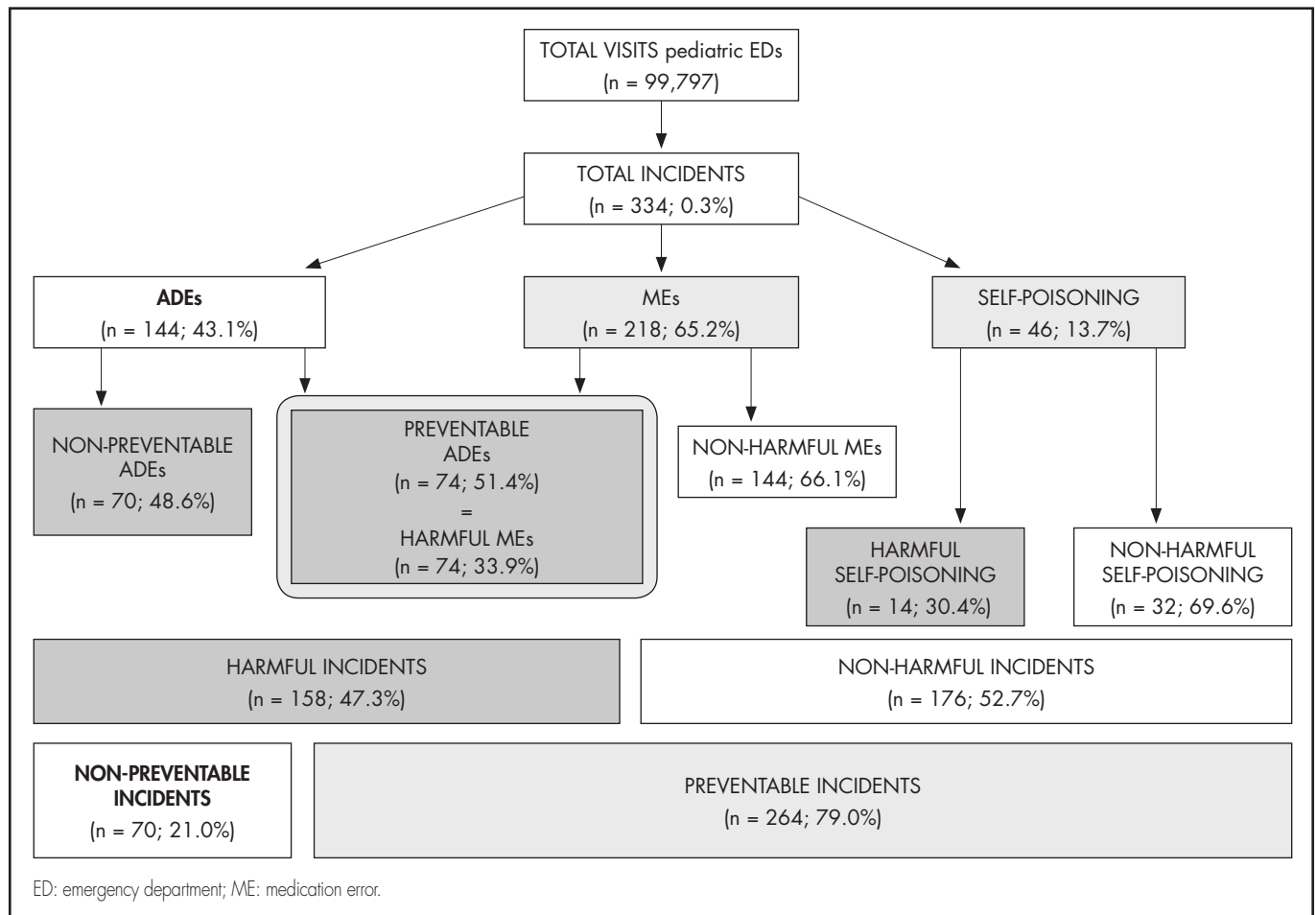


Table 1. Characteristics of patients who experienced medication-related incidents, types of incidents experienced per age groups, and their preventability

	Total patients with incidents N = 334 (%)	Patients with incidents who required hospital admission or observation N = 61 (%)	Preventability		Types of incidents		
			PREVENTABLE n = 264 (% of total preventable incidents)	NON- PREVENTABLE n = 70 (% of total non-preventable incidents)	ADE n = 144 (% of total ADEs)	ME n = 218 (% of total MEs)	Accidental self-poisoning n = 46 (% of all instances of poisoning)
Age							
Mean ± SD (months)	47.1 ± 44.4	57.5 ± 48.8	44.0 ± 40.3	58.2 ± 57.1	42.1 ± 38.4	45.6 ± 42.5	36,0 ± 24,5
Median (months) (IQR)	24 (51)	42 (75)	24 (39)	24 (92)	24 (42)	24 (53)	24 (20)
Distribution into age groups							
Neonates (0-28 days)	5 (1.5)	-	3 (1.1)	2 (2,9)	2 (1.4)	3 (1.4)	-
Infants (1-12 months)	56 (16.8)	7 (11.5)	43 (16.3)	13 (18.6)	26 (18.0)	42 (19.3)	1 (2.2)
Preschoolers (1-5 years)	203 (60.8)	40 (65.6)	169 (64.0)	34 (48.6)	69 (47.9)	126 (57.8)	43 (93.5)
Schoolers (6-12 years)	58 (17.4)	11 (18.0)	44 (16.7)	14 (20.0)	37 (25.7)	42 (19.3)	2 (4.3)
Adolescents (13-16 years)	12 (3.6)	3 (4.9)	5 (1.9)	7 (10.0)	10 (6.9)	5 (2.3)	-

ADE: adverse drug event; IQR: interquartile range; ME: medication error; SD: standard deviation.

93.5% of those suffering accidental self-poisoning. Preschoolers were also the age group with the highest rate of preventable incidents (169; 64%). Preventable incidents accounted for at least 60% of all incidents across all groups, except that of adolescents.

A total of 351 medications were involved in the 334 incidents analyzed, with 79.2% being associated with preventable incidents (Table 2).

Ninety-six different drugs were involved in the different incidents. Nearly 80% of the drugs associated with the incidents belonged to three therapeutic groups: systemic anti-infectives, neurological drugs, and respiratory agents.

Anti-infectives were the group most frequently involved in the incidents recorded (48.7%), 71.3% of which would have been preventable. Amoxi-

Table 2. Drugs involved in the incidents analyzed

Drugs involved*	Nr of drugs (% of total drugs)	PREVENTABLE (% of total in each group)	NON PREVENTABLE (% of total in each group)
Systemic anti-infectives	171 (48.7)	122 (71.3)	49 (28.7)
Systemic anti-bacterials	157 (44.7)	121 (77.1)	36 (22.9)
- Amoxicillin	93 (26.5)	68 (73.1)	25 (26.9)
- Amoxicillin/clavulanic acid	36 (10.2)	28 (77.8)	8 (22.2)
- Others	28 (8.0)	25 (89.3)	3 (10.7)
Vaccines	13 (3.7)	-	13 (100.0)
Others	1 (0.3)	1 (100.0)	-
Nervous system	66 (18.8)	55 (83.3)	11 (16.7)
Analgesics	37 (10.5)	37 (100.0)	-
- Paracetamol	32 (9.1)	32 (100.0)	-
- Others	5 (1.4)	5 (100.0)	-
Psycholeptics	14 (4.0)	10 (71.4)	4 (28.6)
Psychoanaleptics	7 (2.0)	3 (42.8)	4 (57.2)
Antiepileptics	7 (2.0)	4 (57.2)	3 (42.8)
Others	1 (0.3)	1 (100.0)	-
Respiratory system	41 (11.7)	40 (97.6)	1 (2.4)
Bronchodilators and inhaled corticosteroids	17 (4.8)	16 (94.1)	1 (5.9)
Systemic antihistamines	10 (2.8)	10 (100.0)	-
Cold and cough medicines	10 (2.8)	10 (100.0)	-
Nasal preparations	4 (1.1)	4 (100.0)	-
Musculoskeletal system	23 (6.5)	22 (95.6)	1 (4.4)
Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs	23 (6.5)	22 (95.6)	1 (4.4)
- Ibuprofen	22 (6.3)	21 (95.5)	1 (4.5)
- Others	1 (0.3)	1 (100.0)	-
Systemic hormonal preparations	14 (4.0)	13 (92.8)	1 (7.1)
Systemic corticosteroids	12 (3.4)	12 (100.0)	-
Others	2 (0.6)	1 (50.0)	1 (50.0)
GI tract and metabolism	14 (4.0)	14 (100.0)	-
Antispasmodics and prokinetics	8 (2.3)	8 (100.0)	-
Antiacids	4 (1.1)	4 (100.0)	-
Antidiarrheals	2 (0.6)	2 (100.0)	-
Other therapeutic groups	22 (6.3)	12 (54.5)	10 (45.5)
TOTAL	351	278	73

*The 334 incidents involved 96 different drugs and 351 medicines in total.

illin was the single drug associated with the largest number of incidents (26.5%).

Neurological drugs were second in terms of frequency (18.8%), 60% of incidents caused by these medicines resulting from accidental self-poisoning. In this group, analgesics were the most frequently involving drugs, with paracetamol as the one responsible for most incidents (86.5%; 32/37), provoking 26% of all self-poisoning incidents. Lastly, respiratory agents accounted for 11.7% of cases, an overwhelming majority of which could have been prevented (97.6%). The remaining therapeutic groups were associated to a lower proportion of incidents. It should be noted that of all anti-inflammatory agents, ibuprofen was involved in 22 cases, and among antispasmodics and prokinetics, there were 3 cases of accidental self-poisoning associated with the ingestion of a homeopathic drug containing belladonna.

Discussion

This study was intended to fill a gap in the Spanish literature with respect to the incidence and preventability of medication-related incidents in children presenting to the ED. Our results showed that 0.3% of children presenting to the different pediatric EDs analyzed experienced medication-related incidents, which is less than the figures reported for both adult patients^{4,15} and for most pediatric patients in studies carried out in the same setting, which range from 0.2% to as much as 8%^{16,22}. However, it must be noted that nearly half of the incidents reported in this study were harmful to patients (47.3%) and that the percentage of patients with incidents resulting in admission to observation in the ED or to inpatient care was 18.3%. Although it is difficult to make comparisons with other studies, mainly because of differences in the methodology employed to detect incidents and in the types of incidents included, the morbidity rates observed in this analysis were higher than those reported in the published retrospective studies^{16,19,21}. Nevertheless, our results are similar to those published by Zed *et al.*²⁰ in a prospective study like this one.

Of all medication-induced incidents included in this study, 79% were considered preventable, which is more than reported by other studies carried out in the same healthcare setting. This could be attributable to the fact that those studies only focused on ADEs while ours also included non-harmful MEs and cases of accidental self-poisoning, which are —by definition— preventable. Indeed, retrospective studies on ADEs such as those by Sikdar *et al.*¹⁹ and Lombardi *et al.*²² reported preventability values around 20%, while prospective analyses by Cohen *et al.*¹⁶ and Zed *et al.*²⁰ found 45% and 65% of preventable ADEs, respectively. The latter are in line with our findings, probably because the prospective nature of those authors' study allowed them, like it allowed us, to analyze the incidents' preventability. It is also important to mention that the percentage of harmful incidents considered preventable in our study was 55.7%. This preventability rate unquestionably warrants the WHO's third Global Patient Safety Challenge ("Medication without Harm"), which considers the pediatric population to be a priority action area and sets the goal of reducing the incidence of preventable ADEs by 50% over the next 5 years⁴.

The age group that exhibited the highest number of incidents was that of preschoolers, with 60.8%, of total, a percentage comparable to the results of an epidemiological study that also included accidental self-poisoning. In that study 60% of a total of 8,585 pediatric visits to the ED because of medication-related incidents corresponded to children below 5 years of age²³. Preschoolers were also the children with the highest percentage of ADEs (47.9%). This finding is in line with different studies in the literature according to which children aged 4 or younger are those who most frequently present to the ED following an ADEs^{16,18,21}. More specifically, Cohen *et al.*¹⁶ reported that the incidence of ADEs is four times higher in children under age 5, and up to 10 times higher if the ADEs considered include incidents caused by overdoses resulting from inappropriate storage of the medicines or errors by parents or caregivers.

The incidents recorded in our study were caused by a small number of medicines, with systemic anti-infectives, particularly β -lactam antibiotics, accounting for the majority of cases (48.7%). If only preventable ADEs are considered, anti-infectives were involved in an even higher percentage of incidents (63.5%), which is in line with the situation in other countries^{21,22}. For that reason, this drug class must be subjected to specific preventive measures, centered on their availability and accessibility, based on electro-

nic prescription systems like those advocated in the latest pediatric clinical guidelines, and on a close collaboration between primary and specialized healthcare providers.

Neurological drugs were mostly associated with preventable incidents (83.3%), particularly analgesics, which accounted for 10.5% of all incidents. These values are comparable to those reported in the literature^{20,22}. Respiratory drugs were overwhelmingly involved in preventable incidents (97.6%), although this group of medicines accounted for only 6.7% of all harmful MEs, a percentage similar to that reported by other authors^{18,21}. Cold and cough preparations deserve a special mention given their frequent use in pediatrics to treat respiratory infections. Families should be educated about the scarcity of clinical evidence for these treatments and warned about the potential risk that they could interact with other medicines or even with some kinds of food²⁴.

The incidence of accidental self-poisoning (0.05%) was lower than previously reported in Spain (0.3%)²⁵. A total of 4.3% of these incidents were harmful to the patients resulting in hospital admissions; most of them occurred in preschoolers, with paracetamol being the most commonly involved drug (26%). Over a decade ago, Mintegui *et al.* reported that ED admissions in Spain were most commonly motivated by accidental ingestions in children younger than 5-6 years and that paracetamol was responsible for nearly 20% of accidental poisoning events in those patients²⁶. A more recent publication by the same authors claims that the most frequent cases of self-poisoning are related to psychoactive drugs, prompting a reflection on children's access to adult medicines²⁷. Our results indicate that self-poisoning remains a serious problem with regard to the safe use of medicines by children under 5 years of age. Despite the improvements introduced by the pharmaceutical industry in the packaging of medicines, educational campaigns are required to ensure that medications are safely stored in people's homes away from children. Steps in this direction have already been taken at an international level²⁸, an example of which is the *Up and Away and Out of Sight* educational program put together by the Centers for Disease Control and Prevention and other organizations in the United States. This program is a clear example of a proactive initiative to educate parents and other caregivers about the importance of improving medication safety at home²⁹.

The main limitation of the present study is that many incidents were missed as a result of the high workload of EDs, the high turnover of medical staff, and the unavailability of an onsite pharmacist 24/7. It should also be mentioned that, as with the majority of these kinds of studies, the use of a well-defined methodology reduces, yet does not eliminate, the subjectivity inherent in the analysis of incidents, particularly when it comes to evaluating their preventability.

In summary, this study shows that the incidence of medication-related incidents in the pediatric population presenting to an ED is lower than that for adult patients. However, a significant part of such incidents are harmful to patients and the overwhelming majority of them can be prevented. These data reaffirm the urgent need to implement specific strategies in our country aimed at preventing medication-induced incidents in pediatric patients, following the recommendations of the WHO.

Funding

This study has been carried out with the support of a grant provided by the Spanish Society of Hospital Pharmacists for the period 2015-2016.

Acknowledgements

Alcaraz Melgarejo MD, Garrido Sánchez MJ, Gutiérrez Sánchez E, Martínez García C, Rodríguez García J and Sánchez Castro M (Virgen de la Arrixaca Clinical University Hospital, Murcia).

Alonso Martínez C, Cabañas Poy MJ, Cañete Ramírez C, Clemente Bautista S, Fernández Polo A, González Peris S, Jiménez Lozano I, Rodrigo García R and Sancosmed Ron M (Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona).

Álvarez del Vayo Benito C, Fernández Elías M, Martínez Carapeto I, Moleón Ruíz M, Molero del Río MJ, Molina Mata M, Montecatine Alonso E, Núñez Pérez de Zafra M, Poyatos Ruíz LL, Quevedo García M, Rodríguez Lima MM, Rodríguez Martínez A, Romero Reina R, Sánchez Álvarez MJ, Sánchez Ganformina I, Sánchez Tatay V, Santos Rubio MD, Valero

Flores NM and Villanueva Bueno C (Virgen del Rocío University Hospital, Seville).

Dolz Bui E, Fernández Ureña S, Hernández Gago Y and Otero Villalustre C (University Obstetrics Hospital Complex, Gran Canaria).

García Cerezuela MD, Gumiel Baena I, Martos Sánchez I, Pérez García MJ, Repilado Álvarez A and Sanz Rodríguez S (Puerta de Hierro University Hospital, Majadahonda, de Madrid).

García García P, Gómez de Quero Masía P and Sánchez Moreno S (Salamanca University Hospital, Salamanca).

González Rodríguez I, Martín Prado S and Molina Cabañero JC (Niño Jesús University Pediatric Hospital, Madrid).

Lorente Romero J, Manrique Rodríguez S, Marañón Pardillo R, Míguez Navarro C, Mora Capín A, Rivas García A and Vázquez López P (Gregorio Marañón, General University Hospital, Madrid).

Bibliography

- Cañete Ramírez C, Cabañas Poy M. Terapéutica farmacológica en pediatría: aspectos generales. In: Valverde Molina E, coordinador. Farmacia Pediátrica Hospitalaria. Madrid: Elsevier-Doyma. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2011. p. 1-14.
- Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, McKenna KJ, Clapp MD, Federico F, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA*. 2001;285(16):2114-20. DOI: 10.1001/jama.285.16.2114
- The Joint Commission. Preventing pediatric medication errors. Sentinel Event Alert n° 39 [Internet]. USA; 2008 [accessed 10/6/2020]. Available at: https://www.jointcommission.org/assets/1/18/SEA_39.PDF
- World Health Organization. Patient safety challenge: medication without harm [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2017 [accessed 10/6/2020]. Available at: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>
- Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, Hsieh TC, Bates DW. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*. 2004;13(4):306-14. DOI: 10.1136/qhc.13.4.306
- Zed PJ, Haughn C, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, et al. Medication-related emergency department visits and hospital admissions in pediatric patients: a qualitative systematic review. *J Pediatr*. 2013;163(2):477-83. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.042
- Leape L, Kabacennell A, Berwick D. Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events. Boston: Institute for Healthcare Improvement; 1998.
- Bates DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med*. 1995;10(4):199-205. DOI: 10.1007/BF02600255
- Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289(9):1107-16. DOI: 10.1001/jama.289.9.1107
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Taxonomy of medication errors [Internet]; 1998 [accessed 10/6/2020]. Available at: <https://www.nccmerp.org/search/site/taxonomy>
- National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP index for categorizing medication errors algorithm [Internet]; 2001 [accessed 10/06/2020]. Available at: <https://www.nccmerp.org/types-medication-errors/>
- Otero M, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000;24(4):258-66.
- Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del sistema español de farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016;147(10):461-4. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.06.012
- Otero-López MJ, Bajo Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clin Esp*. 1999;199:796-805.
- Calvo-Salazar RA, David M, Zapata-Mesa MI, Rodríguez-Naranjo CM, Valencia-Acosta NY. Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad. *Farm Hosp*. 2018;42(6):228-33. DOI: 10.7399/fh.10996
- Cohen AL, Budnitz DS, Weidenbach KN, Jernigan DB, Schroeder TJ, Shehab N, et al. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents. *J Pediatr*. 2008;152(3):416-21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.07.041
- Bourgeois FT, Mandl KD, Valim C, Shannon MW. Pediatric adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pediatrics*. 2009;124(4):e744-50. DOI: 10.1542/peds.2008-3505
- Schillie SF, Shehab N, Thomas KE, Budnitz DS. Medication overdoses leading to emergency department visits among children. *Am J Prev Med*. 2009;37(3):181-7. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.05.018
- Sikdar KC, Alaghebandan R, Macdonald D, Barrett B, Collins KD, Gadag V. Adverse drug events among children presenting to a hospital emergency department in Newfoundland and Labrador, Canada. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(2):132-40. DOI: 10.1002/pds.1900
- Zed PJ, Black KJ, Fitzpatrick EA, Ackroyd-Stolarz S, Murphy NG, Curran JA, et al. Medication-related emergency department visits in pediatrics: a prospective observational study. *Pediatrics*. 2015;135(3):435-43. DOI: 10.1542/peds.2014-1827
- Rosafio C, Paioli S, Del Giovane C, Cenciarelli V, Viani N, Bertolani P, et al. Medication-related visits in a pediatric emergency department: an 8-years retrospective analysis. *Ital J Pediatr*. 2017;43(1):55. DOI: 10.1186/s13052-017-0375-7
- Lombardi N, Crescioli G, Bettioli A, Marconi E, Vitiello A, Bonaiuti R, et al. Characterization of serious adverse drug reactions as cause of emergency department visit in children: a 5-years active pharmacovigilance study. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2018;19(1):16. DOI: 10.1186/s40360-018-0207-4
- Shehab N, Lovegrove MC, Geller AI, Rose KO, Weidle NJ, Budnitz DS. US Emergency department visits for outpatient adverse drug events, 2013-2014. *JAMA*. 2016;316(20):2115-25. DOI: 10.1001/jama.2016.16201
- Promoting safety of medicines for children. WHO global patient challenge [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2007 [accessed 10/06/2020]. Available at: https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf
- Azkunaga B, Mintegi S, Salmón N, Acedo Y, Del Arco L, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Intoxicaciones en menores de 7 años en España. Aspectos de mejora, prevención y tratamiento. *An Pediatr (Barc)*. 2013;78(6):355-60. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.09.016
- Mintegi S, Fernández A, Alustiza J, Canduela V, Mongil I, Caubet I, et al. Emergency visits for childhood poisoning: a 2-year prospective multicenter survey in Spain. *Pediatr Emerg Care*. 2006;22:334-8. DOI: 10.1097/01.ped.0000215651.50008.1b
- Zubair O, Salazar J, Azkunaga B, Mintegi S. Grupo de trabajo de intoxicaciones de la SEUP. Ingesta de psicofármacos: causa más frecuente de intoxicaciones pediátricas no intencionadas en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;83(4):244-7. DOI: 10.1016/j.anpedi.2014.12.017
- Budnitz D, Malani PN. Keeping Medicine Away From Children. *JAMA*. 2020;324(6):614. DOI:10.1001/jama.2020.7206
- Centers for Disease Control and Prevention. Put your medicines up and away and out of sight [Internet]; 2015 [accessed 10/6/2020]. Available at: <https://www.upandaway.org>

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

The study provides a valuable insight into the incidence, severity, and preventability of medication-related incidents in patients presenting to the pediatric emergency departments of Spanish hospitals. It also demonstrates that the frequency of incidents is also age-related. Moreover, certain therapeutic groups have been found to be associated with a greater risk of incidents. In short, the study, which presents revealing data about a topic that has seldom been discussed in the Spanish literature, will allow planning the areas in which medication safety initiatives should be prioritized.



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer

Amparo Burgos-San José¹, Claudia Colomer-Aguilar¹,
Daniel Martínez-Caballero¹, Bartomeu Massutí-Sureda²

¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. España.

Autor para correspondencia

Amparo Burgos-San José
C/ Nasa 5, 6.º E
03016 Alicante, España.

Correo electrónico:
burgos_amp@ga.es

Recibido el 24 de mayo de 2020;
aceptado el 6 de enero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11509

Cómo citar este trabajo

Burgos-San José A, Colomer-Aguilar C, Martínez-Caballero D, Massutí-Sureda B. Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico. *Farm Hosp.* 2021;45(3):121-5.

Resumen

Objetivo: Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico tratados en segunda línea o posteriores. La efectividad fue evaluada mediante supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La toxicidad mediante los Criterios Comunes de Terminología de Efectos Adversos v5.0.

Resultados: Se incluyeron 8 pacientes con atezolizumab, 19 con nivolumab y 16 con pembrolizumab. La mediana de supervivencia libre de progresión con atezolizumab fue 9,6 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2-17,2), 12,6 meses (IC95% 6,9-18,2) para nivolumab y 8,5 meses (IC95% 0-19) para pembrolizumab. La mediana de supervivencia global con nivolumab fue 13,4 meses (IC95% 6-20,9) y no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab. Ambas fueron superiores para los pacientes con 0-1 metástasis para nivolumab y en los pacientes con ECOG 0-1 para pembrolizumab. Alrededor de un 85% de los pacientes sufrieron efectos adversos. Dos pacientes tratados con nivolumab experimentaron vitiligo, con una supervivencia global mayor de 2,5 años.

Conclusiones: En la muestra analizada, la efectividad de nivolumab es menor en pacientes con dos o más metástasis, y la de pembrolizumab es menor en pacientes con ECOG 2. La aparición de vitiligo se relacionó con una respuesta duradera.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer.

Method: This is a retrospective observational study including patients treated in second line and beyond. The effectiveness of treatment was assessed by means of overall survival and progression free survival measurements. Toxicity was described according to the Common Criteria for Adverse Event Terminology v5.0.

Results: The study included 8 patients treated with atezolizumab, 19 with nivolumab, and 16 with pembrolizumab. Median progression free survival with atezolizumab was 9.6 months (95%CI 2-17.2), 12.6 months (95%CI 6.9-18.2) for nivolumab, and 8.5 months (95%CI 0-19) for pembrolizumab. Median overall survival was 13.4 months (95%CI 6-20.9) for nivolumab. Both PFS and OS were statistically higher in patients with grade 0-1 metastasis in the case of nivolumab, and in ECOG 0-1 patients for pembrolizumab. Median overall survival was not reached for atezolizumab or pembrolizumab. Around 85% of patients suffered adverse effects of some degree. Two of the patients treated with nivolumab developed vitiligo. Overall survival of both was higher than 2.5 years.

Conclusions: For the patients included in the sample, nivolumab was less effective in those with two or more metastases; the effectiveness of pembrolizumab was lower in ECOG-2 patients. Vitiligo was related to a more durable response to treatment.

PALABRAS CLAVE

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Efectividad; Seguridad; Cáncer de pulmón.

KEYWORDS

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Effectiveness; Safety; Lung 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.

Introducción

La introducción de los anticuerpos monoclonales inhibidores del receptor de muerte celular programada (PD-1) y del ligando L1 del PD-1 (PD-L1) y los anti-CTLA-4 (antígeno 4 del linfocito T citotóxico) ha señalado una nueva dirección en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM).

Un avance importante se produce cuando las agencias reguladoras autorizan el uso de nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab en el tratamiento de pacientes con CPNM cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con un doblete de platino, debido al incremento de supervivencia global (SG) frente a docetaxel^{1,4}.

La toxicidad principal asociada al tratamiento con estos fármacos está relacionada con el sistema inmunitario, existiendo un riesgo aumentado para el desarrollo de efectos adversos relacionados con el sistema inmune (irAEs)⁵.

En líneas generales, los tres fármacos presentan un perfil de seguridad similar y son mejor tolerados que docetaxel^{1,4}.

Nuestro objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico que han recibido al menos un tratamiento previo.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con CPNM localmente avanzado o metastásico en un hospital de tercer nivel.

El periodo de inclusión abarcó desde abril de 2016 hasta diciembre de 2018.

Se incluyeron pacientes ≥ 18 años con CPNM estadio IIIb o IV tratados con atezolizumab, nivolumab o pembrolizumab y que habían recibido tratamiento antineoplásico previo para la enfermedad avanzada. No fueron incluidos los pacientes tratados en el contexto de un ensayo clínico o en un programa de acceso expandido.

Se recogieron para cada uno de los pacientes las variables relacionadas con el paciente, tumor y tratamiento reflejadas en la tabla 1.

La efectividad se evaluó mediante dos variables de resultado: SG y supervivencia libre de progresión (SLP).

La evaluación de la seguridad se realizó según los Criterios Comunes de Terminología de Eventos Adversos v5.0 del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos.

Los datos se obtuvieron de la historia clínica digital Orion-Clinic v11.0 y el sistema de gestión del proceso farmacoterapéutico del paciente oncohematológico Farmis-Oncofarm v3.0.

Análisis de los datos

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias y las cuantitativas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método Kaplan-Meier. El análisis univariante de los factores asociados con la SLP y la SG fue estimado mediante Kaplan-Meier, realizándose la comparación de las curvas mediante el test log-rank. El modelo de riesgos proporcionales de Cox se utilizó para calcular la razón de riesgos y el intervalo de confianza 95% (IC95%). Se consideró como nivel de significación estadística $p < 0,05$. Para la ejecución del análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS v25.0.

Aspectos éticos y legales

Este estudio observacional fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del hospital donde se desarrolló la investigación.

Resultados

Se incluyeron 8 pacientes en tratamiento con atezolizumab, con una mediana de 55,6 años (rango 53,3-67,4); 19 pacientes con nivolumab, con una mediana de 66,3 años (rango 59,4-73,5), y 16 pacientes con pembrolizumab, con una mediana de 59,1 años (rango 54,5-65,9) (Tabla 1).

Los datos referidos a las medianas de SLP y SG de los tres fármacos aparecen reflejados en la figura 1. La mediana de SG no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab.

Con respecto a atezolizumab, no se encontraron diferencias estadísticas significativas ni en la mediana de la SLP ni en la SG en relación con ninguna de las variables analizadas.

En cuanto a nivolumab, ambas medianas fueron estadísticamente superiores en pacientes con 0-1 metástasis, con valores para la mediana de la SLP de: 16,6 meses (IC95% 7,2-26) versus 0,8 meses (IC95% 0-6); $p = 0,004$; HR = 5,5 (IC95% 1,5-20) y de mediana aún no alcanzada versus 0,8 meses (IC95% 0-5,9), respectivamente; $p = 0,002$; HR = 6,4 (IC95% 1,7-24,7) para la SG. Aunque no estadísticamente significativa, se apreció una tendencia que favorece a la SG en la histología no epidermoide ($p = 0,278$); HR = 2,3 (IC95% 0,5-11,4).

Para pembrolizumab, las medianas de la SLP y de la SG fueron estadísticamente superiores en pacientes con ECOG 0-1, con valores para la mediana de la SLP de: 11,8 meses (IC95% 6,4-17,2) versus 1 mes (IC95% 0,1-1,8); $p = 0,002$; HR = 0,097 (IC95% 0,02-0,6) y de mediana aún no alcanzada para ECOG 0-1 versus 1 mes (IC95% 0,1-1,8), $p = 0,002$; HR = 0,097 (IC95% 0,02-0,6) para la SG. Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la SG atendiendo al tiempo transcurrido desde el tratamiento anterior, sí que se apreció una tendencia favorable cuando este era ≥ 6 meses, $p = 0,208$; HR = 2,5 (IC95% 0,6-11,4).

Seguridad

El 87,5%, 94,7% y 75% de los pacientes tratados con atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab, respectivamente, sufrieron efectos adversos de cualquier grado. Los más frecuentes con atezolizumab fueron infección respiratoria (4; 50%) y astenia (3; 37,5%), con nivolumab, astenia (12; 63,2%), anemia (7; 36,8%), artralgia (4; 21%) y a destacar dos casos de vitíligo relacionados con una respuesta duradera al tratamiento, y con pembrolizumab astenia (5; 31,3%) y prurito (5; 31,3%). En el grupo de atezolizumab se registraron dos eventos $G \geq 3$ (hipertermia y hepatotoxicidad), cuatro con pembrolizumab (astenia, prurito, diarrea y nefrotoxicidad) y cinco con nivolumab (hipertermia, elevación de enzimas hepáticas y tres casos de astenia). En lo que respecta a aplazamientos/suspensiones del tratamiento y atención en urgencias y/o ingreso hospitalario, se produjeron en un 25% de los pacientes tratados con atezolizumab y pembrolizumab y en un 42,1% de los pacientes tratados con nivolumab.

Discusión

En general, la efectividad observada con los tres fármacos fue mayor en nuestro estudio que en los ensayos clínicos publicados.

En concreto, la mediana de la SLP de los pacientes tratados con atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab (Figura 1) fue mayor que esa misma variable en los ensayos clínicos pivotaes: 2,8 meses (IC95% 2-6,3) para atezolizumab⁴, 2,33 meses (IC95% 2,1-3,3) para nivolumab en histología no epidermoide¹, 3,48 meses (IC95% 2,1-4,9) en histología epidermoide² y 3,9 meses (IC95% 3,1-4,1) para pembrolizumab³.

Estas diferencias en parte podrían ser explicadas por el distinto modo de evaluación de la respuesta tumoral; mientras que en los ensayos clínicos se han utilizado de modo general los criterios RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) 1.1⁶, en la práctica clínica se emplearon los IrRC (Criterios de respuesta relacionados con el sistema inmunitario)⁷, en los que incrementos del tamaño de las lesiones debidas a necrosis o hemorragia no se consideran progresión de la enfermedad y donde la estabilización de la enfermedad puede verse como un marcador de la SLP y por tanto de actividad. Otro motivo que podría justificar estas diferencias es el distinto momento de evaluación de la respuesta. Mientras que en los ensayos clínicos las pruebas de imagen se realizaron cada 6 semanas, en nuestra práctica clínica el intervalo osciló entre las 9-16 semanas.

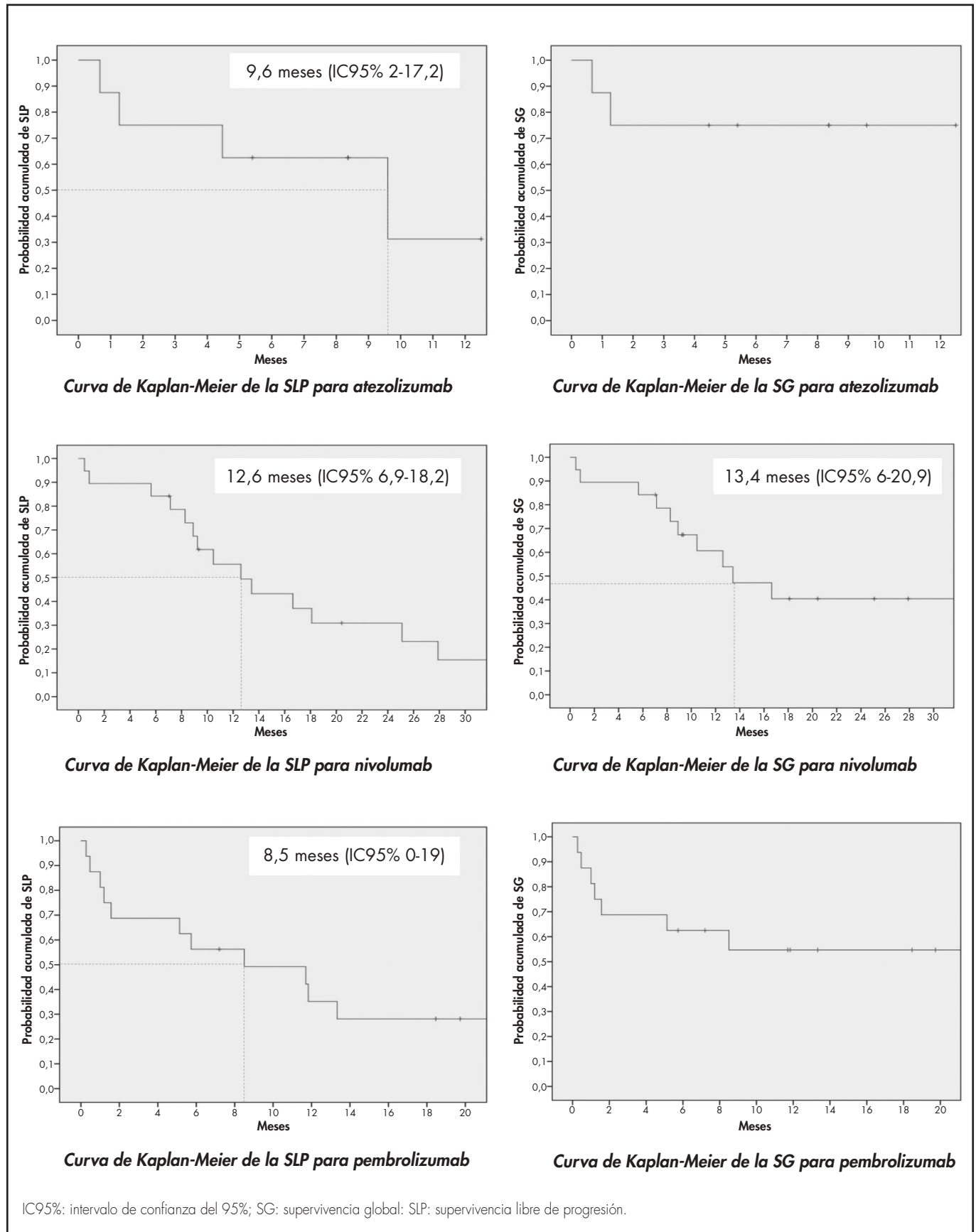
En cuanto a la mediana de la SG, ésta no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab durante el tiempo del estudio y para nivolumab (Figura 1) fue superior a la obtenida en los estudios pivotaes para histología epidermoide 9,2 meses (IC95% 7,3-13,3) y similar a la encontrada en histología no epidermoide 12,2 meses (IC95% 9,7-15). La distribución de la histología pulmonar en nuestro estudio no justificó esta diferencia, puesto que es precisamente en los pacientes con histología epidermoide (68,4% en nuestro estudio) en los que la SG en los ensayos clínicos es peor.

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con inmunoterapia

	Atezolizumab (n = 8)	Nivolumab (n = 19)	Pembrolizumab (n = 16)
	N (%)	N (%)	N (%)
Sexo			
Hombres	6 (75)	13 (68,4)	10 (62,5)
Mujeres	2 (25)	6 (31,6)	6 (37,5)
Edad			
< 70 años	6 (75)	11 (57,9)	14 (87,5)
≥ 70 años	2 (25)	8 (42,1)	2 (12,5)
Hábito tabáquico			
Nunca/exfumador	4 (50)	10 (52,6)	7 (43,75)
Fumador activo	4 (50)	9 (47,4)	9 (56,25)
ECOG			
0	2 (25)	1 (5,3)	4 (25)
1	6 (75)	15 (78,9)	9 (56,25)
2	–	3 (15,8)	2 (12,5)
3	–	–	1 (6,25)
Histología			
Epidermoide	3 (37,5)	13 (68,4)	4 (25)
Adenocarcinoma	4 (50)	6 (31,6)	11 (68,75)
NOS	1 (12,5)	–	1 (6,25)
Estadio			
III	1 (12,5)	4 (21,1)	2 (12,5)
IV	7 (87,5)	15 (78,9)	14 (87,5)
N.º localizaciones metastásicas			
1	2 (25)	11 (57,9)	7 (43,75)
2	4 (50)	1 (5,3)	4 (25)
3	1 (12,5)	3 (15,8)	2 (12,5)
> 3	–	–	1 (6,25)
Tipo de localizaciones metastásicas			
Pulmonares	5 (62,5)	10 (52,6)	7 (43,75)
Ganglionares	3 (37,5)	2 (10,5)	3 (18,75)
Suprarrenales	2 (25)	2 (10,5)	2 (12,5)
Cerebrales	1 (12,5)	2 (10,5)	4 (25)
Óseas	1 (12,5)	4 (21,1)	4 (25)
Hepáticas	1 (12,5)	–	–
Esplénicas	–	1 (5,3)	1 (6,25)
Pleurales	–	–	2 (12,5)
Mediastínicas	–	–	1 (6,25)
Mutaciones (adenocarcinoma)			
Negativas	4 (100)	5 (83,3)	10 (62,5)
EGFR +, T790+	–	1 (16,7)	1 (6,25)
Expresión PDL-1			
Negativa (< 1%)	7 (87,5)	5 (26,3)	1 (6,25)
Baja (1-49%)	–	6 (31,6)	7 (43,75)
Alta (> 50%)	–	–	8 (50)
No valorable	1 (12,5)	–	–
Sin datos	–	8 (42,1)	–
N.º tratamientos previos			
1	5 (62,5)	17 (89,5)	12 (75)
2	–	1 (5,3)	4 (25)
3	2 (25)	–	–
4	1 (12,5)	1 (5,3)	–
Tiempo transcurrido desde tratamiento anterior			
< 6 meses	1 (12,5)	2 (10,5)	6 (37,5)
≥ 6 meses	7 (87,5)	17 (89,5)	10 (62,5)
Ciclos administrados			
Mediana (rango intercuartílico)	7,5 (4,75-13)	10 (4-18,5)	4,5 (2-11)
Radioterapia			
Previa	3 (37,5)	7 (36,8)	5 (31,25)
Concomitante	1 (12,5)	1 (5,3)	2 (12,5)
Corticoterapia basal			
Sí	3 (37,5)	4 (21,1)	7 (43,75)
No	5 (62,5)	15 (78,9)	9 (56,25)
Antibioterapia			
Durante tratamiento	4 (50)	9 (47,4)	5 (31,25)

NOS: not otherwise specified.

Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión y supervivencia global.



No hubo tampoco diferencias en la mediana de edad, porcentaje de pacientes ≥ 70 años, ECOG y/o porcentaje de pacientes en estadio IV entre el presente estudio y los ensayos clínicos pivotaes que pudieran explicar estas diferencias.

Nuestros resultados de SLP y SG no fueron uniformes en todos los subgrupos de pacientes. En los pacientes tratados con pembrolizumab estos valores fueron superiores de una forma estadísticamente significativa para los pacientes con ECOG 0-1, resultados que están en la misma línea que otros estudios publicados^{8,9}.

Por lo que respecta a nivolumab, ambas medianas fueron superiores de manera estadísticamente significativa para los pacientes con 0-1 metástasis, resultados coincidentes con los obtenidos por Garde *et al.*¹⁰.

La frecuencia y características de los efectos adversos fue similar a la de los ensayos clínicos.

Dos de los pacientes tratados con nivolumab desarrollaron vitiligo. Uno de ellos aún se encontraba en tratamiento después de casi 3 años desde el inicio. El segundo, tras un año de tratamiento, tuvo que interrumpirlo debido a nefrotoxicidad G3. Cuatro meses después de dicha suspensión apareció vitiligo facial, que ha ido aumentando progresivamente. Casi 2 años después, la enfermedad permanece estable radiológicamente. La importancia de estos hallazgos estriba en que son muy pocos los casos publicados que describen la aparición de vitiligo en pacientes con CPNM tratados con inmunoterapia¹¹⁻¹³, todos ellos relacionados con una respuesta duradera al tratamiento.

Las principales limitaciones del estudio derivan del bajo número de pacientes incluidos y de su carácter unicéntrico y retrospectivo.

En la muestra analizada la efectividad de nivolumab es menor en pacientes con ≥ 2 metástasis, y en pacientes con ECOG 2 la efectividad de pembrolizumab es inferior. La aparición de vitiligo como efecto adverso parece relacionada con una respuesta duradera al tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517X
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68. DOI: 10.1056/NEJMr1703481
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
- Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer.* 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
- Lin SY, Yang CY, Liao BC, Ho CC, Liao WY, Chen KY, *et al.* Tumor PD-L1 expression and clinical outcomes in advanced-stage non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: Real world data in Taiwan. *J Cancer.* 2018;9(10):1813-20. DOI: 10.7150/jca.24985
- Garde-Naguera J, Martín-Martorell P, De Julián M, Pérez-Altozano J, Salvador-Coloma C, García-Sánchez J, *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):1072-9. DOI: 10.1007/s12094-017-1829-5
- Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, Kanazu M, Akazawa Y, Yano Y, *et al.* Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017;109:42-4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019
- Nishino K, Shuichi O, Masanori K, Kunimasa K, Kimura M, Inoue T, *et al.* Nivolumab induced vitiligo-like lesions in a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):E4814. DOI:10.21037/jtd.2018.05.104
- Kosche C, Mohindra N, Choi JN. Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *JAAD Case Rep.* 2018;4(10):1042-4. DOI: 10.1016/j.jidcr.2018.08.009

Agradecimientos

Al Servicio de Medicina Preventiva del Hospital General Universitario de Alicante por su valiosa colaboración en el análisis estadístico de los datos.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Los resultados de este trabajo se expusieron de forma resumida en la decimotercera reunión del Grupo Español de Cáncer de Pulmón celebrada en Valencia en noviembre de 2019.

Aportación a la literatura científica

La relevancia de este trabajo estriba en que aporta datos de la utilización de los inhibidores de punto de control inmunitario en la vida real. Como es sabido, las condiciones de empleo de los fármacos en la práctica asistencial son menos restrictivas que las de los ensayos clínicos que dieron lugar a su aprobación, motivando que los resultados de efectividad y seguridad sean diferentes a los obtenidos en los ensayos clínicos. Si además esto va unido a un elevado coste del tratamiento, como es el caso de este grupo de fármacos, se hace aún más necesario obtener datos de su utilización en la práctica clínica asistencial.

Los resultados obtenidos nos proporcionan un conocimiento real del tratamiento del cáncer de pulmón con este grupo de fármacos en nuestro centro, que unido a los resultados obtenidos por otros investigadores en centros diferentes contribuye al conocimiento de su utilización en vida real, imprescindible para adoptar estrategias de políticas sanitarias en este campo.



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer

Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico

Amparo Burgos-San José¹, Claudia Colomer-Aguilar¹, Daniel Martínez-Caballero¹, Bartomeu Massutí-Sureda²

¹Department of Pharmacy. ²Department of Medical Oncology. Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain.

Author of correspondence

Amparo Burgos-San José
C/ Nasa 5, 6.º E
03016 Alicante, Spain.

Email:
burgos_amp@gva.es

Received 24 May 2020;
Accepted 6 January 2021.
DOI: 10.7399/fh.11509

How to cite this paper

Burgos-San José A, Colomer-Aguilar C, Martínez-Caballero D, Massutí-Sureda B. Effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in metastatic non-small cell lung cancer. *Farm Hosp.* 2021;45(3):121-5.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in patients with non-small cell lung cancer.

Method: This is a retrospective observational study including patients treated in second line and beyond. The effectiveness of treatment was assessed by means of overall survival and progression free survival measurements. Toxicity was described according to the Common Criteria for Adverse Event Terminology v5.0.

Results: The study included 8 patients treated with atezolizumab, 19 with nivolumab, and 16 with pembrolizumab. Median progression free survival with atezolizumab was 9.6 months (95%CI 2-17.2), 12.6 months (95%CI 6.9-18.2) for nivolumab, and 8.5 months (95%CI 0-19) for pembrolizumab. Median overall survival was 13.4 months (95%CI 6-20.9) for nivolumab. Both PFS and OS were statistically higher in patients with grade 0-1 metastasis in the case of nivolumab, and in ECOG 0-1 patients for pembrolizumab. Median overall survival was not reached for atezolizumab or pembrolizumab. Around 85% of patients suffered adverse effects of some degree. Two of the patients treated with nivolumab developed vitiligo. Overall survival of both was higher than 2.5 years.

Conclusions: For the patients included in the sample, nivolumab was less effective in those with two or more metastases; the effectiveness of pembrolizumab was lower in ECOG-2 patients. Vitiligo was related to a more durable response to treatment.

Resumen

Objetivo: Efectividad y seguridad de atezolizumab, nivolumab y pembrolizumab en cáncer de pulmón no microcítico metastásico.

Método: Estudio observacional retrospectivo en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico metastásico tratados en segunda línea o posteriores. La efectividad fue evaluada mediante supervivencia global y supervivencia libre de progresión. La toxicidad mediante los Criterios Comunes de Terminología de Efectos Adversos v5.0.

Resultados: Se incluyeron 8 pacientes con atezolizumab, 19 con nivolumab y 16 con pembrolizumab. La mediana de supervivencia libre de progresión con atezolizumab fue 9,6 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95%] 2-17,2), 12,6 meses (IC95% 6,9-18,2) para nivolumab y 8,5 meses (IC95% 0-19) para pembrolizumab. La mediana de supervivencia global con nivolumab fue 13,4 meses (IC95% 6-20,9) y no se alcanzó para atezolizumab y pembrolizumab. Ambas fueron superiores para los pacientes con 0-1 metástasis para nivolumab y en los pacientes con ECOG 0-1 para pembrolizumab. Alrededor de un 85% de los pacientes sufrieron efectos adversos. Dos pacientes tratados con nivolumab experimentaron vitiligo, con una supervivencia global mayor de 2,5 años.

Conclusiones: En la muestra analizada, la efectividad de nivolumab es menor en pacientes con dos o más metástasis, y la de pembrolizumab es menor en pacientes con ECOG 2. La aparición de vitiligo se relacionó con una respuesta duradera.

KEYWORDS

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Effectiveness; Safety; Lung cancer.

PALABRAS CLAVE

Atezolizumab; Nivolumab; Pembrolizumab; Efectividad; Seguridad; Cáncer de pulmón.



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

Introduction

The introduction of monoclonal antibodies targeting programmed cell death protein-1 (PD-1), programmed death ligand 1 (PD-L1) and cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4) has established a new paradigm in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC).

A significant breakthrough was achieved when regulatory agencies approved nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab for patients with NSCLC whose condition had progressed during or following treatment with platinum-doublet chemotherapy. The approval came following a series of clinical trials comparing the three drugs with docetaxel, the standard of care for NSCLC. In their respective clinical trials, nivolumab, pembrolizumab and atezolizumab achieved better overall survival (OS) results than docetaxel¹⁻⁴.

The three drugs share a similar safety profile and are better tolerated than docetaxel¹⁻⁴. However, they do present with toxic effects, particularly associated with the immune system, and have been reported to lead to an increased risk of developing immune-related adverse events (irAEs)⁵.

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness and safety of atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab in patients with locally advanced or metastatic NSCLC who had received at least one previous treatment.

Methods

This was a retrospective observational study that included patients in a third-level hospital treated for locally advanced or metastatic NSCLC.

The inclusion period went from April 2016 to December 2018.

Inclusion criteria were as follows: age of at least 18 years; stage IIIB and IV NSCLC treated with atezolizumab, nivolumab or pembrolizumab; having received previous antineoplastic treatment for their advanced disease. Patients treated as part of a clinical trial or an expanded access program were excluded.

Patient- tumor and treatment-related variables were analyzed in every case, as reflected in table 1.

The effectiveness of the treatment was analyzed by means of OS and progression-free survival (PFS) measurements.

Safety was evaluated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 of the National Cancer Institute of the United States.

Data were obtained from the patients' electronic medical records (Orion-Clinic v11.0) and from the pharmacotherapeutic management application for the onco-hematological patients (Farmis-Oncofarm v3.0)

Data analysis

Categorical variables were described by means of frequencies while quantitative ones were expressed as central tendency and dispersion. Survival was assessed using Kaplan-Meier curves. A univariate analysis of factors associated with OS and PFS was performed using the Kaplan-Meier method; the Long-rank test was used to statistically compare the curves. Cox's proportional hazards model was employed to calculate the hazard ratio and 95% confidence intervals. Statistical significance was set at a p value < 0.05. The SPSS v.25.0 software package was used to test the research hypotheses.

Ethical and legal considerations

This observational study was approved by the Ethics Committee for Research into Medicines of the hospital where the research was conducted.

Results

The study sample included eight patients on treatment with atezolizumab [mean age: 55.6 years (range: 53.3-67.4)], 19 patients treated with nivolumab [mean age: 66.3 years (range: 59.4-73.5)] and 16 patients on pembrolizumab [mean age: 59.1 years (range: 54.5-65.9)] (Table 1).

Median values for OS and PFS are reflected in figure 1. Median OS was not reached for atezolizumab or pembrolizumab.

With regard to atezolizumab, no statistically significant differences were found between median OS and PFS values and any of the analyzed variables.

As far as nivolumab is concerned, median PFS and OS values were statistically higher in patients with 0-1 metastasis than in those with ≥ 2 metastasis. Median PFS was 16.6 months (95%CI 7.2-26)] in the former group and 0.8 months (95%CI 0-6) in the latter [p = 0.004; HR = 5.5 (95%CI 1.5-20)]. The median OS was not reached for patients with 0-1 metastasis but was 0.8 months (95%CI 0-5.9) for those with ≥ 2 metastasis [p = 0.002; HR = 6.4 (95%CI 1.7-24.7)]. Although not statistically significant, a certain trend was observed towards a longer OS in patients with non-squamous cell NSCLC [(p = 0.278; HR = 2.3 (95%CI 0.5-11.4)].

PFS and OS values were statistically improved in ECOG 0-1 patients on pembrolizumab. PFS in these patients was 11.8 months (95%CI 6.4-17.2) as compared with 1 month (95%CI 0.1-1.8) in ECOG ≥ 2 patients [(p = 0.002; HR = 0.097 (95%CI 0.02-0.6)]. As regards OS, the median for ECOG 0-1 was not reached but was 1 month (95%CI 0.1-1.8) for ECOG ≥ 2 patients [p = 0.002; HR = 0.097 (95%CI 0.02-0.6)]. Although no statistically significant OS differences were found in terms of the time elapsed since the previous treatment, a favorable trend was observed when the period was ≥ 6 months [p = 0.208; HR = 2.5 (95%CI 0.6-11.4)].

Safety

A total of 87.5%, 94.7% and 75% of patients treated with atezolizumab, nivolumab, and pembrolizumab, respectively, experienced adverse events of some kind. The most common adverse events with atezolizumab were respiratory infection (4; 50%) and asthenia (3; 37.5%). Adverse events with nivolumab, included asthenia (12; 63.2%), anemia (7; 36.8%), arthralgia (4; 21%) and, importantly, two cases of vitiligo, related with a long-term response to treatment. Finally, pembrolizumab was associated with asthenia (5; 31.3%) and itching (5; 31.3%). As far as grade ≥ 3 events are concerned, patients on atezolizumab experienced two (hyperthermia and hepatotoxicity), those on pembrolizumab four (asthenia, itching, diarrhea, and nephrotoxicity), and those on nivolumab five (hyperthermia, elevated liver enzymes, and three cases of asthenia). As regards deferrals or discontinuations of treatment, visits to the emergency room and/or hospital admissions, they occurred in 25% of patients treated with atezolizumab and pembrolizumab, and in 42.1% of those on nivolumab.

Discussion

On the whole, the effectiveness observed in our study for the three drugs under analysis was higher than in the clinical trials published in the literature.

Specifically, the median PFS recorded in our study for patients treated with atezolizumab, nivolumab and pembrolizumab (Figure 1) was higher than median PFS values observed in pivotal clinical trials: 2.8 months (95%CI 2-6.3) for atezolizumab⁴; 2.33 months (95%CI 2.1-3.3) for nivolumab in non-squamous cell NSCLC¹ and 3.48 months (95%CI 2.1-4.9) in squamous-cell NSCLC²; and 3.9 months (95%CI 3.1-4.1) for pembrolizumab³.

These differences can partly be explained by the different methods used to evaluate the tumor's response. Indeed, while clinical trials generally use the RECIST 1.1. criteria (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)⁶, the most widely used criteria in clinical practice are the immune-related response criteria (IrRC)⁷, where any increases in lesion size caused by necrosis or hemorrhage are not regarded as indicative of progression of the disease and where stabilization of the disease is considered as PFS, and thus an activity marker. Another factor that may explain these differences has to do with the time at which response is evaluated. While in clinical trials imaging tests were conducted every six weeks, in our study the interval ranged between 9 and 16 weeks.

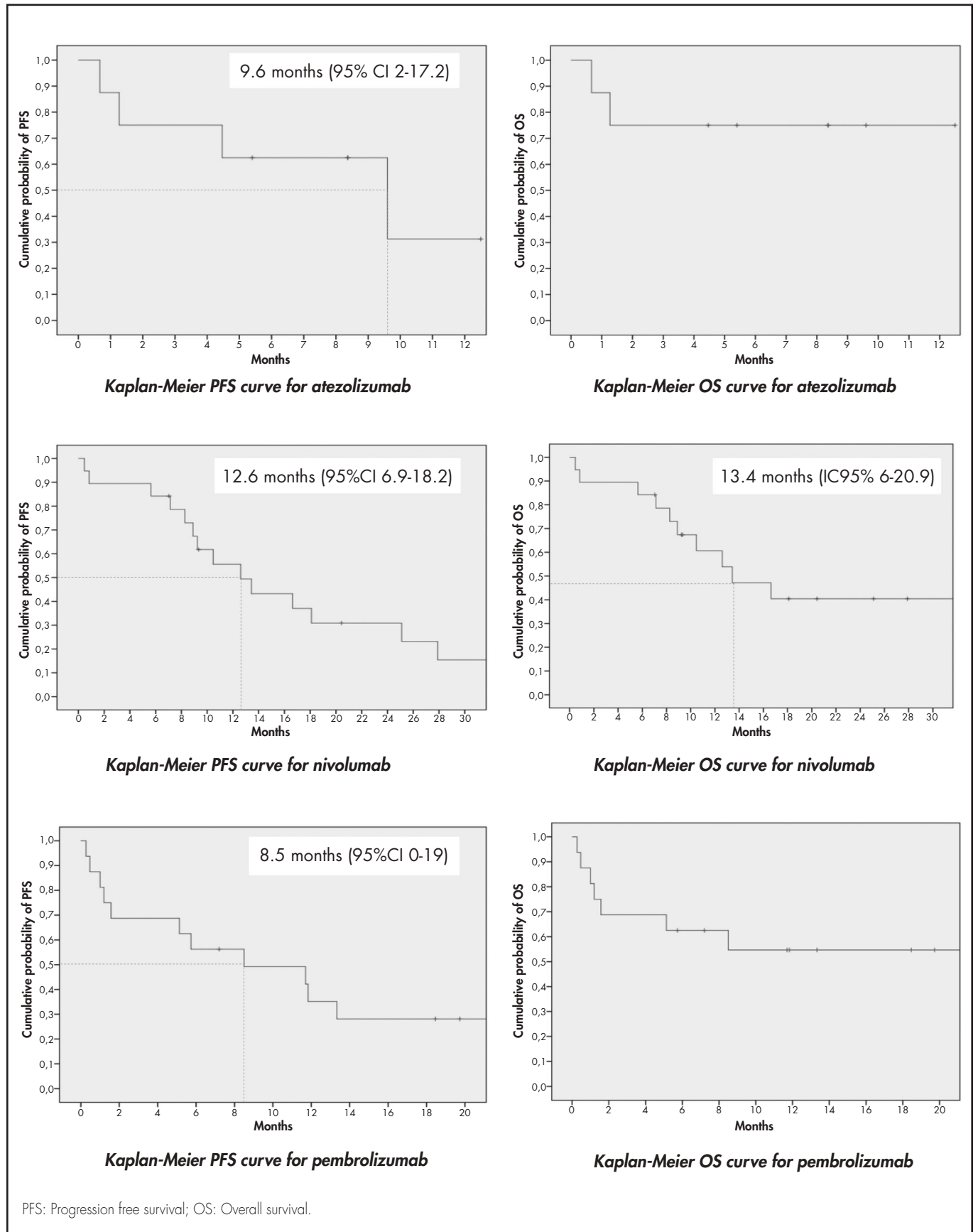
Median OS was not reached for atezolizumab or pembrolizumab; median OS for nivolumab (Figure 1) was higher than the values obtained in pivotal studies for squamous-cell NSCLC [9.2 months (95%CI 7.3-13.3)] and similar to those for non-squamous cell NSCLC [12.2 months (95%CI 9.7-15)]. The distribution of pulmonary histology in our study did not warrant this difference given that it was precisely patients with squamous-cell NSCLC who obtained lower OS values in clinical trials (68.4% in our study).

Table 1. Baseline characteristics of patients treated with immune therapy

	Atezolizumab (n = 8)	Nivolumab (n = 19)	Pembrolizumab (n = 16)
	N (%)	N (%)	N (%)
Sex			
Males	6 (75)	13 (68.4)	10 (62.5)
Females	2 (25)	6 (31.6)	6 (37.5)
Age			
< 70 years	6 (75)	11 (57.9)	14 (87.5)
≥ 70 years	2 (25)	8 (42.1)	2 (12.5)
Smoking			
Never/former smoker	4 (50)	10 (52.6)	7 (43.75)
Active smoker	4 (50)	9 (47.4)	9 (56.25)
ECOG			
0	2 (25)	1 (5.3)	4 (25)
1	6 (75)	15 (78.9)	9 (56.25)
2	–	3 (15.8)	2 (12.5)
3	–	–	1 (6.25)
Histology			
Squamous	3 (37.5)	13 (68.4)	4 (25)
Adenocarcinoma	4 (50)	6 (31.6)	11 (68.75)
NOS	1 (12.5)	–	1 (6.25)
Stage			
III	1 (12.5)	4 (21.1)	2 (12.5)
IV	7 (87.5)	15 (78.9)	14 (87.5)
Nr of metastatic sites			
1	2 (25)	11 (57.9)	7 (43.75)
2	4 (50)	1 (5.3)	4 (25)
3	1 (12.5)	3 (15.8)	2 (12.5)
> 3	–	–	1 (6.25)
Types of metastatic sites			
Pulmonary	5 (62.5)	10 (52.6)	7 (43.75)
Lymph nodes	3 (37.5)	2 (10.5)	3 (18.75)
Adrenal	2 (25)	2 (10.5)	2 (12.5)
Cerebral	1 (12.5)	2 (10.5)	4 (25)
Bone	1 (12.5)	4 (21.1)	4 (25)
Hepatic	1 (12.5)	–	–
Splenic	–	1 (5.3)	1 (6.25)
Pleural	–	–	2 (12.5)
Mediastinum	–	–	1 (6.25)
Mutations (adenocarcinoma)			
Negative	4 (100)	5 (83.3)	10 (62.5)
EGFR +, T790+	–	1 (16.7)	1 (6.25)
PDL-1 expression			
Negative (<1%)	7 (87.5)	5 (26.3)	1 (6.25)
Low (1-49%)	–	6 (31.6)	7 (43.75)
High (>50%)	–	–	8 (50)
Undetermined	1 (12.5)	–	–
No data	–	8 (42.1)	–
Nr previous treatments			
1	5 (62.5)	17 (89.5)	12 (75)
2	–	1 (5.3)	4 (25)
3	2 (25)	–	–
4	1 (12.5)	1 (5.3)	–
Time elapsed from previous treatment			
< 6 months	1 (12.5)	2 (10.5)	6 (37.5)
≥ 6 months	7 (87.5)	17 (89.5)	10 (62.5)
Cycles administered			
Median (interquartile range)	7.5 (4.75-13)	10 (4-18.5)	4.5 (2-11)
Radiotherapy			
Previous	3 (37.5)	7 (36.8)	5 (31.25)
Concomitant	1 (12.5)	1 (5.3)	2 (12.5)
Baseline steroid therapy			
Yes	3 (37.5)	4 (21.1)	7 (43.75)
No	5 (62.5)	15 (78.9)	9 (56.25)
Antibiotic therapy			
During treatment	4 (50)	9 (47.4)	5 (31.25)

NOS: not otherwise specified.

Figure 1. Kaplan-Meier curves for PFS & OS.



No differences were found between this study and pivotal clinical trials in terms of median patient age, percentage of patients ≥ 70 years, ECOG score, and/or percentage of stage IV NSCLC patients that could explain these differences.

Our PFS and OS results were not consistent across all patient subgroups. Values were significantly higher in ECOG 0-1 patients treated with pembrolizumab, which is in line with the findings of other published studies^{8,9}.

As regards nivolumab, both medians were statistically significantly higher for patients with 0-1 metastasis, which coincides with the results published by Garde *et al.*¹⁰.

The frequency and characteristics of adverse events were similar to those in the literature.

Two of the patients treated with nivolumab developed vitiligo. One of them was still being treated three years after the onset of symptoms. In the other, treatment had to be discontinued as a result of grade 3 nephrotoxicity. Four months after discontinuation, the patient developed facial vitiligo, which has progressively worsened. Nearly two years later, the disease remains radiologically stable. The significance of these findings lies in the fact that very few published reports describe the development of vitiligo in NSCLC patients treated with immune therapy¹¹⁻¹³, all of them related with a long-term treatment response.

The main limitations of this study are related to the small patient sample and to its single-centric and retrospective nature.

The analyzed sample showed that the effectiveness of nivolumab is lower in patients with ≥ 2 metastases, and that the effectiveness of pembrolizumab is lower in ECOG 2 patients. Development of vitiligo as an adverse event seems to be related to a more durable response to treatment.

Funding

No funding.

Bibliography

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(17):1627-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(2):123-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627
- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10027):1540-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7
- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2017;389(10066):255-65. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32517X
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med.* 2018;378(2):158-68. DOI: 10.1056/NEJMra1703481
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, *et al.* New response evaluation criteria in solid tumors: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009;15(23):7412-20. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624
- Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, *et al.* Pembrolizumab for advanced non-small cell lung cancer: Efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer.* 2019;133:110-6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2019.05.005
- Lin SY, Yang CY, Liao BC, Ho CC, Liao WY, Chen KY, *et al.* Tumor PD-L1 expression and clinical outcomes in advanced-stage non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: Real world data in Taiwan. *J Cancer.* 2018;9(10):1813-20. DOI: 10.7150/jca.24985
- Garde-Noguera J, Martín-Martorell P, De Julián M, Pérez-Altozano J, Salvador-Coloma C, García-Sánchez J, *et al.* Predictive and prognostic clinical and pathological factors of nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(8):1072-9. DOI: 10.1007/s12094-017-1829-5
- Uenami T, Hosono Y, Ishijima M, Kanazu M, Akazawa Y, Yano Y, *et al.* Vitiligo in a patient with lung adenocarcinoma treated with nivolumab: A case report. *Lung Cancer.* 2017;109:42-4. DOI: 10.1016/j.lungcan.2017.04.019
- Nishino K, Shuichi O, Masanori K, Kunimasa K, Kimura M, Inoue T, *et al.* Nivolumab induced vitiligo-like lesions in a patient with metastatic squamous cell carcinoma of the lung. *J Thorac Dis.* 2018;10(6):E4814. DOI:10.21037/jtd.2018.05.104
- Kosche C, Mohindra N, Choi JN. Vitiligo in a patient undergoing nivolumab treatment for non-small cell lung cancer. *JAAD Case Rep.* 2018;4(10):1042-4. DOI 10.1016/j.jidcr.2018.08.009

Acknowledgements

The authors would like to thank the preventive medicine service of the Alicante General University Hospital for their invaluable help with the statistical analysis of data.

Conflict of interest

No conflict of interest

Presentation at congresses

The results of the present study were presented in a summarized version at the 13th Meeting of the Spanish Lung Cancer Group, held in Valencia in November 2019.

Contribution to the scientific literature

The significance of this study lies in the fact that it contributes real-life data on the use of immune checkpoint inhibitors. It is well known that the conditions under which drugs are used in clinical practice are less restrictive than those governing their use in the context of the clinical trials that resulted in their approval. As a result, effectiveness and safety-related results obtained in clinical practice tend to be different from those published in clinical trials. Considering these facts in the light of the high cost of treatment with these kinds of inhibitors emphasizes the need to obtain data on their use in clinical practice.

The results obtained in this study provide a real-life picture of what it means to treat lung cancer with these drugs in our hospital. Together with the results obtained by other authors in other centers, our data will undoubtedly contribute to a better understanding of how immune checkpoint inhibitors are used in real life, which is indispensable for adopting healthcare policy strategies in the realm of lung cancer.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders

Eduardo Tejedor-Tejada¹, Pablo Nieto-Guindo¹, Javier Tejedor-Tejada², Estrella Martínez-Velasco¹, Araceli Gómez-Sánchez³

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. España. ³Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Costa del Sol, Marbella. España.

Autor para correspondencia

Eduardo Tejedor Tejada
Hospital Universitario Torrecárdenas
c/Hermanidad Donantes de sangre, s/n
04009 Almería. España.

Correo electrónico:
edutejedor91@gmail.com

Recibido el 4 de enero de 2021;
aceptado el 22 de febrero de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11628

Cómo citar este trabajo

Tejedor-Tejada E, Nieto-Guindo P, Tejedor-Tejada J, Martínez-Velasco E, Gómez-Sánchez A. Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución. *Farm Hosp.* 2021;45(3):126-34.

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura disponible sobre la administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución y realizar una síntesis de la información hallada.

Método: En el periodo septiembre 2019-junio 2020, tres farmacéuticos hospitalarios elaboraron una lista con los antineoplásicos orales disponibles en España, la cual fue repartida, y cada cual llevó a cabo la búsqueda y revisión bibliográfica de los medicamentos asignados. Se revisaron las fichas técnicas y así como Pubmed, Micromedex, Uptodate, la página web del Cancer Care Ontario, diferentes boletines farmacéuticos, guías de administración por sonda y otras fuentes terciarias de información. En último lugar, se contactó con la industria farmacéutica. Posteriormente cada uno sintetizó la información que había hallado y para concluir, un médico y un cuarto farmacéutico hospitalario revisaron todo el trabajo llevado a cabo.

Resultados: Se revisaron un total de 64 fármacos antineoplásicos orales. Se obtuvo información pertinente en el caso de 48, de los cuales 44 presentaban posibilidad de administración en estos pacientes (un 69% de los fármacos investigados). Se realizó una síntesis de la información hallada.

Conclusiones: Pese a haber encontrado posibles métodos de preparación y administración para la mayoría de los antineoplásicos orales revisados, se constata que la información es más bien escasa y con bajo nivel

Abstract

Objective: To review the available literature on the administration of oral antineoplastic drugs in patients with swallowing disorders and systematize the information obtained.

Method: Between September 2019 and April 2020, two hospital pharmacists drew up a list of the oral antineoplastic drugs available in Spain, which was then distributed to three hospital pharmacists, each of whom carried out a literature search and a review. An analysis was made of the prescribing information and searches were performed in Pubmed, Micromedex, Uptodate, the Cancer Care Ontario website, different pharmaceutical bulletins, feeding tube administration guidelines, and tertiary information sources. Lastly, the pharmaceutical industry was contacted. The group systematized the information obtained, after which a fourth hospital pharmacist and an independent physician reviewed the work carried out.

Results: A total of 64 oral antineoplastic drugs were reviewed. Relevant information was obtained for 48 drugs, of which 44 were amenable to administration to these patients (69% of the investigated drugs). A systematization of the information found was carried out.

Conclusions: Despite having found different methods for preparing and administering most of the oral antineoplastic drugs reviewed, the information compiled was rather scarce and with a low level of evidence. Further

PALABRAS CLAVE

Antineoplásicos; Quimioterapia oral; Trastornos de deglución; Preparación de medicamentos; Extemporánea; Vías de administración de medicamentos; Intubación gastrointestinal.

KEYWORDS

Antineoplastic agents; Oral chemotherapy; Deglutition disorders; Drug compounding; Extemporaneous; Drug administration routes; Gastrointestinal intubation.



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

de evidencia. Es necesario seguir investigando en este campo, ya que se precisan formas farmacéuticas líquidas, o preparaciones extemporáneas, que en base a estudios farmacocinéticos y de estabilidad permitan la administración de antineoplásicos orales en este grupo de pacientes.

Introducción

Aunque los pacientes ancianos no están lo suficientemente representados en los ensayos clínicos, constituyen una gran parte de todos los pacientes con cáncer¹. Sin lugar a duda, el riesgo de cáncer aumenta exponencialmente con la edad. Aproximadamente el 60% de los cánceres ocurre en personas mayores de 65 años².

Por todos es sabido que la disfagia es un problema de salud cada vez más frecuente en nuestra población que envejece. Los cambios en la fisiología de la deglución relacionados con la edad, así como las enfermedades asociadas con la edad, son factores que predisponen a la disfagia en las personas mayores. Aunque la prevalencia exacta de la disfagia en diferentes entornos no está clara, las estimaciones más conservadoras sugieren que el 15% de la población de edad avanzada está afectada por la disfagia³.

Pero el paciente oncológico no sólo tiene riesgo de desarrollar disfagia a causa de su edad, sino que diferentes tipos de tumores también están relacionados con ésta. De hecho, la disfagia es uno de los principales síntomas y uno de los principales obstáculos para el tratamiento de diferentes tumores como el cáncer de cabeza y cuello⁴, el cáncer de esófago⁵, el cáncer de tiroides o los linfomas, entre otros.

Los tratamientos orales cada vez cobran mayor protagonismo en el tratamiento de las neoplasias oncológicas y hematológicas, siendo la oral la vía de administración preferida por los pacientes⁶. En 2019, 8 de los 12 nuevos antineoplásicos aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) fueron terapias orales⁷. Los pacientes con dificultades para tragar, que reciben quimioterapia oral, pueden sufrir falta de adherencia, interrupciones o cambios de tratamiento que pueden llegar a comprometer los resultados clínicos⁸.

La administración de medicamentos orales a pacientes con problemas de deglución, portadores o no de sonda enteral, representa un reto en la atención farmacéutica. Generalmente, los medicamentos sólidos tienen que ser triturados o abiertos para elaborar una suspensión/solución oral a tal fin. Sin embargo, dichas operaciones son muchas veces inapropiadas para los comprimidos entericos, las formulaciones de liberación sostenida y/o las de liberación controlada⁹. Añadido a estos problemas, destaca la falta de información en las fichas técnicas de los antineoplásicos orales sobre la posibilidad de realizar estas operaciones. Todo esto dificulta el tratamiento con antineoplásicos orales, y no sólo en pacientes con disfagia, sino también en la población pediátrica¹⁰, que frecuentemente requiere formulaciones que permitan individualizar la dosis y que los niños puedan tomar.

Debido al elevado número de consultas que se reciben en los servicios de farmacia sobre este tema, y la relevancia clínica del problema, ya que pueden verse comprometidas la efectividad y/o seguridad del tratamiento antineoplásico, esta revisión tiene como objetivo recopilar la literatura disponible al respecto, con el fin de sintetizarla en una guía que facilite la administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución.

Métodos

En septiembre de 2019 se identificaron los medicamentos antineoplásicos orales aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), a través de la página web de la EMA, y a partir de ahí se confeccionó una lista de los antineoplásicos orales disponibles en España. La lista de medicamentos a estudiar fue repartida entre un grupo de tres farmacéuticos hospitalarios (dos especialistas y un residente). En el periodo comprendido entre septiembre de 2019 y junio de 2020, cada uno revisó los medicamentos asignados, recopilando toda la información relevante disponible. En primer lugar, se revisaron las fichas técnicas de los medicamentos para comprobar si existía información sobre la posibilidad de triturarlos, abrirlos y/o dispersarlos en líquidos o alimentos.

studies, based on pharmacokinetic and stability studies, are necessary in this field as there is a sore need for oral liquid pharmaceutical forms or extemporaneous preparations allowing administration of oral antineoplastic drugs to these patients.

En aquellos casos en los que no se proporcionaba esta información, o bien la ficha técnica recomendaba no partir, abrir, triturar y/o masticar, se acudió a otras fuentes como Pubmed, donde se combinaron los siguientes términos de búsqueda: "nombre del principio activo", "oral antineoplastic", "oral chemotherapy", "deglutition disorders", "drug compounding", "extemporaneous", "crush*", "gastrointestinal intubation" y "nasogastric tube". Se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para seleccionar aquellas que aportaban información relevante (*case reports* de administración en pacientes con disfagia, portadores o no de sonda; estudios farmacocinéticos o de estabilidad de preparaciones líquidas, y cualquier estudio con preparaciones líquidas extemporáneas). A continuación, se completó la búsqueda con otras fuentes como: Micromedex, en el apartado de dosis y administración de cada fármaco; Uptodate, en el apartado de información a pacientes, y de dosis y administración de cada fármaco; la página web del Cancer Care Ontario, en la sección formulario; diversos boletines farmacéuticos y hojas de información de medicamentos, como las del grupo de farmacia oncológica (GEDEFO) y del grupo de farmacia pediátrica (GEFP), ambos pertenecientes a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); guías de administración de medicamentos por sonda, y otras fuentes terciarias de información.

Por último, y sólo en el caso de aquellos medicamentos para los que no se había encontrado ninguna información, se contactó con los laboratorios farmacéuticos que los comercializan, vía correo electrónico o vía telefónica, para recabar algún otro dato al respecto.

Cada farmacéutico revisó la bibliografía que había seleccionado para los medicamentos asignados, y realizó una síntesis de ésta. Para concluir, un médico y un cuarto farmacéutico especialistas revisaron todo el trabajo llevado a cabo.

Resultados

Se realizó una revisión de un total de 64 fármacos antineoplásicos orales, los cuales se encuentran habitualmente en los servicios de farmacia hospitalaria de nuestro entorno. Se obtuvo información relevante para 48 de ellos, de los cuales 44 presentaban la posibilidad de ser administrados en pacientes con dificultades de deglución (un 69% de los fármacos investigados).

Tan sólo uno de los fármacos presentaba forma líquida oral comercializada (trametinib, como medicamento extranjero). El principal método utilizado para la preparación fue la dispersión de la forma farmacéutica sólida en líquido, siendo los disolventes más empleados agua, jarabe simple y Ora-Plus®/Ora-Sweet®. En 3 casos se encontró la recomendación de disolver el medicamento en aceite; en otras ocasiones, la posibilidad de dispersar el medicamento en compota de manzana o zumo de naranja. La trituración de la forma sólida sólo se recomendaba para 10 medicamentos, y el empleo de la forma farmacéutica intravenosa, con el fin de preparar la forma líquida oral, se recomendaba en el caso de 3 fármacos.

Ciertos medicamentos presentaban más de un método de preparación posible. En estos casos, se eligió como método preferente aquel con mayor nivel de evidencia. A igualdad de evidencia, el método de elección se escogió de forma individualizada, atendiendo a criterios como la complejidad de la fórmula o la estabilidad de la misma.

Toda la información obtenida se sintetizó y plasmó en la tabla 1, que consta de una primera columna con los medicamentos investigados, situándose en cada fila un principio activo, junto con su forma farmacéutica y entre paréntesis la marca y/o existencia de genérico. En una segunda columna aparece el método/s de preparación, y en una tercera columna de observaciones se han indicado datos de interés como el tipo de envase a utilizar, las condiciones de conservación, la estabilidad, etc. Cuando no se indica un periodo de estabilidad o caducidad concretos, la administración ha de ser inmediata a la preparación (en el plazo de una hora).

Tabla 1. Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Medicamento	Preparación*	Observaciones
ABIRATERONA comprimido recubierto con película (Zytiga®)	No se recomienda.	El laboratorio farmacéutico no recomienda su trituración, ni disolución, debido a pérdida de eficacia.
AFATINIB comprimido recubierto con película (Giotrif®)	Disolver los comprimidos necesarios en agua caliente a 55 °C ¹¹ .	Testado por sonda.
ALECTINIB cápsula dura (Alecensa®)	Método 1 (de elección): Preparar una suspensión con concentración 50 mg/ml: hacer 10 alícuotas con 10 ml de aceite de oliva, dispersando 7 cápsulas de 150 mg en cada una de ellas. Mezclar las 10 alícuotas y añadir aceite de oliva hasta un volumen final de 210 ml ^{12,13} . Método 2: Dispersar dos cápsulas de 150 mg en 40 ml de agua templada ¹³ .	Método 1: Testado por sonda. Estabilidad no evaluada. Método 2: Información para sonda. Estable 6 horas a 25 °C. La dispersión con agua puede dar problemas de atasco de la sonda.
ANAGRELIDA cápsula dura (Xagrid®, EFG)	Sin información.	
AXITINIB comprimido recubierto con película (Inlyta®)	Disolver los comprimidos en 15 ml de agua ¹⁴ .	Usar jeringa ámbar o evitar exponer a la luz directamente.
BEXAROTENO cápsula blanda (Targretin®)	Preparar una suspensión de concentración 1 mg/ml. Para ello, cortar la cápsula de 75 mg por la mitad y lavar el contenido, suspendiéndolo en 75 ml de agua ¹⁵ .	
BICALUTAMIDA comprimido recubierto con película (Casodex®, Probic®, EFG)	Triturar el comprimido y añadir un poco de agua para formar una pasta. Completar hasta 15 ml de agua y mezclar hasta que no se observen grandes partículas ¹³ .	
BOSUTINIB comprimido recubierto con película (Bosulif®)	Sin información.	
BUSULFÁN comprimido recubierto (Busulfán Aspen®)	Método 1 (de elección): Preparar una suspensión de concentración 2 mg/ml: triturar 50 comprimidos (de 2 mg cada uno) y disolver con 50 ml de jarabe simple ^{13,15-17} . Método 2: Triturar los comprimidos y dispersar en agua ^{13,15} .	Medicamento extranjero. Método 1: Almacenar en frasco ámbar. Estable 30 días refrigerado. Método 2: Testado por sonda. Sin datos de estabilidad.
CABOZANTINIB comprimido recubierto con película (Cabometyx®)	Sin información.	
CAPECITABINA comprimido recubierto con película (Xeloda®, EFG)	Disolver 4 comprimidos de capecitabina 500 mg en 200 ml de agua tibia y remover durante 15 minutos hasta disolución ^{15,18} .	
CICLOFOSFAMIDA comprimido recubierto (Genoxal®)	Pulverizar, dispersar en 20 ml de agua ^{15,19} .	Los comprimidos pueden ser triturados pero el fabricante recomienda utilizar el polvo para solución inyectable para preparar la forma líquida oral ¹⁵ .
CICLOFOSFAMIDA polvo para solución inyectable y para perfusión (Genoxal®)	Método 1: Reconstituir el vial de 1 g con 25 ml de suero fisiológico. Posteriormente, mezclar con jarabe simple u Ora-Plus® en proporción 1:1 para obtener una suspensión de concentración 20 mg/ml ^{15,20} . Método 2: Reconstituir el vial de 1 g con 50 ml de suero fisiológico. Posteriormente, mezclar con jarabe simple u Ora-Plus® hasta un volumen final de 100 ml para obtener una suspensión de concentración 10 mg/ml ^{15,21} .	Almacenar en jeringa/frasco ámbar de cristal. Estabilidad de 56 días refrigerado, o de 8 días a temperatura ambiente si formulado con jarabe simple, o de 3 días a temperatura ambiente si formulado con Ora-Plus®.
CLORAMBUCILO comprimido recubierto con película (Leukeran®)	Método 1 (de elección): Triturar 60 comprimidos en un mortero, añadir 30 ml de metilcelulosa, y jarabe simple hasta un volumen total de 60 ml ¹⁵ . Método 2: Usar técnica de dispersión de comprimidos ¹⁹ .	Medicamento extranjero. Método 1: Proteger de la luz y refrigerar. Agitar bien antes de usar. Estabilidad 7 días.
COBIMETINIB comprimido recubierto con película (Cotellic®)	Sin información.	
CRIZOTINIB cápsula dura (Xalkori®)	Disolver las cápsulas en agua caliente (50 °C), sin triturar ²² .	Testado por sonda.
DABRAFENIB cápsula dura (Tafinlar®)	Ficha técnica no lo recomienda por inestabilidad química ²⁰ . Sin otra información.	Disponible como medicamento extranjero comprimido bucodispersable de 10 mg (presentación pediátrica).

Tabla 1 (cont.). Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Medicamento	Preparación*	Observaciones
DASATINIB comprimido recubierto con película (Sprycel®)	Método 1 (de elección): Preparar una suspensión añadiendo los comprimidos necesarios a 30 ml de 100% zumo de naranja o de manzana (sin conservantes) y dejar reposar. Después de 5, 15 y 20 minutos agitar realizando movimientos circulares durante 3 segundos ^{13,15} . Método 2: Dispensar el comprimido en 10 ml de agua, agitando cada 5 minutos (15 minutos) ¹³ .	Método 1: Testado para sonda. Disolver en zumo de naranja debido a que el agua disminuye su biodisponibilidad. Método 2: Sin datos de estabilidad.
ENZALUTAMIDA comprimido recubierto con película (Xtandi®)	Sin información.	
ERLOTINIB comprimido recubierto con película (Tarceva®, EFG)	Método 1 (de elección): Triturar en un mortero y añadir a una mezcla 1:1 de Ora-Plus®:Ora-Sweet® para obtener una suspensión con concentración 10 mg/ml ²³ . Método 2: Disolver un comprimido en 15 ml de agua ¹³ . Método 3: Desleír el comprimido en un vaso con 100 ml de agua, agitando (8 minutos) ¹⁹ .	Método 1: Conservar en frasco ámbar de plástico. Estable 28 días, a 25 °C. Método 2: Testado por sonda. Método 3: Como precaución, no triturar los comprimidos y no dejar reposar la suspensión.
ESTRAMUSTINA cápsula dura (Estracyt®)	Abrir la cápsula y dispersar en 15 ml de agua ^{19,24} .	
ETOPÓSIDO cápsula blanda (Vepesid®)	Sin información.	
ETOPÓSIDO concentrado para solución para perfusión (Etopósido Teva®)	Extraer la dosis a partir del vial de etopósido 20 mg/ml y diluir con suero fisiológico hasta una concentración de 10 mg/ml ^{13,25,26} .	Almacenar en jeringa oral o en frasco ámbar. Estable 22 días, a temperatura ambiente ^{13,25,26} . La solución puede ser diluida justo antes de administrar con zumo de manzana, zumo de naranja o limonada, hasta una concentración < 0,4 mg/ml para mejorar el sabor ²⁶ .
EVEROLIMUS comprimido (Afinitor®, Votubia®, EFG)	Ficha técnica de Votubia® indica que los comprimidos pueden dispersarse en un vaso con 30 ml de agua, removiendo hasta que estén completamente disgregados (7 minutos) ²⁷ .	La ficha técnica de Afinitor® no recomienda triturar ni masticar ²⁸ .
EVEROLIMUS comprimido dispersable (Votubia®)	Se deben tomar como una suspensión, utilizando agua como vehículo ²⁷ .	Emplear una jeringa oral o vaso pequeño. Las presentaciones de 2 mg, 3 mg y 5 mg de Votubia® son comprimidos dispersables.
FLUDARABINA comprimido recubierto (Beneflur®)	Sin información.	
GEFITINIB comprimido recubierto con película (Iressa®, EFG)	Sin triturar, dispersar el comprimido en medio vaso de agua, removiendo de vez en cuando (puede llevar hasta 20 minutos) ²⁹ .	Puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.
HIDROXICARBAMIDA cápsula dura (Hydrea®)	Método 1 (de elección): Dispersar el contenido de 20 cápsulas en 50 ml de agua a temperatura ambiente. Agitar durante varias horas. Filtrar la solución para eliminar los excipientes insolubles, y añadir 50 ml de jarabe saborizado para obtener una concentración final de 100 mg/ml ¹⁵ . Método 2: Abrir las cápsulas necesarias, dispersar el contenido en un vaso de agua ³⁰ . Método 3: Abrir y dispersar en 20 ml de agua ¹⁹ .	Método 1: Envasar en frasco de plástico ámbar. Estabilidad de 3-9 meses a temperatura ambiente. No utilizar agua caliente, ya que reduce la estabilidad química. Método 2: Es normal que algunos excipientes no solubles queden en la superficie. Método 3: Para sonda.
IBRUTINIB cápsula (Imbruvica®)	Abrir las cápsulas, dispersar el contenido en agua ^{31,32} .	Testado por sonda nasogástrica y gastrostomía.
IBRUTINIB comprimido recubierto con película (Imbruvica®)	En ficha técnica no se recomienda romper ni masticar el comprimido. Sin otra información.	
IDELALISIB comprimido recubierto con película (Zylelig®)	Sin información.	
IMATINIB comprimido recubierto con película (Glivec®, EFG)	Método 1 (de elección): Triturar y mezclar con Ora-Sweet® para obtener una suspensión de 40 mg/ml ²³ . Método 2: Disolver los comprimidos en un vaso de 200 ml de agua o zumo de manzana (50 ml para el comprimido de 100 mg y 200 ml para el de 400 mg), agitar hasta la completa disolución ^{33,15} .	Método 1: Estable 14 días almacenado en frascos de plástico ámbar, a 25 °C y 4 °C.

Tabla 1 (cont.). Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Medicamento	Preparación*	Observaciones
IMATINIB cápsula dura (EFG)	El contenido de las cápsulas puede dispersarse en un vaso de agua mineral o zumo de manzana ³⁴ .	
LAPATINIB comprimido recubierto con película (Tyverb [®])	Triturar los comprimidos y disolver el polvo con una mezcla de Ora-Plus [®] y Ora-Sweet [®] 1:1, para obtener una suspensión de concentración 50 mg/ml. Agitar durante 15 minutos ²³ .	Conservar en frasco ámbar de plástico. Estable 28 días, a 25 °C.
LENALIDOMIDA cápsula dura (Revlimid [®])	Dispersar la cápsula entera, sin abrir, en agua caliente (55 °C) ^{35,13} .	En vial de cristal o jeringa. Estable en agua caliente durante 24 horas. Testado para sondas de gastrostomía.
LENVATINIB cápsula dura (Lenvima [®] , Kisplyx [®])	Disolver las cápsulas completas, sin abrir, dejándolas reposar en agua o zumo de manzana, durante 10 minutos. Después agitar durante al menos 3 min ^{36,13} .	Estable 24 horas. Testado para administración por sonda nasogástrica.
LOMUSTINA cápsula (CeeNU [®])	Abrir las cápsulas y dispersar el contenido en una pequeña cantidad de zumo de manzana, yogur o helado ³⁷ .	Medicamento extranjero.
MELFALÁN comprimido recubierto con película (Alkérán [®])	Método 1: No se recomienda ¹⁵ . Método 2: Usar técnica de dispersión de comprimidos ¹⁹ .	Medicamento extranjero. Método 1: Cuando se prepara en metilcelulosa, o jarabe simple, o sirope de cereza, se descompone rápidamente ¹⁵ . Método 2: Recomendación para sonda.
MERCAPTOPURINA comprimido (Mercaptopurina Silver [®])	Método 1 (de elección): Triturar 30 comprimidos, añadir 5 ml agua, agitando para formar una pasta. Luego añadir 10 ml de jarabe simple y jarabe de cereza hasta un volumen final de 30 ml, para obtener una suspensión de 50 mg/ml ^{15,38} . Método 2: Triturar 10 comprimidos y añadir a una mezcla 1:1 de Ora-Plus [®] :Ora-Sweet [®] , mediante dilución geométrica hasta un volumen final de 100 ml ^{39,40} . Método 3: Usar técnica de dispersión de comprimidos, con 10 ml de agua ¹⁹ .	Método 1: Envasar en frasco de cristal ámbar. Agitar bien antes de usar. Estabilidad a temperatura ambiente 5 semanas. Si se añade ácido ascórbico al 0,1%, aumenta la caducidad a 11 semanas a temperatura ambiente. Método 2: Conservar en contenedor de cristal o plástico, a temperatura ambiente. Método 3: Recomendación para sonda. Sin datos de estabilidad.
METOTREXATO comprimido (Metotrexato WYETH [®] , EFG)	Dispersar los comprimidos en 10 ml de agua, agitar hasta completa disolución ^{13,19} .	Es de elección la solución preparada a partir del vial.
METOTREXATO solución inyectable (WYETH [®] , EFG)	Método 1 (de elección): Añadir 20 g de bicarbonato sódico a 250 ml de jarabe de cereza y completar con agua destilada csp. 1.000 ml. Añadir 80 ml de metotrexato del vial de 25 mg/ml para obtener una solución de 2 mg/ml ⁴¹ . Método 2: Mezclar 250 ml de jarabe de cereza, añadir 20 g de bicarbonato sódico y entonces añadir agua clorofórmica csp. 1.000 ml. Tomar 1,6 ml del vial de metotrexato de 25 mg/ml, y llevar hasta un total de 20 ml con la solución preparada anteriormente, para obtener una solución de 2 mg/ml ¹⁵ .	Envasar en frasco de vidrio claro o ámbar. Estabilidad 1 mes refrigerado o a temperatura ambiente. No hay diferencias de biodisponibilidad, Cmax o AUC entre los comprimidos y la solución oral.
MIDOSTAURINA cápsula blanda (Rydapt [®])	Sin información.	
MITOTANO comprimido (Lysodren [®])	Triturar comprimidos y disolver con aceite de TCM; cada gramo se disolvió con 2 ml de TCM y esta solución fue añadida a otra comida con contenido graso como leche, leche chocolatada o yogur ⁴² .	
NILOTINIB cápsula dura (Tasigna [®])	El contenido de las cápsulas se puede dispersar en una cucharadita de compota de manzana ⁴³ .	No debe utilizarse más de una cucharadita de compota de manzana, ni ningún otro alimento aparte de compota de manzana.
NIRAPARIB cápsula dura (Zejula [®])	Sin información.	
OLAPARIB comprimido recubierto con película (Lynparza [®])	No se recomienda.	La industria no recomienda su triturado/ disolución por pérdida de eficacia.
OLAPARIB cápsula dura (Lynparza [®])	No se recomienda.	La industria no recomienda su triturado/ disolución por pérdida de eficacia.
OSIMERTINIB comprimido recubierto con película (Tagrisso [®])	Dispersar en 50 ml de agua sin gas, sin triturar. Agitar hasta que esté dispersado. En caso de administración por sonda nasogástrica, se puede dispersar el comprimido en 15 ml de agua ⁴⁴ .	

Tabla 1 (cont.). Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Medicamento	Preparación*	Observaciones
PALBOCICLIB cápsula dura (Ibrance®)	Disolver las cápsulas en agua caliente y agitar vigorosamente al menos 4 minutos. Dejar reposar 10 minutos y volver a mezclar la suspensión varias veces mediante inversión ¹³ .	Estable 2 horas a temperatura ambiente, almacenada en jeringa. Recomendación para sonda nasogástrica (≥ 8 Fr) y gastrostomía.
PAZOPANIB comprimido recubierto con película (Votrient®)	Añadir 25 comprimidos a 25 ml de agua y dejar reposar hasta que los comprimidos empiecen a desintegrarse. Remover hasta obtener una pasta y completar con Ora-Sweet® mediante dilución geométrica hasta un volumen de 100 ml y terminar de mezclar haciendo círculos (no agitar para evitar formar espuma) ^{45,46} .	Envasar en frasco ámbar de cristal. Mezclar haciendo círculos durante 30 segundos previamente a la dosificación. Caducidad 35 días, conservado en frigorífico. Testado por sonda nasogástrica.
POMALIDOMIDA cápsula dura (Imnovid®)	Obtener una suspensión dispersando el contenido de la cápsula en agua (2 mg en 75 ml) ⁴⁷ .	A continuación, administrar 140 ml de agua.
PONATINIB comprimido recubierto con película (Iclusig®)	Sin información.	
PROCARBAZINA cápsula (Natulan®)	Método 1 (de elección): Abrir 10 cápsulas, añadir 2 ml de glicerina y mezclar hasta obtener una pasta. Completar, mediante dilución geométrica, hasta 50 ml con jarabe de fresa, para formar una suspensión de 10 mg/ml ¹⁵ . Método 2: Abrir y dispersar en 20 ml de agua ¹⁹ .	Método 1: Envasar en frasco de cristal ámbar. Método 2: Recomendación para sonda.
REGORAFENIB comprimido recubierto con película (Stivarga®)	Sin información.	
RIBOCICLIB comprimido recubierto con película (Kisqali®)	Sin información.	
RUXOLITINIB comprimido (Jakavi®)	Disolver cada comprimido con 40 ml de agua y agitar durante 10 minutos ¹³ .	Se recomienda administrar en las 6 horas posteriores a la preparación. Recomendación para sonda nasogástrica (≥ 8 Fdar).
SORAFENIB comprimido recubierto con película (Nexavar®)	Disolver 2 comprimidos en 60 ml de agua y dejar reposar. A los 5 minutos, empezar a remover hasta que se dispersen los comprimidos y se forme una fina suspensión (otros 5 minutos más) ¹⁵ .	Puede que se observen restos de la película pero esto no tiene relevancia.
SUNITINIB cápsula dura (Sutent®)	Método 1 (de elección): Abrir y dispersar el contenido de las cápsulas en una mezcla 1:1 de Ora-Plus®:Ora-Sweet®, para obtener una suspensión de concentración 10 mg/ml. La suspensión es viscosa y tiene que ser bien agitada ⁴⁸ . Método 2: Abrir la cápsula y añadir el contenido de cada cápsula a una cucharadita de compota de manzana o yogur, a temperatura ambiente. Repetir el proceso con cada cápsula ⁴⁹ . Método 3: El contenido de las cápsulas (hasta 750 mg) puede ser mezclado con 75 ml de zumo de manzana ¹⁵ .	Método 1: Envasado en frasco de plástico ámbar. Estable 60 días a temperatura ambiente o refrigerado a 4 °C. Método 2: Administrar en un plazo máximo de 30 minutos. Beber 60 ml de agua o zumo de manzana tras su administración. Método 3: Administrar en el plazo de 2 horas.
TALIDOMIDA cápsula dura (Thalidomide Celgene®)	Abrir y dispersar el contenido de las cápsulas en 20 ml de agua ¹⁹ .	Medicamento extranjero. Recomendación para sonda.
TEMOZOLOMIDA cápsula dura (Temodal®, EFG)	Método 1 (de elección): Mezclar el contenido de 10 cápsulas 100 mg con 500 mg Povidona K-30 en polvo. Triturar y mezclar hasta obtener un polvo fino. Añadir 25 mg de ácido cítrico anhídrido disuelto en 1,5 ml de agua y mezclar para formar una pasta. Agregar 50 ml Ora-Plus® y mezclar. Posteriormente añadir Ora-Sweet® u Ora-Sweet SF® hasta un volumen final de 100 ml, agitando bien para obtener una suspensión de concentración 10 mg/ml ⁵⁰ . Método 2: Abrir y dispersar el contenido con 20 ml de zumo de naranja ¹⁹ .	Método 1: Envasar en frasco ámbar de plástico. Agitar bien antes de usar. Estabilidad 60 días refrigerado a 4 °C. No conservar más de una semana a temperatura ambiente si se elaboró con Ora-Sweet®, o más de 2 semanas si se elaboró con Ora-Sweet SF®. Método 2: Recomendación para sonda.
TIOGUANINA comprimido (Lanvis®)	Triturar 15 comprimidos, añadir 15 ml Ora-Plus® y Ora-Sweet® en cantidad suficiente para 30 ml ⁵¹ .	Medicamento extranjero.
TOPOTECÁN cápsula dura (Hycamtin®)	Abrir, dispersar en 20 ml de agua y administrar ¹⁹ .	Recomendación para sonda.
TRAMETINIB comprimido recubierto con película (Mekinist®)	Sin información.	

Tabla 1 (cont.). Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Medicamento	Preparación*	Observaciones
TRAMETINIB polvo para suspensión oral (Mekinist®)	Proceder según ficha técnica.	Medicamento extranjero.
TRETINOÍNA cápsula blanda (Vesanoid®)	Método 1 (de elección): Añadir las cápsulas a 10 ml de agua destilada a 45 °C, junto con 5 ml de aceite mineral, en una jeringa de 20 ml. Agitar vigorosamente hasta completa disolución (más de 5 minutos) ⁵² . Método 2: Disolver las cápsulas blandas enteras con 20 ml de agua estéril a 37 °C ⁵³ .	Método 1: Proteger de la luz. Caducidad 24 horas. Testado por sonda. Método 2: Testado por sonda nasogástrica.
TRIFLURIDINA TIPIRACIL comprimido recubierto con película (Lonsurf®)	Sin información.	
VANDETANIB comprimido recubierto con película (Caprelsa®)	Dispersar los comprimidos en medio vaso de agua no carbonatada, sin triturar. Remover hasta que se disperse (10 minutos) ⁵⁴ .	No deben usarse otros líquidos. Puede ser administrado a través de sonda nasogástrica o de gastrostomía.
VEMURAFENIB comprimido recubierto con película (Zelboraf®)	Disolver un comprimido en 15 ml de agua ⁵⁵ .	Vemurafenib es casi insoluble en agua pero los comprimidos están formulados como microprecipitado, lo que aumenta la solubilidad. Testado por sonda nasogástrica.
VENETOCLAX comprimido recubierto con película (Venclyxto®)	Sin información.	
VINORELBINA cápsula blanda (Navelbine®, EFG)	Ficha técnica no recomienda su manipulación. No se recomienda su administración por sonda ¹⁹ . Sin otra información.	
VISMODEGIB cápsula dura (Erivedge®)	Dispersar la cápsula en 50 ml de agua templada ¹³ .	Testado por sonda de gastrostomía.
VORINOSTAT cápsula (Zolinz®)	Disolver el contenido de 20 cápsulas en 20 ml de Ora-Plus® y agitar para homogenizar. Añadir Ora-Sweet® hasta un volumen final de 40 ml y agitar para obtener una suspensión de concentración 50 mg/ml ¹⁵ .	Medicamento extranjero. Envasar en frasco de cristal ámbar o transparente.

AUC: área bajo la curva de concentraciones plasmáticas; Cmax: concentración máxima; csp.: cantidad suficiente para; EFG: especialidad farmacéutica genérica; TCM: triglicéridos de cadena media.

*La manipulación de antineoplásicos se debe realizar siguiendo las directrices de manipulación de medicamentos peligrosos. La preparación de antineoplásicos orales se debe realizar en cabina de seguridad biológica tipo I, empleando los equipos de protección individual pertinentes (doble guante, bata y mascarilla). Para la administración de antineoplásicos orales con forma sólida se recomienda el empleo de guante simple, y para las formas líquidas, doble guante y bata, utilizando protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura, y respiratoria si hay posibilidad de inhalación⁵⁶⁻⁵⁸.

Discusión

La presencia de disfagia, junto con la ausencia de formas farmacéuticas líquidas orales comercializadas, crea la necesidad de buscar métodos de preparación y administración de los antineoplásicos orales en estos pacientes. El problema radica en que en la mayoría de los casos esta información no suele estar recogida en ficha técnica, siendo necesario realizar una búsqueda bibliográfica para dar respuesta a esta necesidad.

Se han publicado algunos casos clínicos, estudios de estabilidad y estudios farmacocinéticos, pero muchas veces sin aportar información sobre la forma en que se llevó a cabo la preparación del medicamento. Las preparaciones orales líquidas de antineoplásicos con datos de estabilidad son poco frecuentes, tratándose en la mayoría de los casos de preparaciones extemporáneas, para administración inmediata^{13,15}. Existe una revisión reciente sobre la preparación y administración de antineoplásicos orales por sonda enteral, publicada en Estados Unidos, con la limitación de incluir medicamentos no disponibles en nuestro medio, y por otro lado la de no incluir otros antineoplásicos orales habituales en nuestra práctica clínica¹³.

La modificación de la forma farmacéutica para adaptarla a la administración en pacientes con disfagia puede conducir a que los medicamentos vean alterada su biodisponibilidad, con la posible modificación del efecto terapéutico⁵⁹. Como se muestra en la tabla 1, en algunos casos se debe modificar la formulación o tener en cuenta una serie de consideraciones

para garantizar la calidad del tratamiento administrado al paciente. Es por ello que la falta de información y de formación en la preparación y administración de medicamentos en pacientes con disfagia compromete a menudo la seguridad y efectividad de los tratamientos, ya que se manipulan formas farmacéuticas que no se deben, sin además tener en cuenta otros criterios como la compatibilidad con otros medicamentos, nutrición, o con el vehículo en el que se diluyen⁶⁰⁻⁶².

En las situaciones en las que el paciente presente dificultad para deglutir, siendo portador o no de sonda enteral, estaría justificado emplear métodos de preparación y administración muchas veces no contemplados en ficha técnica, siempre y cuando haya estudios que lo sostengan específicos para el medicamento en cuestión. En aquellos casos donde no existe ninguna información al respecto, será preciso estudiar caso a caso, teniendo en cuenta el balance beneficio/riesgo y las posibles alternativas terapéuticas.

Cabe recordar que la manipulación de antineoplásicos orales se debe realizar de acuerdo con las recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos⁶⁰⁻⁶². Asimismo, en la administración de medicamentos por sonda han de seguirse unas recomendaciones generales como es no mezclar el medicamento en cuestión con otros medicamentos ni con nutrición enteral, o lavar la sonda con 15 ml de agua antes y después de la administración¹³.

Esta revisión presenta como principal limitación precisamente la escasez de información hallada, tanto a nivel de fichas técnicas del medicamento

como en el resto de fuentes consultadas, junto con la baja calidad de la evidencia. Es por ello que reiteramos la necesidad de una mayor investigación en este campo, con estudios de estabilidad y estudios farmacocinéticos, que garanticen la administración de antineoplásicos orales en casos de trastorno de la deglución.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Agradecimiento al Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería, España).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2005;10(3):198-204.
- Marosi C, Koller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000020.
- Barczi SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang*. 2000;21(4):347-61.
- Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(1):23-8.
- Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48.
- Documento de consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). [Internet] Octubre 2009 [consultado 10/09/2019]. Disponible en: https://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
- Advancing health through innovation: 2019 new drug therapy approvals. Center for Drug Evaluation and Research [actualizado 14/1/2020; consultado 01/09/2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals2019>
- Siden R, Wolf M. Disintegration of chemotherapy tablets for oral administration in patients with swallowing difficulties. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(2):145-50.
- Hidalgo FJ, Delgado E, García Marco D, De Juana P, Bermejo T. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp*. 1995;19(5):251-8.
- Traynor K. Pediatric cancer chemotherapy formulations remain elusive. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(3):170-1.
- Karasuno T, Nishiura N, Takamori H, Kodama K. Successful afatinib treatment through nasogastric tube in a ventilated patient with non-small cell lung cancer. *Adv Mod Oncol Res*. 2017;3(4):234.
- Bejarano Varas MT, Gould S, Charlot M. Response to alectinib oil-based suspension in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in a patient unable to swallow: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1722-5.
- Spencer SH, Menard SM, Labeled MZ, Krueger CD, Sarna KV. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):703-17.
- BC Cancer [Internet]. Vancouver: BC Cancer. Cancer Drug Manual: Axitinib; 2014 [consultado 15/10/2019]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Axitinib_monograph_1March2014.pdf
- Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):164-92.
- Takekoto CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and neonatal dosage handbook. 20.ª ed. Hudson (OH): LexiComp. American Pharmacists Association; 2013.
- Bragalone LD. Drug information Handbook for Oncology. 13.ª ed. United States: LexiComp. American Pharmacists Association; 2011.
- Pharmacy. Dissolving capecitabine tablets [Internet]. Canterbury: East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust; [2019] [consultado 02/10/2019]. Disponible en: <https://www.ekhufft.nhs.uk/patients-and-visitors/information-for-patients/patient-information-leaflets/?entryid103=197830&q=0%7ecapecitabine%7e>
- Peña Pedrosa JA, Santiago Pérez A, Arenaza Peña AE, Arias Fernández L, Benítez Giménez MT, Bilbao Gómez-Martino C, et al. Guía de administración de medicamentos por sonda de alimentación enteral. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; 2012 [consultado 22/09/2019]. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DGuia+de+administración+de+medicamentos+por+sondas+de+alimentación+enteral.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812967550&ssbinary=true>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tafinlar: EPAR – Product information; 18/09/2013 [consultado 27/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar#product-information-section>
- Kennedy R, Groepper D, Tegen M, Christensen R, Navid F, Gajjar A, et al. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions. *Ann Pharmacother*. 2010;44(2):295-301. DOI: 10.1345/aph.1M578
- Tamai K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Tachikawa R, Otsuka K, et al. Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir Investig*. 2013;51(1):46-8.
- Li Q, Liu Z, Kalli S, Wetz K, Griffith N, Poi MJ. Stability of extemporaneous erlotinib, lapatinib, and imatinib oral suspensions. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(17):1331-7.
- Gago Sánchez A, Garzós Martín de Almagro MC, Calañas Continente A, Molina Puerta MJ. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica [Internet]. Córdoba: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos Hospitalarios (SAFH) y Sociedad Andaluza de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica (SAEN); [2005] [consultado 28/10/2019]. Disponible en: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/boletines/guia_admon_sng.pdf
- McLeod HL, Relling MV. Stability of etoposide solution for oral use. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(11):2784-5.
- BC Cancer [Internet]. Vancouver: BC Cancer. Cancer Drug Manual: Etoposide; 2006 [consultado 22/10/2019]. Disponible en: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Etoposide_monograph.pdf
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Votubia: EPAR – Product information; 19/09/2011 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votubia#product-information-section>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Afinitor: EPAR – Product information; 02/09/2009 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor#product-information-section>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Iressa: EPAR – Product information; 22/07/2009 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa#product-information-section>
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA) [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Hydrea: ficha técnica del medi-

Aportación a la literatura científica

La administración de antineoplásicos orales en pacientes con dificultad de deglución es un tema de creciente interés y, sin embargo, es un campo donde la información es bastante limitada. En este trabajo se ha realizado una revisión de la literatura disponible, sintetizándose en una guía de fácil consulta para la preparación y administración del tratamiento antineoplásico oral en este grupo de pacientes.

Con la presente revisión se contribuye, por tanto, a facilitar el acceso a la información acerca de la preparación y administración de los medicamentos antineoplásicos orales disponibles en nuestro entorno en pacientes con disfagia, portadores o no de sonda de alimentación, con el fin último de mejorar la seguridad y el cumplimiento de los objetivos terapéuticos.

Se trata de una información de especial interés para médicos, farmacéuticos y enfermeros, que agilizará las consultas y facilitará el manejo de los pacientes oncohematológicos con problemas de deglución.

- cemento; 21/05/1998 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61633/FT_61633.html
31. Alsuliman T, Belghoul M, Choufi B. Ibrutinib Treatment through Nasogastric Tube in a Comatose Patient with Central Nervous System Localization of Mantle Cell Lymphoma. *Case Rep Hematol.* 2018;2018:5761627.
 32. Maddox JM, Majid M. Use of Ibrutinib Via Nasogastric (NG) Tube & Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tube. *Blood.* 2016; 128(22):5371.
 33. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Glivec: EPAR – Product information; 18/08/2009 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec#product-information-section>
 34. Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA) [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Imatinib Cipla 400 mg cápsulas duras EFG: ficha técnica del medicamento; 23/09/2016 [consultado 30/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80717/FT_80717.html
 35. Morita TO, Yamaguchi A, Kimura S, Fujii H, Endo K, Izumi K, et al. Stability of lenalidomide suspension after preparation by a simple suspension method for enteral tube administration. *J Oncol Pharm Pract.* 2016;22(4):579-83.
 36. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Lenvima: EPAR – Product information; 25/06/2015 [consultado 02/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima#product-information-section>
 37. Grupo de trabajo Español Farmacia Pediátrica (GEFP) y grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa de información al paciente pediátrico y cuidadores sobre quimioterapia oral: lomustina 10 mg cápsulas (CeeNU®) [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [consultado 04/11/2019]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/tripticos-adolescentes/CeeNU-10-mg-CAPSULAS-LOMUSTINA.pdf>
 38. Nahata MC, Vinita B. Pediatric drug formulations. 7ª ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Co.; 2018.
 39. Michigan Collaborative Standardization of Compounded Oral Liquids: Mercaptopurine [Internet]. Ann Arbor: University of Michigan College of Pharmacy; [May 2013] - [consultado 10/03/2020]. Disponible en: <https://mipedscompounds.org/sites/default/files/standard-formulations/Mercaptopurine.pdf>
 40. Peacock GF, Sauvageot J, Hill A, Killian A. Evaluation of the Stability of Mercaptopurine Suspension Compounded in a Commercial Vehicle and the Determination of an Appropriate Beyond-use Date. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(1):81-5.
 41. Jundi JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20(11):1845-9.
 42. Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(8):513-24.
 43. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tasigna: EPAR – Product information; 29/09/2009 [consultado 11/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tasigna#product-information-section>
 44. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tagrisso: EPAR – Product information; 17/02/2016 [consultado 11/11/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
 45. Loyd V, Allen Jr. Pazopanib Oral Suspension. *US Pharmacist.* 2015;40(10):61-2.
 46. Watanabe T, Kurata T, Sano K, Suzuki S, Kaneko T, Motobayashi M, et al. Dramatic Reduction in Tumor Size During 5 Months of Pazopanib Therapy in Combination With Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in an Early Infant With Progressive Soft Tissue Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):154-6.
 47. Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):489-501.
 48. Navid F, Christensen R, Minkin P, Stewart CF, Furman WL, Baker S. Stability of sunitinib in oral suspension. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):962-6.
 49. DuBois SG, Shusterman S, Reid JM, Ingle AM, Ahern CH, Baruchel S, et al. Tolerability and pharmacokinetic profile of a sunitinib powder formulation in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):1021-7.
 50. Trissel LA, Zhang Y, Koontz SE. Temazolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions. *Int J Pharm Compd.* 2006;10(5):396-9.
 51. Aliabadi HM, Romanick M, Somayaji V, Mahdipoor P, Lavasanifar A. Stability of compounded thioguanine oral suspensions. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(10):900-8.
 52. Okumura LM, Baruel Okumura PC, Veroneze C. Administration of all-trans retinoic acid through enteral tubes in acute promyelocytic leukemia: the handling of cytotoxic agents and clinical benefits. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(1):86-8.
 53. Bargetzi MJ, Tichelli A, Gratwohl A, Speck B. Oral All-transretinoic acid administration in intubated patients with acute promyelocytic leukemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(45):1944-5.
 54. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Caprelsa: EPAR – Product information; 17/02/2016 [consultado 10/10/2019]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
 55. Khimani F, Hoban C, Williams V, Mavromatis B, Auber ML, Abraham J, et al. Efficacy of solubilized vemurafenib administered via nasogastric tube. *Future Oncol.* 2014;10(2):165-70
 56. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016 [Internet]. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). [2016] - [consultado 05/09/2019]. Disponible en: www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html
 57. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). [2016] - [consultado: 05/09/2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>
 58. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Base de datos: InfoMep (Información para los profesionales sanitarios sobre medicamentos peligrosos) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). [2018] - [consultado 05/09/2019]. Disponible en: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/base-de-datos-infomep-informacion-para-los-profesionales-sanitarios-sobre-medicamentos-peligrosos-ano-2018>
 59. Arenas Villafranca JJ, Nieto Guindo M, Romero Domínguez R, Tortajada Goitia B, Faus Felipe V. Review of enteral drugs administration for viral diseases: HIV, HBV and HCV. *Farm Hosp.* 2013;37(5):412-8.
 60. Caussin M, Mourier W, Philippe S, Capet C, Adam M, Reynero N, et al. Crushing drugs in geriatric units: an "handicraft" practice with frequent errors which imposed recommendations. *Rev Med Interne.* 2012;33(10):546-51.
 61. Dashti-Khavidaki S, Badri S, Eftekharzadeh SZ, Keshkar A, Khalili H. The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):757-64.
 62. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) [Internet]. Horsham: Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Preventing errors when drugs are given via enteral feeding tubes; [06/05/2010] - [consultado 13/09/2019]. Disponible en: <https://www.ismp.org/resources/preventing-errors-when-administering-drugs-enteral-feeding-tube>



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders

Guía de administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución

Eduardo Tejedor-Tejada¹, Pablo Nieto-Guindo¹, Javier Tejedor-Tejada², Estrella Martínez-Velasco¹, Araceli Gómez-Sánchez³

¹Department of Hospital Pharmacy, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. Spain. ²Department of Digestive Surgery, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid. Spain. ³Department of Hospital Pharmacy, Hospital Costa del Sol, Marbella. Spain.

Author of correspondence

Eduardo Tejedor Tejada
Hospital Universitario Torrecárdenas
c/Hermanidad Donantes de sangre, s/n
04009 Almería. Spain.

Email:
edutejedor91@gmail.com

Received 4 January 2021;
Accepted 22 February 2021.
DOI: 10.7399/fh.11628

How to cite this paper

Tejedor-Tejada E, Nieto-Guindo P, Tejedor-Tejada J, Martínez-Velasco E, Gómez-Sánchez A. A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders. *Farm Hosp.* 2021;45(3):126-34.

Abstract

Objective: To review the available literature on the administration of oral antineoplastic drugs in patients with swallowing disorders and systematize the information obtained.

Method: Between September 2019 and April 2020, two hospital pharmacists drew up a list of the oral antineoplastic drugs available in Spain, which was then distributed to three hospital pharmacists, each of whom carried out a literature search and a review. An analysis was made of the prescribing information and searches were performed in Pubmed, Micromedex, Uptodate, the Cancer Care Ontario website, different pharmaceutical bulletins, feeding tube administration guidelines, and tertiary information sources. Lastly, the pharmaceutical industry was contacted. The group systematized the information obtained, after which a fourth hospital pharmacist and an independent physician reviewed the work carried out.

Results: A total of 64 oral antineoplastic drugs were reviewed. Relevant information was obtained for 48 drugs, of which 44 were amenable to administration to these patients (69% of the investigated drugs). A systematization of the information found was carried out.

Conclusions: Despite having found different methods for preparing and administering most of the oral antineoplastic drugs reviewed, the information compiled was rather scarce and with a low level of evidence. Further

Resumen

Objetivo: Revisar la literatura disponible sobre la administración de antineoplásicos orales en pacientes con trastornos de la deglución y realizar una síntesis de la información hallada.

Método: En el periodo septiembre 2019-junio 2020, tres farmacéuticos hospitalarios elaboraron una lista con los antineoplásicos orales disponibles en España, la cual fue repartida, y cada cual llevó a cabo la búsqueda y revisión bibliográfica de los medicamentos asignados. Se revisaron las fichas técnicas y así como Pubmed, Micromedex, Uptodate, la página web del Cancer Care Ontario, diferentes boletines farmacéuticos, guías de administración por sonda y otras fuentes terciarias de información. En último lugar, se contactó con la industria farmacéutica. Posteriormente cada uno sintetizó la información que había hallado y para concluir, un médico y un cuarto farmacéutico hospitalario revisaron todo el trabajo llevado a cabo.

Resultados: Se revisaron un total de 64 fármacos antineoplásicos orales. Se obtuvo información pertinente en el caso de 48, de los cuales 44 presentaban posibilidad de administración en estos pacientes (un 69% de los fármacos investigados). Se realizó una síntesis de la información hallada.

Conclusiones: Pese a haber encontrado posibles métodos de preparación y administración para la mayoría de los antineoplásicos orales revisados, se constata que la información es más bien escasa y con bajo nivel

KEYWORDS

Antineoplastic agents; Oral chemotherapy;
Deglutition disorders; Drug compounding; Extemporaneous;
Drug administration routes; Gastrointestinal intubation.

PALABRAS CLAVE

Antineoplásicos; Quimioterapia oral; Trastornos de deglución;
Preparación de medicamentos; Extemporánea; Vías de
administración de medicamentos; Intubación gastrointestinal.



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.

studies, based on pharmacokinetic and stability studies, are necessary in this field as there is a sore need for oral liquid pharmaceutical forms or extemporaneous preparations allowing administration of oral antineoplastic drugs to these patients.

Introduction

Although elderly patients tend to be underrepresented in clinical trials, they account for a significant proportion of cancer patients¹. It is undeniable that aging exponentially increases the risk of cancer. Approximately 60% of new cancer cases are diagnosed in persons over 65 years of age².

It is a well-known fact that dysphagia is an increasingly serious health problem among our aging population. Age-related changes in the physiology of swallowing and age-related diseases are factors that predispose the elderly to dysphagia. Although there is a dearth of precise data on the prevalence of dysphagia, the most conservative estimations suggest that the condition affects up to 15% of elderly persons³.

However, cancer patients are not prone to dysphagia only on account of their age. There are also a series of tumors that have been specifically associated with the disorder. In fact, dysphagia is one of the main symptoms of and one of the main obstacles to treatment for several oncological conditions such as head and neck tumors⁴, esophagus cancer⁵, thyroid cancer, and lymphoma, among others.

Oral therapy is becoming increasingly common in treating oncological and hematological disorders not least because patients have been shown to prefer that route of administration⁶. In 2019, 8 of the 12 new antineoplastics approved by the US Food and Drug Administration were oral compounds⁷. Nonetheless, patients with swallowing difficulties who receive oral chemotherapy may exhibit lack of adherence and require changes or discontinuations in their treatment, which could negatively impact their clinical results⁸.

Administration of oral drugs to patients with swallowing problems, who may or may not be on enteral nutritional support, represents a challenge for pharmaceutical care. Generally, solid medications must be crushed or opened, and a suspension/solution is prepared to prevent feeding tube blockage. However, such operations are often ill suited to enteric tablets, and sustained and/or controlled-release formulations⁹. On top of these problems, the label of oral antineoplastics does not usually contain information on the advisability of carrying out such operations. All of this complicates treatment with oral antineoplastics not only in patients with dysphagia, but also in the pediatric population¹⁰, who usually require formulations allowing individualized dosing schemes to ensure drug safety and efficacy.

This is an issue of unquestionable clinical significance as it relates to the effectiveness and/or safety of antineoplastic treatment. Taking into consideration the large number of consultations made to hospital pharmacies about this subject, this review article seeks to compile the literature available with a view to the development of a series of guidelines that may facilitate administration of oral antineoplastics in patients with swallowing disorders.

Methods

In September 2019 a review was carried out of all the oral antineoplastic drugs approved by the European Medicines Agency (EMA), as published on the Agency's website. Subsequently, a list was drawn up of the oral antineoplastics available in Spain. The list was distributed among a group of hospital pharmacists (two specialists and a resident), each being assigned a set of drugs. Between September 2019 and June 2020, the group members compiled all the information available on the drugs assigned to them. Firstly, they reviewed the labels of the different medications to find out whether such labels contained any information regarding the possibility of crushing, opening and/or dispersing them in fluids or food.

In those cases where this information was not available, or where the products' label recommended not to split, open, crush or chew the medication, recourse was made to Pubmed, where the following keywords were searched: "name of the active ingredient", "oral antineoplastics", "oral chemotherapy", "deglutition disorders", "drug compounding", "extemporaneous", "crush*", "gastrointestinal intubation" and "nasogastric tube". The titles and abstracts of the different publications were reviewed to select those that contained relevant information (case reports on the administration

de evidencia. Es necesario seguir investigando en este campo, ya que se precisan formas farmacéuticas líquidas, o preparaciones extemporáneas, que en base a estudios farmacocinéticos y de estabilidad permitan la administración de antineoplásicos orales en este grupo de pacientes.

of medication to patients with dysphagia, whether or not on nutritional support; pharmacokinetic studies; studies on the stability of liquid formulations; and any study on extemporaneous liquid dosage forms). The review was completed with searches in other sources such as Micromedex (dosing/administration section); Uptodate (patient information and dosing/administration sections); the Cancer Care Ontario website (drug formulary section); pharmaceutical newsletters and medication fact sheets, such as the ones produced by the Spanish Society of Hospital Pharmacist (SEFH)'s oncological pharmacy (GEDEFO) and pediatric pharmacy (GEFP) groups; guidelines on the administration of drugs through feeding tubes; and other (tertiary) sources of information.

Lastly, and only in the case of drugs where no information was available, contact was established with the pharmaceutical companies that manufacture them, via email or telephone, to gather the required data.

Each group member reviewed and analyzed the literature they had selected on each of the drugs assigned to them. Finally, an independent physician and a fourth pharmacist reviewed the whole work carried out.

Results

A total of 64 oral antineoplastic drugs were reviewed, which are commonly dispensed by Spanish hospital pharmacy departments. Significant information was obtained on 48 of them, of which 44 (69% of the drugs studied) were eligible for administration to patients with a deglutition disorder.

Only one of the drugs (trametinib), available only as a foreign medication, was marketed as an oral liquid formulation. The most commonly used compounding method was dispersion of the solid therapeutic agent in an aqueous solution, with water, simple syrup, Ora-Plus®, and Ora-Sweet® being typically used as solvents. In three cases, a recommendation to dissolve the drug in oil was found; on other occasions drugs were dispersed in apple compote or orange juice. Crushing of the solid form was only recommended for ten medications, and the use of an intravenous formulation as a basis to prepare the oral liquid form was recommended for three drugs.

Certain drugs were associated with more than one compounding method. In these cases, the selected method was always the one supported by the largest body of evidence. When the level of evidence was the same, the method of choice was selected based on criteria related to the complexity or the stability of the formulation.

All the information obtained is summarized in table 1, where the first column contains all the drugs investigated. Each product is described by the name of its active ingredient, its brand name (in brackets) and, when applicable, its generic formulation. The second column describes how antineoplastics may be modified for feeding tube administration, and the third column contains remarks related to the types of containers to be used to store the medication, the most suitable preservation conditions, stability, etc. When no information is provided regarding the period of stability or the expiry of a certain preparation, administration should be initiated immediately following formulation (within one hour).

Discussion

The presence of dysphagia, compounded by the unavailability of oral liquid antineoplastic formulations, brings to the forefront the need to seek extemporaneous methods to prepare and administer oral antineoplastics in patients with deglutition disorders. The problem is that, in the majority of cases, the manufacturers of these products do not provide information on how to modify them for feeding tube administration, which makes it necessary to search the literature for answers.

Some clinical studies have been published on the subject, as well as stability analyzes and pharmacokinetic reports, but few of them provide information on the way in which the drug is to be modified. Oral liquid preparations of antineoplastic drugs based on stability data are unusual, most of them being extemporaneous formulations for immediate administration^{13,15}.

Table 1. Overview of the administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders

Drug	Dosage form modifications*	Remarks
ABIRATERONE film-coated tablets (Zytiga®)	Not recommended.	The manufacturer recommends crushing or dissolving the product due to a potential decrease in efficacy.
AFATINIB film-coated tablets (Giotrif®)	Dissolve the required tablets in hot water at 55 °C ¹¹ .	Tested for feeding tube administration.
ALECTINIB hard capsules (Alecensa®)	Method 1 (preferred): Prepare a 50 mg/mL suspension by mixing 10 aliquots of alectinib with 10 mL of olive oil, dispersing 7 150 mg capsules of the drug in each of them. Blend the 10 aliquots and add olive oil until a final volume of 210 mL is obtained ^{12,13} . Method 2: Disperse 150 mg capsules in 40 mL of warm water ¹³ .	Method 1: Tested for feeding route administration. The stability of the product has not been determined. Method 2: Information available for feeding tube administration. Stable for 6 hours at 25 °C. Dispersion in water may result in clogging of the feeding tube.
ANAGRELIDE hard capsules (Xagrid®, GD)	No information available.	
AXITINIB film-coated tablets (Inlyta®)	Dissolve tablets in 15 mL of water ¹⁴ .	Use an amber syringe or avoid direct sunlight exposure.
BEXAROTENE soft capsules (Targretin®)	Prepare a 1 mg/mL oral suspension. To do that, Split the 75 mg capsule in half and wash the contents, suspending them in 75 mL of water ¹⁵ .	
BICALUTAMIDE film-coated tablets (Casodex®, Probic®, GD)	Crush the tablet and add a small amount of water to form a paste. Add more water to bring the total volume to 15 mL and mix until any large particles are gone ¹³ .	
BOSUTINIB film-coated tablets (Bosulif®)	No information available.	
BUSULFAN coated tablets (Busulfan Aspen®)	Method 1 (preferred): Prepare a 2 mg/mL suspension: Crush 50 2 mg tablet and dissolve in 50 mL of simple syrup ^{13,15,17} . Method 2: Crush the tablets and disperse in water ^{13,15} .	Foreign drug. Method 1: Store in an amber jar. Stable for 30 days if refrigerated. Method 2: Tested for feeding tube administration. No data on stability.
CABOZANTINIB film-coated tablets (Cabometyx®)	No information available.	
CAPECITABINE film-coated tablets (Xeloda®, GD)	Dissolve 4 500 mg tablets in 200 mL of warm water and shake for 15 min until dissolution ^{15,18} .	
CYCLOPHOSPHAMIDE coated tablets (Genoxal®)	Crush to fine powder, Disperse in 20 mL of water ^{15,19} .	Tablets may be crushed but the manufacturer recommends preparing the oral liquid form using the powder for injectable solution ¹⁵ .
CYCLOPHOSPHAMIDE powder for solution for injection and infusion (Genoxal®)	Method 1: Reconstitute a 1 g vial with 25 mL of saline solution. Then mix with simple syrup or Ora-Plus® in a 1:1 proportion to obtain a 20 mg/mL suspension ^{15,20} . Method 2: Reconstitute the 1 g vial with 50 mL of saline solution. Then mix with simple syrup or Ora-Plus® until a final volume of 100 mL is obtained to achieve a 10 mg/mL suspension ^{15,21} .	Store in a syringe or amber glass jar. Stable for 56 days if refrigerated, for 8 days at room temperature if formulated with simple syrup, or for 3 days at room temperature if formulated with Ora-Plus®.
CHLORAMBUCIL film-coated tablets (Leukeran®)	Method 1 (preferred): Crush 60 tablets with a mortar and pestle, add 30 mL of methylcellulose, and simple syrup until a final volume of 60 mL is obtained ¹⁵ . Method 2: Use a tablet dispersion technique ¹⁹ .	Foreign drug. Method 1: Protect from sunlight and keep refrigerated. Shake vigorously before use. Stability: 7 days.
COBIMETINIB film-coated tablets (Cotellic®)	No information available.	
CRIZOTINIB hard capsules (Xalkori®)	Dissolve the capsules in hot water (50 °C), without crushing ²² .	Tested for feeding tube administration.
DABRAFENIB hard capsules (Tafinlar®)	Not recommended by the manufacturer on account of the agent's chemical instability ²⁰ . No additional information is provided.	Available as a foreign drug: 10 mg orodispersible tablet (pediatric dosage form).

Table 1 (cont.). Overview of the administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders

Drug	Dosage form modifications*	Remarks
DASATINIB film-coated tablets (Sprycel®)	Method 1 (preferred): Prepare a suspension by adding the necessary tablets to 30 mL of 100% orange or apple juice (with no preservatives) and let stand. After 5, 15 and 20 min shake for 3 seconds while making circular movements ^{13,15} . Method 2: Disperse the tablet in 10 mL of water, shaking every 5 minutes (15 minutes in all) ¹³ .	Method 1: Tested for feeding tube administration. Must be dissolved in orange juice as water interferes with product's bioavailability. Method 2: No data on stability.
ENZALUTAMIDE film-coated tablets (Xtandi®)	No information available.	
ERLOTINIB film-coated tablets (Tarceva®, GD)	Method 1 (preferred): Crush the medication in a mortar and pestle and add the resulting powder to a 1:1 mixture of Ora-Plus® and Ora-Sweet® to obtain a 10 mg/mL suspension ²³ . Method 2: Dissolve a tablet in 15 mL of water ¹³ . Method 3: Dissolve the drug in a glass with 100 mL of water and shake the contents for 8 minutes ¹⁹ .	Method 1: Store in an amber plastic jar. Stable for 28 days at 25 °C. Method 2: Tested for feeding tube administration. Method 3: As a precautionary measure, do not crush los tablets and do not let the suspension stand.
ESTRAMUSTINE hard capsules (Estracyt®)	Open the capsule and disperse in 15 mL of water ^{19,24} .	
ETOPÓSIDE soft capsules (Vepesid®)	No information available.	
ETOPOSIDE concentrate for solution for infusion (Etopósido Teva®)	Extract the dose from a 30 mg/mL etoposide vial and dilute with saline solution until a 10 mg/mL suspension is obtained ^{13,25,26} .	Store in an oral syringe or an amber jar. Stable for 22 days at room temperature ^{13,25,26} . To mask its bitter taste, the solution may be diluted in apple juice, orange juice or lemonade just before its administration to a concentration < 0.4 mg/mL ²⁶ .
EVEROLIMUS tablets (Afinitor®, Votubia®, GD)	According to the manufacturer, the tablets can be dispersed in a glass with 30 mL of water, stirring the contents until complete dissolution (7 minutes) ²⁷ .	The manufacturer does not recommend crushing or chewing the tablets ²⁸ .
EVEROLIMUS dispersible tablets (Votubia®)	Must be taken as a suspension, using water as a vehicle ²⁷ .	Use an oral syringe or a small glass. Votubia® 2 mg, 3 mg and 5 mg dosage forms are dispersible tablets.
FLUDARABINE coated tablets (Beneflur®)	No information available.	
GEFITINIB film-coated tablets (Iressa®, GD)	No crushing, dissolve the tablet in half a glass of water, stirring from time to time (for up to 20 minutes) ²⁹ .	May be administered through the nasogastric or gastrostomy route.
HYDROXYCARBAMIDE hard capsules (Hydrea®)	Method 1 (preferred): Disperse the contents of 20 capsules in 50 mL of water at room temperature. Shake for several hours. Filter the solution to remove insoluble excipients, and add 50 mL of flavored syrup to obtain a final concentration of 100 mg/mL ¹⁵ . Method 2: Open the necessary capsules. Disperse the contents in a glass of water ³⁰ . Method 3: Open and disperse in 20 mL of water ¹⁹ .	Method 1: Store in an amber plastic jar. Stable for 3-9 months at room temperature. Do not use hot water as it reduces the product's chemical stability. Method 2: Some insoluble excipients could remain on the surface. Method 3: Specific to feeding tube administration.
IBRUTINIB capsules (Imbruvica®)	Open the capsules, Disperse the contents in water ^{31,32} .	Tested for nasogastric or gastrostomy feeding.
IBRUTINIB film-coated tablets (Imbruvica®)	The product's label recommends not to break or chew the tablets. No additional information available.	
IDELALISIB film-coated tablets (Zylelig®)	No information available.	
IMATINIB film-coated tablets (Glivec®, GD)	Method 1 (preferred): Crush and mix with Ora-Sweet® until a 40 mg/mL suspension is obtained ²³ . Method 2: Dissolve los tablets in a glass of 200 mL of water or apple juice (50 mL for 100 mg tablets and 200 mL for 400 mg tablets). Shake until dissolution ^{33,15} .	Method 1: Stable for 14 days if stored in amber plastic jars at 25 °C and 4 °C.

Table 1 (cont.). Overview of the administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders

Drug	Dosage form modifications*	Remarks
IMATINIB hard capsules (GD)	The contents of the capsules may be dispersed in a glass of mineral water or apple juice ³⁴ .	
LAPATINIB film-coated tablets (Tyverb [®])	Crush the tablets and dissolve the resulting powder in a 1:1 mixture of Ora-Plus [®] y Ora-Sweet [®] to obtain a 50 mg/mL suspension. Shake for 15 minutes ²³ .	Store in a amber plastic jar. Stable for 28 days, at 25 °C.
LENALIDOMIDE hard capsules (Revlimid [®])	Disperse the whole (unopened) capsule in hot water (55 °C) ^{35,13} .	Crystal vial or syringe. Stable in hot water for 24 hours. Tested for the gastrostomy route.
LENVATINIB hard capsules (Lenvima [®] , Kispplx [®])	Dissolve the whole (unopened) capsules, without opening them. Let stand in water or apple juice for 10 minutes. Then shake for at least 3 minutes ^{36,13} .	Stable for 24 hours. Tested for nasogastric tube administration.
LOMUSTINE capsules (CeeNU [®])	Open the capsules and disperse the contents in a small amount of orange juice, yoghurt or icecream ³⁷ .	Foreign drug.
MELPHALAN film-coated tablets (Alkéran [®])	Method 1: Not recommended ¹⁵ . Method 2: A Tablet dispersion technique should be used ¹⁹ .	Foreign drug. Method 1: When prepared in methylcellulose, simple syrup or cherry syrup is dissolves rapidly ¹⁵ . Method 2: Recommended for feeding tube administration.
MERCAPTOPYRINE tablets (Mercaptopurina Silver [®])	Method 1 (preferred): Crush 30 tablets, add 5 mL of water, and shake to form a paste. Subsequently, add 10 mL of simple syrup and cherry syrup to a final volume of 30 mL, to obtain a 50 mg/mL suspension ^{15,38} . Method 2: Crush 10 tablets and add them to a 1:1 mixture of Ora-Plus [®] and Ora-Sweet [®] . Geometric dilution should be allowed until a final volume of 100 mL is obtained ^{39,40} . Method 3: Use a Tablet dispersion technique, with 10 mL of water ¹⁹ .	Method 1: Store in an amber glass jar. Shake thoroughly before use. Stable for 5 weeks at room temperature. Addition of 0.1% ascorbic acid increases the product's shelf life to 11 weeks at room temperature. Method 2: Store in a plastic or glass jar at room temperature. Method 3: Recommended for tube feeding. No data on stability.
METHOTREXATE tablets (Metotrexato WYETH [®] , GD)	Disperse the tablets in 10 mL of water, shake until complete dissolution ^{13, 19} .	The solution should be prepared directly from the vial.
METHOTREXATE injectable solution (WYETH [®] , GD)	Method 1 (preferred): Add 20 g of sodium bicarbonate to 250 mL of cherry syrup and top up with distilled water q. s. 1,000 mL. Add 80 mL of methotrexate from the 25 mg/mL vial to obtain a 2 mg/mL suspension ⁴¹ . Method 2: Mix 250 mL of cherry syrup, add 20 g of sodium bicarbonate and then add chloroformic water q. s. 1,000 mL. Extract 1.6 mL from the 25 mg/mL methotrexate vial and bring the total volume to 20 mL with the previously prepared solution to obtain a 2 mg/mL suspension ¹⁵ .	Store in an amber or clear glass jar. Stable for 1 month if refrigerated or kept at room temperature. No bioavailability, C _{max} or AUC differences have been observed between tablets and the oral solution.
MIDOSTAURIN soft capsules (Rydap [®])	No information available.	
MITOTANE tablets (Lysodren [®])	Crush the tablets and dissolve in MCT oil; each granule is dissolved in MCT oil. The solution must be added to some fat-rich food such as milk, chocolate milk drink or yoghurt ⁴² .	
NILOTINIB hard capsules (Tasigna [®])	The contents of the capsules can be dispersed in a spoonful of apple compote ⁴³ .	No more than one spoonful of apple compote or food other than apple compote should be used.
NIRAPARIB hard capsules (Zejula [®])	No information available.	
OLAPARIB film-coated tablets (Lynparza [®])	Not recommended.	The manufacturer advises against crushing/dissolution of the tablets due to a potential decrease in efficacy.
OLAPARIB hard capsules (Lynparza [®])	Not recommended.	The manufacturer advises against crushing/dissolution of the product due to a potential decrease in efficacy.
OSIMERTINIB film-coated tablets (Tagrisso [®])	Disperse in 50 mL of still water, without crushing. Shake until fully dispersed. In the event of administration through nasogastric intubation, the tablet may be dispersed in 15 mL of water ⁴⁴ .	

Table 1 (cont.). Overview of the administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders

Drug	Dosage form modifications*	Remarks
PALBOCICLIB hard capsules (Ibrance®)	Dissolve the capsules in hot water and shake vigorously for at least 4 minutes. Let stand for 10 minutes and mix the suspension again several times by inversion ¹³ .	Stable for 2 hours at room temperature if stored in a syringe. Recommended for nasogastric intubation (≥ 8 Fr) and gastrostomy.
PAZOPANIB film-coated tablets (Votrient®)	Add 25 tablets to 25 mL of water and let stand until the tablets start disintegrating. Stir until a paste is formed and add Ora-Sweet® by geometric dilution until a 100 mL volume is obtained. Blend the suspension making circular movements (do not shake to prevent foam formation) ^{45,46} .	Store in an amber glass jar. Mix by making circular movements for 30 seconds before dosing. Stable for 35 days if kept refrigerated. Tested for nasogastric intubation.
POMALIDOMIDE hard capsules (Imnovid®)	Obtain a suspension by dispersing the contents of the capsule in water (2 mg in 75 mL) ⁴⁷ .	140 mL of water must be administered immediately afterwards.
PONATINIB film-coated tablets (Iclusig®)	No information available.	
PROCARBAZINE capsules (Natulan®)	Method 1 (preferred): Open 10 capsules and add 2 mL of glycerin. Mix until a paste is formed. Finally, perform a geometric dilution with 50 mL strawberry syrup until a 10 mg/mL suspension is formed ¹⁵ . Method 2: Open and disperse in 20 mL of water ¹⁹ .	Method 1: Store in an amber glass jar. Method 2: Recommended for intubated patients.
REGORAFENIB film-coated tablets (Stivarga®)	No information available.	
RIBOCICLIB film-coated tablets (Kisqali®)	No information available.	
RUXOLITINIB tablets (Jakavi®)	Dissolve each tablet in 40 mL of water and shake for 10 minutes ¹³ .	Should be administered within 6 hours from preparation. Recommended for nasogastric intubation (≥ 8 Fdar).
SORAFENIB film-coated tablets (Nexavar®)	Dissolve 2 tablets in 60 mL of water and let stand. After 5 minutes start stirring until the tablets start to disperse and a fine suspension is formed (it takes 5 more minutes) ¹⁵ .	Remnants of the biofilm may show up in the suspension, but this has no significance.
SUNITINIB hard capsules (Sutent®)	Method 1 (preferred): Open and disperse the contents of the capsules in a 1:1 mixture of Ora-Plus® and Ora-Sweet®, to obtain a 10 mg/mL suspension. The suspension will be viscous and must be thoroughly shaken ⁴⁸ . Method 2: Open the capsule and add the contents of each capsule to a spoonful of apple compote or yoghurt at room temperature. Repeat the process for each capsule ⁴⁹ . Method 3: The contents of the capsules (up to 750 mg) may be mixed with 75 mL of apple juice ¹⁵ .	Method 1: Must be stored in an amber plastic jar. Stable for 60 days at room temperature or if kept refrigerated at 4 °C. Method 2: Administered within 30 minutes. Drink 60 mL of water or apple juice following administration. Method 3: Administer within 2 hours.
THALIDOMIDE hard capsules (Talidomida Celgene®)	Open and disperse the contents of the capsules in 20 mL of water ¹⁹ .	Foreign drug. Recommended for intubated patients.
TEMOZOLOMIDE hard capsules (Temodal®, GD)	Method 1 (preferred): Mix the contents of ten 100 mg capsules with 500 mg Povidone K-30 powder. Crush and mix until a fine powder is obtained. Add 25 mg of anhydrous citric acid dissolved in 1.5 mL of water and mix to form a paste. Add 50 mL of Ora-Plus® and mix. Subsequently add Ora-Sweet® or Ora-Sweet SF® until a final volume of 100 mL is obtained. Shake vigorously to obtain a 10 mg/mL suspension ⁵⁰ . Method 2: Open and disperse the contents of the capsule with 20 mL of orange juice ¹⁹ .	Method 1: Store in an amber plastic jar. Shake vigorously before use. Stable for 60 days if refrigerated at 4 °C. Do not store at room temperature for longer than a week if prepared with Ora-Sweet®, or for more than 2 weeks if prepared with Ora-Sweet SF®. Method 2: recommended for intubated patients.
THIOGUANINE tablets (Lanvis®)	Crush 15 tablets and add 15 mL of Ora-Plus® and Ora-Sweet®. The amount must be enough for 30 mL ⁵¹ .	Foreign drug.
TOPOTECAN hard capsules (Hycamtin®)	Open, disperse in 20 mL of water, and administer ¹⁹ .	Recommended for intubated patients.
TRAMETINIB film-coated tablets (Mekinist®)	No information available.	

Table 1 (cont.). Overview of the administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders

Drug	Dosage form modifications*	Remarks
TRAMETINIB powder for oral suspension (Mekinist®)	Follow the instructions of the product's label.	Foreign drug.
TRETINOIN soft capsules (Vesanoid®)	Method 1 (preferred): Introduce the capsules into 10 mL of distilled water at 45 °C, together with 5 mL of mineral oil, in a 20 mL syringe. Shake vigorously until complete dissolution (more than 5 minutes) ⁵² . Method 2: Dissolve the soft capsules in 20 mL of sterile water at 37 °C ⁵³ .	Method 1: Protect from sunlight. Stable for 24 hours. Tested for tube feeding. Method 2: Tested por nasogastric intubation.
TRIFLURIDINE/TIPIRACIL film-coated tablets (Lonsurf®)	No information available.	
VANDETANIB film-coated tablets (Caprelsa®)	Disperse the tablets in half a glass of non-carbonated water, without crushing. Stir until complete dispersion (10 minutes) ⁵⁴ .	Other liquids should not be used. May be administered through a nasogastric or gastrostomy tube.
VEMURAFENIB film-coated tablets (Zelboraf®)	Dissolve a Tablet in 15 mL of water ⁵⁵ .	Vemurafenib is virtually insoluble in water but tablets are formulated microprecipitate, which increases solubility. Tested for nasogastric intubation.
VENETOCLAX film-coated tablets (Venclyxto®)	No information available.	
VINORELBINE soft capsules (Navelbine®, GD)	The manufacturer recommends not to manipulate the product. Not recommended for feeding tube administration ¹⁹ . No additional information available.	
VISMODEGIB hard capsules (Erivedge®)	Disperse the capsule in 50 mL of warm water ¹³ .	Tested for gastrostomy feeding.
VORINOSTAT capsules (Zolinza®)	Dissolve the contents of 20 capsules in 20 mL of Ora-Plus® and shake to homogenize the mixture. Add Ora-Sweet® until a final volume of 40 mL is obtained and shake to obtain a 50 mg/mL suspension ¹⁵ .	Foreign drug. Store in an amber or clear glass jar.

AUC: area under the plasma drug concentration-time curve; C_{max} : maximum concentration; GD: generic drug; MCT: medium chain triglycerides; q. s.: quantum satis (sufficient amount for).

*Manipulation of antineoplastics must be performed in accordance with the relevant guidelines on the handling of hazardous drugs. Preparation of oral antineoplastics must be carried out in a class 1 biological safety cabinet using the required personal protection equipment (double gloves, fluid-resistant gowns, and facemasks). Wearing of simple gloves is recommended for administration of solid oral antineoplastics, whereas double gloves and a gown should be worn for administering the liquid form of the drug. Protective eyewear should be worn when there is a risk of splatter. Respiratory protective equipment should be donned to prevent inhalation of hazardous substances⁵⁶⁻⁵⁸.

A review on the preparation and administration of oral antineoplastics by the enteral route was recently published in the United States. However, this review includes several drugs that are not available in Spain and makes no mention of the antineoplastics most frequently used in our clinical practice¹³.

Modification of dosage forms to adapt them for administration to patients with dysphagia could result in changes in the drugs' bioavailability profile, with a potential decrease in their therapeutic effect⁵⁹. As shown in table 1, in some cases it is necessary to change the formulation or take into consideration a series of factors to ensure the quality of the treatment administered to the patient. For that reason, the lack of information and the insufficient training in the preparation and administration of medications to patients with dysphagia often compromises the safety and effectiveness of treatment. Indeed, it is not unusual for formulations not amenable to manipulation to be modified, often without due consideration of criteria such as compatibility with other drugs or nutritional products, or with the vehicle they are diluted in⁶⁰⁻⁶².

In patients with swallowing difficulties, whether or not on an enteral feeding tube, recourse to preparation and administration methods often not contemplated in the drugs' labels may be warranted provided that such methods are supported by studies dealing specifically with the medication in question. In cases where there is no information on the subject, a case-by-case analysis is required that takes into consideration the risk/benefit balance and the available therapeutic alternatives.

It should be underscored that manipulation of oral antineoplastics must be carried out in accordance with the available guidelines on the handling

of hazardous drugs⁵⁶⁻⁵⁸. Moreover, that administering drugs through feeding tubes requires observance of a series of general recommendations such as not mixing the drug in question with other medications or with enteral nutritional support products; and washing the tube with 15 ml of water before and after administration¹³.

The main limitation of this review is the scarce information found about the manipulation of antineoplastic drugs, both in the products' labels and in other sources reviewed. Furthermore, the evidence that does exist is of low quality. For that reason, it is essential to conduct further research in this field, leading to stability and pharmacokinetic studies that allow a more informed administration of oral antineoplastics in patients with swallowing disorders.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Department of Pharmacy of Torrecar-denas University Hospital (Almería, Spain).

Contribution to the scientific literature

Although administration of oral antineoplastics in patients with deglutition disorders is garnering growing amounts of interest, information about the subject is extremely scarce. This study consisted in a review of the available literature, which served as a bases to prepare an easy reference guide to the preparation and administration of oral antineoplastic treatment in this group of patients.

The present review therefore contributes to facilitating access to the information available on the preparation and administration of the oral antineoplastics available in Spain to patients with dysphagia, whether or not on a feeding tube, in order to improve their safety and help them achieve their therapeutic goals.

The information provided is of particular interest to physicians, pharmacists, and nurses as it will contribute to improving the management of cancer patients with swallowing disorders.

Bibliography

- Aapro MS, Kohne CH, Cohen HJ, Extermann M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist*. 2005;10(3):198-204.
- Marosi C, Koller M. Challenge of cancer in the elderly. *ESMO Open*. 2016;1(3):e000020.
- Barczi SR, Sullivan PA, Robbins J. How should dysphagia care of older adults differ? Establishing optimal practice patterns. *Semin Speech Lang*. 2000;21(4):347-61.
- Eisbruch A, Lyden T, Bradford CR, Dawson LA, Haxer MJ, Miller AE, et al. Objective assessment of swallowing dysfunction and aspiration after radiation concurrent with chemotherapy for head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53(1):23-8.
- Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2016;48(10):939-48.
- Documento de consenso sobre el uso de Antineoplásicos orales. Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Oncológica (GEDEFO). [Internet] Octubre 2009 [accessed 10/09/2019]. Available at: https://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
- Advancing health through innovation: 2019 new drug therapy approvals. Center for Drug Evaluation and Research [actualizado 14/1/2020; accessed 01/09/2019]. Available at: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>
- Siden R, Wolf M. Disintegration of chemotherapy tablets for oral administration in patients with swallowing difficulties. *J Oncol Pharm Pract*. 2013;19(2):145-50.
- Hidalgo FJ, Delgado E, García Marco D, De Juana P, Bermejo T. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica. *Farm Hosp*. 1995;19(5):251-8.
- Traynor K. Pediatric cancer chemotherapy formulations remain elusive. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(3):170-1.
- Karasuno T, Nishiura N, Takamori H, Kodama K. Successful afatinib treatment through nasogastric tube in a ventilated patient with non-small cell lung cancer. *Adv Mod Oncol Res*. 2017;3(4):234.
- Bejarano Varas MT, Gould S, Charlot M. Response to alectinib oil-based suspension in anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer in a patient unable to swallow: A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(7):1722-5.
- Spencer SH, Menard SM, Labeled MZ, Krueger CD, Sarna KV. Enteral tube administration of oral chemotherapy drugs. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(3):703-17.
- BC Cancer [Internet]. Vancouver: BC Cancer. Cancer Drug Manual: Axitinib; 2014 [accessed 10/15/2019]. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Axitinib_monograph_1March2014.pdf
- Lam MS. Extemporaneous compounding of oral liquid dosage formulations and alternative drug delivery methods for anticancer drugs. *Pharmacotherapy*. 2011;31(2):164-92.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric and neonatal dosage handbook. 20.^o ed. Hudson (OH): LexiComp. American Pharmacists Association; 2013.
- Bragalone LD. Drug Information Handbook for Oncology. 13.^o ed. United States: LexiComp. American Pharmacists Association; 2011.
- Pharmacy. Dissolving capecitabine tablets [Internet]. Canterbury: East Kent Hospitals University NHS Foundation Trust; [2019] [accessed 10/02/2019]. Available at: <https://www.ekhuft.nhs.uk/patients-and-visitors/information-for-patients/patient-information-leaflets/?entryid103=197830&q=0%7ecapecitabine%7e>
- Peña Pedrosa JA, Santiago Pérez A, Arenaza Peña AE, Arias Fernández I, Benítez Giménez MT, Bilbao Gómez-Martino C, et al. Guía de administración de medicamentos por sonda de alimentación enteral. Hospital Clínico San Carlos. Madrid; 2012 [accessed 09/22/2019]. Available at: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-Disposition&blobheadervalue1=filename%3DGuía+de+administración+de+medicamentos+por+sondas+de+alimentación+enteral.pdf&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352812967550&ssbinary=true>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tafinlar: EPAR – Product information; 18/09/2013 [accessed 10/27/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tafinlar#product-information-section>
- Kennedy R, Groepper D, Tagen M, Christensen R, Navid F, Gajjar A, et al. Stability of cyclophosphamide in extemporaneous oral suspensions. *Ann Pharmacother*. 2010;44(2):295-301. DOI: 10.1345/aph.1M578
- Tamai K, Nagata K, Otsuka K, Nakagawa A, Tachikawa R, Otsuka K, et al. Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir Investig*. 2013;51(1):46-8.
- Li Q, Liu Z, Kalli S, Wetz K, Griffith N, Poi MJ. Stability of extemporaneous erlotinib, lapatinib, and imatinib oral suspensions. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(17):1331-7.
- Gago Sánchez A, Garzós Martín de Almagro MC, Calañas Continente A, Molina Puerta MJ. Guía de administración de fármacos por sonda nasogástrica [Internet]. Córdoba: Sociedad Andaluza de Farmacéuticos Hospitalarios (SAFH) y Sociedad Andaluza de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición Clínica (SAEN); [2005] [accessed 10/28/2019]. Available at: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_atencion_alprofesional/comision_farmacia/boletines/guia_admon_sng.pdf
- McLeod HL, Relling MV. Stability of etoposide solution for oral use. *Am J Hosp Pharm*. 1992;49(11):2784-5.
- BC Cancer [Internet]. Vancouver: BC Cancer. Cancer Drug Manual: Etoposide; 2006 [accessed 10/22/2019]. Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/Etoposide_monograph.pdf
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Volubia: EPAR – Product information; 19/09/2011 [accessed 10/30/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votubia#product-information-section>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Afinitor: EPAR – Product information; 02/09/2009 [accessed 10/30/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/afinitor#product-information-section>
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Iressa: EPAR – Product information; 22/07/2009 [accessed 10/30/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/iressa#product-information-section>
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA) [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Hydrea: ficha técnica del medicamento; 21/05/1998 [accessed 10/30/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/61633/FT_61633.html
- Alsuliman T, Belghoul M, Choufi B. Ibrutinib Treatment through Nasogastric Tube in a Comatose Patient with Central Nervous System Localization of Mantle Cell Lymphoma. *Case Rep Hematol*. 2018;2018:5761627.
- Maddox JM, Majid M. Use of Ibrutinib Via Nasogastric (NG) Tube & Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG) Tube. *Blood*. 2016; 128(22):5371.
- European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Glivec: EPAR – Product information; 18/08/2009 [accessed 10/30/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/glivec#product-information-section>
- Centro de información online de medicamentos de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS - CIMA) [Internet]. Madrid: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Imatinib Cipla 400 mg cápsulas duras EFG: ficha técnica del medicamento; 23/09/2016 [accessed 10/30/2019]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80717/FT_80717.html
- Morita TO, Yamaguchi A, Kimura S, Fujii H, Endo K, Izumi K, et al. Stability of lenalidomide suspension after preparation by a simple suspension method for enteral tube administration. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(4):579-83.

36. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Lenvima: EPAR – Product information; 25/06/2015 [accessed 11/02/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lenvima#product-information-section>
37. Grupo de trabajo Español Farmacia Pediátrica (GEFF) y grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Programa de información al paciente pediátrico y cuidadores sobre quimioterapia oral: Lomustina 10 mg cápsulas [CeeNU®] [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [accessed 11/04/2019]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/gefp/images/stories/documentos/tripticos-adolescentes/CeeNU-10-mg-CAPSULAS-LOMUSTINA.pdf>
38. Nahata MC, Vinita B. Pediatric drug formulations. 7.ª ed. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books Co.; 2018.
39. Michigan Collaborative Standardization of Compounded Oral Liquids: Mercaptopurine [Internet]. Ann Arbor: University of Michigan College of Pharmacy; [May 2013] - [accessed 03/10/2020]. Available at: <https://mipedscmpounds.org/sites/default/files/standard-formulations/Mercaptopurine.pdf>
40. Peacock GF, Sauvageot J, Hill A, Killian A. Evaluation of the Stability of Mercaptopurine Suspension Compounded in a Commercial Vehicle and the Determination of an Appropriate Beyond-use Date. *Int J Pharm Compd.* 2016;20(1):81-5.
41. Jundi JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD, Mock D. A comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993;20(11):1845-9.
42. Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, Ferman S, Provezan GC, Lichtvan LL, et al. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006;28(8):513-24.
43. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tasigna: EPAR – Product information; 29/09/2009 [accessed 11/11/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tasigna#product-information-section>
44. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Tagrisso: EPAR – Product information; 17/02/2016 [accessed 11/11/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
45. Loyd V, Allen Jr. Pazopanib Oral Suspension. *US Pharmacist.* 2015;40(10):61-2.
46. Watanabe T, Kurata T, Sano K, Suzuki S, Kaneko T, Motobayashi M, et al. Dramatic Reduction in Tumor Size During 5 Months of Pazopanib Therapy in Combination With Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in an Early Infant With Progressive Soft Tissue Sarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):154-6.
47. Hoffmann M, Kasserra C, Reyes J, Schafer P, Kosek J, Capone L, et al. Absorption, metabolism and excretion of [¹⁴C]pomalidomide in humans following oral administration. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2013;71(2):489-501.
48. Navid F, Christensen R, Minkin P, Stewart CF, Furman VL, Baker S. Stability of sunitinib in oral suspension. *Ann Pharmacother.* 2008;42(7):962-6.
49. DuBois SG, Shusterman S, Reid JM, Ingle AM, Ahern CH, Baruchel S, et al. Tolerability and pharmacokinetic profile of a sunitinib powder formulation in pediatric patients with refractory solid tumors: a Children's Oncology Group study. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;69(4):1021-7.
50. Trissel LA, Zhang Y, Koontz SE. Temozolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions. *Int J Pharm Compd.* 2006;10(5):396-9.
51. Aliabadi HM, Romanick M, Somayaji V, Mahdipoor P, Lavasanifar A. Stability of compounded thioguanine oral suspensions. *Am J Health Syst Pharm.* 2011;68(10):900-8.
52. Okumura LM, Buel Okumura PC, Veroneze C. Administration of all-trans retinoic acid through enteral tubes in acute promyelocytic leukemia: the handling of cytotoxic agents and clinical benefits. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2017;39(1):86-8.
53. Bargetzi M, Tichelli A, Gratwohl A, Speck B. Oral All-transretinoic acid administration in intubated patients with acute promyelocytic leukemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1996;126(45):1944-5.
54. European Medicines Agency [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; c1995 - 2020. Caprelsa: EPAR – Product information; 17/02/2016 [accessed 10/10/2019]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-information-section>
55. Khimani F, Hoban C, Williams V, Mavromatis B, Auber ML, Abraham J, et al. Efficacy of solubilized vemurafenib administered via nasogastric tube. *Future Oncol.* 2014;10(2):165-70.
56. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016 [Internet]. Cincinnati: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). [2016] - [accessed 09/05/2019]. Available at: www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/default.html
57. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). [2016] - [accessed: 05/09/2019]. Available at: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/medicamentos-peligrosos.-medidas-de-prevencion-para-su-preparacion-y-administracion>
58. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Base de datos: InfoMep (Información para los profesionales sanitarios sobre medicamentos peligrosos) [Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). [2018] - [accessed 09/05/2019]. Available at: <https://www.insst.es/documentacion/catalogo-de-publicaciones/base-de-datos-infomep-informacion-para-los-profesionales-sanitarios-sobre-medicamentos-peligrosos-ano-2018>
59. Arenas Villafranca JJ, Nieto Guindo M, Romero Domínguez R, Tortajada Goitia B, Faus Felipe V. Review of enteral drugs administration for viral diseases: HIV, HBV and HCV. *Farm Hosp.* 2013;37(5):412-8.
60. Caussin M, Mourier W, Philippe S, Capet C, Adam M, Reyneron N, et al. Crushing drugs in geriatric units: an "handicraft" practice with frequent errors which imposed recommendations. *Rev Med Interne.* 2012;33(10):546-51.
61. Dashti-Khavidaki S, Badri S, Eftekharzadeh SZ, Keshkar A, Khalili H. The role of clinical pharmacist to improve medication administration through enteral feeding tubes by nurses. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(5):757-64.
62. Institute for Safe Medication Practices (ISMP) [Internet]. Horsham: Institute for Safe Medication Practices (ISMP). Preventing errors when drugs are given via enteral feeding tubes; [06/05/2010] - [accessed 09/13/2019]. Available at: <https://www.ismp.org/resources/preventing-errors-when-administering-drugs-enteral-feeding-tube>



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos

Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia

Beatriz Tauste-Hernández¹, Manuel Cortiñas-Sáenz²,
Francisco Dámaso Fernández-Ginés³, Juan Miguel Expósito-López⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, Almería. España. ⁴Servicio de RMN. Servicios Centrales de Investigación, Universidad de Almería, Almería. España.

Autor para correspondencia

Beatriz Tauste Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad donantes de sangre, s/n
04009 Almería. España.

Correo electrónico:
btaustehernandez@gmail.com

Recibido el 3 de diciembre de 2020;
aceptado el 1 de marzo de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11614

Cómo citar este trabajo

Tauste-Hernández B, Cortiñas-Sáenz M, Fernández-Ginés FD, Expósito-López JM. Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos. Farm Hosp. 2021;45(3):135-41.

Resumen

Objetivo: Describir y estructurar la información actual disponible sobre mezclas binarias, ternarias y/o cuaternarias empleadas en una "anestesia libre de opiáceos", así como su estabilidad fisicoquímica, para facilitar su correcta administración, optimizar su uso y prevenir posibles problemas de efectividad o seguridad.

Método: Revisión sistemática de la literatura sobre anestesia libre de opiáceos en PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs y Stablis Web. Artículos publicados en inglés o español hasta mayo de 2020 y con acceso a texto completo. Se emplearon los términos MeSH: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Sulphate Magnesium" OR "Infusions, Intravenous". Se realizó una primera búsqueda en PubMed/Medline incluyendo casos clínicos de anestesia general tipo anestesia libre de opiáceos. Los resultados obtenidos se estructuraron en una base de datos. La segunda búsqueda fue sobre incompatibilidades de las mezclas intravenosas. Se recogieron medicamentos compatibles/incompatibles; concentraciones de referencia; tiempo de estabilidad a temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y en refrigeración (4 ± 2 °C); tipo de administración recomendada y resultados y conclusiones relevantes. Se crearon

Abstract

Objective: To describe and organize the current information available on binary, ternary and/or quaternary mixtures used in opioid-free anesthesia (OFA), as well as their physicochemical stability, in order to facilitate its correct administration, optimize its use, and prevent potential effectiveness and safety issues.

Method: A systematic review of the literature on OFA was conducted in PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, www.ahfsdruginformation.com, ASHP's Extended Stability for Parenteral Drugs, and www.stabilis.org. Only articles published in English or Spanish until May 2020 and with access to full text were considered. MeSH terms used included: "drug incompatibility" AND "opioid-free anesthesia" AND "administration, intravenous" AND "dexmedetomidine" AND "lidocaine" AND "ketamine" AND "magnesium sulphate" OR "infusions, intravenous". A first search was carried out in PubMed/Medline that included OFA clinical cases. The results obtained were collected in a database. A second search was carried out on the incompatibilities of intravenous mixtures. Information was compiled on mutually-compatible/incompatible drugs, reference concentrations, stability time at room temperature (23 ± 2 °C) and under refrigeration (4 ± 2 °C), type of administration recommended, and relevant results and conclusions. Two two-dimensional tables on the compatibility

PALABRAS CLAVE

Anestesia libre de opiáceos; Anestesia intravenosa;
Estabilidad de fármacos; Incompatibilidad de fármacos;
Administración intravenosa.

KEYWORDS

Opioid Free Anesthesia; Intravenous, Anesthesia; Drug Stability;
Drug Incompatibility; Administration, Intravenous.



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.

dos tablas bidimensionales de la compatibilidad de cada combinación de fármacos para la administración en Y o en mezcla en una sola solución.

Resultados: Se identificaron 780 artículos; se accedió al texto completo de 203. Se recogieron de forma cronológica los 4.762 casos tratados en 32 diferentes publicaciones con protocolos de anestesia libre de opiáceos. El uso de dos fármacos fue la asociación más frecuente (42,4%). Los fármacos más empleados fueron dexmedetomidina (25 trabajos), clorhidrato de ketamina (25 trabajos) y lidocaína (14 trabajos). Se recopiló información de compatibilidad/incompatibilidad de 11 medicamentos, asociados a 7 grupos farmacológicos, encontrándose compatibilidad en Y en 43 de 55 combinaciones (78,18%) y en mezcla en una sola solución en 13 de 55 combinaciones de fármacos (23,63%). En ningún trabajo publicado se expone algún tipo de evento adverso en relación con una posible incompatibilidad farmacológica.

Conclusiones: Existen múltiples protocolos de anestesia libre de opiáceos, pero los estudios de compatibilidad entre las diferentes mezclas de fármacos empleadas son muy limitados cuando se trata de mezclas binarias, y no existe información en el caso de mezclas ternarias y cuaternarias.

Introducción

Los servicios de anestesiología se asocian a una alta incidencia de errores en el ámbito de la administración de medicamentos por la gravedad y complejidad de los actos anestésico-quirúrgicos¹. Durante un proceso anestésico los pacientes reciben de promedio unos 15 medicamentos de forma más o menos simultánea². La morbimortalidad vinculada a estos errores varía en función del fármaco, la dosis, vía de administración y características del paciente³. Además, existen múltiples factores que alteran la compatibilidad fisicoquímica de los fármacos cuando se administran en conjunto: pH, temperatura, concentración, enlace iónico, envase, duración de la infusión y exposición a la luz⁴. Diversos autores resaltan la importancia de realizar estudios de compatibilidad entre medicamentos y obtener este tipo de información con el fin de prevenir efectos adversos garantizando la seguridad del paciente⁵. Estrategias para disminuir el riesgo de incompatibilidades son bien conocidas e incluyen estandarización de las concentraciones, reducción de la mezcla de fármacos en envases y/o bombas de perfusión, la consulta de bases de datos de compatibilidad existentes, el empleo de catéteres/líneas de infusión de luces múltiples y/o filtros en las líneas vasculares^{6,7}.

Entre los fármacos tradicionalmente empleados encontramos los opiáceos, los cuales se asocian a un alto número de efectos adversos y cuya adicción es hoy en día una emergencia mundial, habiéndose multiplicado el número de muertes por sobredosis en la última década⁸. Uno de los pilares de la prevención primaria se basa en un uso juicioso de estos medicamentos en el periodo perioperatorio. En este contexto, se ha popularizado en los últimos años una nueva modalidad anestésica denominada "anestesia libre de opiáceos" u "opioid free anesthesia" (OFA). OFA es un tipo de anestesia multimodal que evita el uso de opiáceos intraoperatorios a nivel sistémico, neuroaxial o intracavitario y se basa en una serie de fármacos de diferente naturaleza (Figura 1)⁹. Se han publicado múltiples protocolos OFA, todos caracterizados por el empleo de un alto número de medicamentos y los cuales conllevan una drástica reducción de los requerimientos de analgésicos opiáceos postoperatorios.

El uso seguro de fármacos y la implementación de prácticas seguras es una prioridad sanitaria. En este sentido, este manuscrito pretende informar de la situación actual y sistematizar la información disponible en diversas bases de datos sobre la compatibilidad/incompatibilidad de las diferentes mezclas binarias, ternarias y/o cuaternarias de medicamentos empleados en protocolos OFA con el fin de facilitar su correcta administración, optimizar su uso y prevenir posibles problemas de efectividad o seguridad en su farmacoterapia.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura de trabajos publicados previamente sobre anestesia tipo OFA. Se llevó a cabo una primera búsqueda bibliográfica sobre casos clínicos de anestesia general de este tipo publicados en PubMed/Medline. La estrategia de búsqueda fue múltiple y sistemática, revisada por un especialista de sistemas de información. Esta

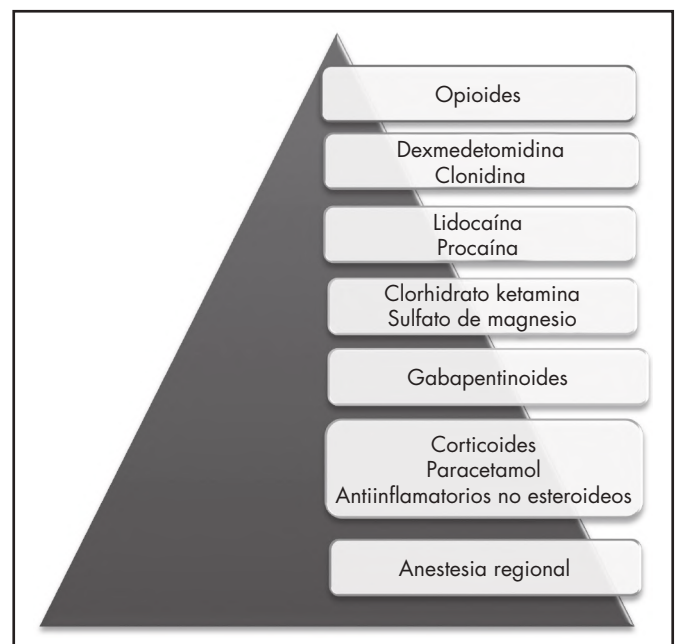
of each drug combination were created for administration as Y-site infusion or as a mixture in a single solution.

Results: Seven hundred and eighty articles were identified, with the full text of 203 being accessed. A total of 4,762 cases treated with OFA protocols were chronologically collected from 32 different publications. Administration of two concomitant drugs was the most usual regimen (42.4%). The most frequently drugs were dexmedetomidine (25 studies), ketamine hydrochloride (25 studies) and lidocaine (14 studies). Compatibility/incompatibility data was collected for 11 drugs, associated to 7 pharmacological groups; compatibility with Y-site administration was found in 43 of 55 combinations (78.18%) and with integration into one single solution in 13 of 55 drug combinations (23.63%). None of the sources reviewed reported any adverse results related to potential pharmacological incompatibilities.

Conclusions: Despite the availability of multiple OFA protocols, few studies analyze the compatibility between binary drug mixtures. No information exists as yet regarding compatibilities in the context of ternary and quaternary mixtures.

búsqueda solo incluyó los términos "opioid free anesthesia" sin límites cronológicos y en cualquier idioma. Se contactó posteriormente mediante correo electrónico con los autores de los trabajos médicos y de veterinaria para comprobar si se empleó algún tipo de mezcla y, en caso afirmativo, si conocían y/o habían realizado estudios de estabilidad. La información de los artículos incluidos se estructuró en una base de datos con la siguiente información: primer autor, revista y año de publicación; número de casos; tipo de intervención quirúrgica; medicamentos evaluados; mezcla de fármacos y analgesia postoperatoria. La segunda búsqueda bibliográfica se centró en el estudio de incompatibilidades de medicamentos intravenosos en PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs y Stabilis Web, incluyéndose artículos publicados en inglés o español hasta mayo de 2020 y con acceso a texto completo. La búsqueda se realizó con los siguientes términos MeSH: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Sulphate Magnesium" OR "Infusions, Intravenous". Se incluyeron los artículos con información de compatibilidad/incompatibilidad de medicamentos de administración intravenosa. Se recogieron los siguientes datos: medicamentos compatibles/incompatibles; concentraciones de referencia; tiempo de estabilidad a temperatura ambiente (23 ± 2 °C) y en refrigeración

Figura 1. Nuevos paradigmas en anestesiología y medicina perioperatoria.



(4 ± 2 °C); tipo de administración recomendada y resultados y conclusiones relevantes. Se recogió información de la compatibilidad farmacológica de la administración en Y, así como de diversas mezclas de fármacos anestésicos en una sola solución. La búsqueda se complementó con artículos valorados como relevantes y referenciados en los artículos encontrados.

Finalmente, se crearon dos tablas bidimensionales que indican si cada combinación de fármacos es compatible o incompatible para la administración en Y o en mezcla en una sola solución. En aquellos casos donde existieron discordancias sobre compatibilidad-incompatibilidad en función de las bases de datos, finalmente se consideraron incompatibles para evitar confusión.

Resultados

Con la primera estrategia de búsqueda se identificaron 780 artículos. Se incluyeron los estudios de casos clínicos o series de casos. Se excluyeron los artículos duplicados o redundantes, así como los publicados en un idioma diferente al inglés o español y se realizó un análisis de relevancia mediante la revisión de los títulos de los artículos y los resúmenes, obteniéndose un total de 203 trabajos a los que se accedió al texto completo. En la tabla 1 se recogen los estudios en los que se indica el tipo de cirugía y fármacos empleados, exponiéndose de forma cronológica los 4.762 casos tratados en 32 diferentes publicaciones con protocolos OFA. El uso de

Tabla 1. Artículos de serie de casos clínicos de anestesia libre de opiáceos

Año	Autor	Revista	NC	Cirugía	G	D	DL	DK	DLK	DKM	DLKM	KM	LK	LKM	URPA	AR
2020	Luis ¹⁰	<i>Case Reports Anesthesiol</i>	1	Histerect. Colon	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	ESP	Sí
	Malo ¹¹	<i>An Sist Sanit Navar</i>	38	LPS Bariátrica	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Local	Sí
	Forget ¹²	<i>Curr Clin Pharmacol</i>	118	LPS Histerect.	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
2019	Veiga de Sá ¹³	<i>Indian J Anesth</i>	1	LPS Bariátrica	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Bhardwaj ¹⁴	<i>J Anaesthesiol Clin Pharmacol</i>	80	LPS Urología	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Enten ¹⁵	<i>Cureus</i>	17	Cesárea	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
	Toleska ¹⁶	<i>Pril</i>	60	LPS Colectect.	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No
	Hakim ¹⁷	<i>Anesth Essays Res</i>	80	LPS Ginecología	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Cata ¹⁸	<i>Int J Hyperthermia</i>	373	CRS-HIPEC	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Mulier ¹⁹	<i>Obesity Surg</i>	2.996	LPS Bariátrica	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No
	Bello ²⁰	<i>Anaesth Crit Care Pain Med</i>	75	Torácica	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
	Bhalotra ²¹	<i>Indian J Anaesth</i>	2	Anquilosis mandibular	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Soffin ²²	<i>Neurosurg Focus</i>	36	Espinal	Sí	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
	Guo ²³	<i>Chin Med J</i>	1	Espinal	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	Espinal	Sí
	Guinot ²⁴	<i>BMC Anesthesiol</i>	55	Cardiaca	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	Serrato	Sí
	Toleska ²⁵	<i>Pril</i>	1	Colon	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No
	Mulier ²⁶	<i>J Clin Anesth Pain Med</i>	50	LPS Bariátrica	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Dewe ²⁷	<i>BMC Res Notes</i>	100	Hígado	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
2018	Chanowski ²⁸	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiaca	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	Espinal	Sí
	Landry ²⁹	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiaca	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Intercostal	Sí
	Díaz-Crespo ³⁰	<i>An Sist Sanit Navar</i>	1	LPS Gastrectom.	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No	Sí	No
2017	Beloeil ³¹	<i>BMJ Open</i>	400	No cardiaca	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No
	Boysen ³²	<i>Ochsner J</i>	2	CPRE	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No
	Kim ³³	<i>Korean J Anesthesiol</i>	1	Espinal	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2016	Gaszynski ³⁴	<i>Medicine (Baltimore)</i>	1	LPS Colectect.	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Hontoir ³⁵	<i>Acta Belg Anaesthesiol</i>	66	Mama	No	No	No	No	No	No	No	No	Sí	No	No	No
2015	Balandin ³⁶	<i>Anesteziol Reanimatol</i>	62	Cabeza-cuello	No	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	Sí	No
	Bakan ³⁷	<i>Rev Bras Anesthesiol</i>	80	LPS Colectect.	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No
2014	Gaszynski ³⁸	<i>Drug Des Devel Ther</i>	1	LPS Gastrectom.	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No
	Ziemann ³⁹	<i>Br J Anaesth</i>	60	Bariátrica	No	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No
2012	Sheetal ⁴⁰	<i>Pain Pract</i>	1	LPS Colon	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No	NAX	Sí
2009	Plunkett ⁴¹	<i>Pain Med</i>	1	Cervical	Sí	No	No	Sí	No	No	No	No	No	No	No	No

AR: anestesia locoregional; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; CRS-HIPEC: cirugía citorréductora-quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; D: dexmedetomidina; DK: dexmedetomidina y clorhidrato de ketamina; DKM: dexmedetomidina, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; DL: dexmedetomidina y lidocaína; DLK: dexmedetomidina, lidocaína y clorhidrato de ketamina; DLKM: dexmedetomidina, lidocaína, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; ESP: plano del erector espinal; G: Gabapentinoides orales; KM: clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; LK: lidocaína y clorhidrato de ketamina; LKM: lidocaína, clorhidrato de ketamina y sulfato de magnesio; LPS: laparoscópica; NAX: neuroaxial; NC: números de casos; URPA: analgesia mantenida durante periodo postoperatorio.

Tabla 2. Técnica JIMA (Jeringa de infusión y mantenimiento de anestesia) o protocolo MultiMix y protocolo MultiMix modificado

Fármaco	Protocolo MultiMix		Protocolo MultiMix modificado	
	Dosis	Concentración	Dosis	Concentración
Dexmedetomidina	50 µg	1 µg/ml	500 µg	10 µg/ml
Ketamina	50 mg	1 mg/ml	125 mg	2,5 mg/ml
Lidocaína	500 mg	10 mg/ml	1.000 mg	20 mg/ml
Resto SSF 0,9% hasta un volumen de 50 ml en total.				

SSF: solución salina fisiológica.

dos fármacos fue la asociación más frecuente (42,4%). Los fármacos más empleados fueron dexmedetomidina (25 trabajos), clorhidrato de ketamina (25 trabajos) y lidocaína (14 trabajos). Las combinaciones farmacológicas más empleadas fueron la asociación ternaria de dexmedetomidina-lidocaína-ketamina (5 trabajos) y la asociación binaria de lidocaína-ketamina (4 trabajos). Sólo en un 12,5% de los trabajos (4/32) estos protocolos se mantuvieron durante el periodo postoperatorio, siendo más frecuente el uso de alguna modalidad de analgesia locoregional durante dicho

periodo postoperatorio. Ninguno de los trabajos explica si la administración de los múltiples fármacos se realiza como mezcla de fármacos en solución a pesar de existir varios protocolos de mezclas (Tabla 2). De los 52 correos electrónicos remitidos a los diversos autores, se recibió respuesta en 27 casos (51,9%) y solo 2 autores de estudios médicos y 6 de estudios veterinarios contestaron de forma afirmativa en la utilización de mezclas ternarias, pero en ningún caso conocían la compatibilidad y/o incompatibilidad de las mezclas. En ningún trabajo publicado se expone algún tipo de evento adverso en relación con una posible incompatibilidad farmacológica.

Tabla 3. Fármacos de estudio y concentraciones utilizadas como referencia

Fármaco	Concentración	Fármaco	Concentración
Dexametasona	12 mg/ml	Midazolam	2,5 mg/ml
Dexmedetomidina	4 µg/ml	Morfina	2 mg/ml
Fentanilo	25 µg/ml	Propofol	10 mg/ml
Ketamina	25 mg/ml	Remifentanilo	0,25 mg/ml
Lidocaína	10 mg/ml	Rocuronio	1 mg/ml
Magnesio	250 mg/ml		

Se recopiló información de compatibilidad/incompatibilidad de 11 medicamentos, asociados a 7 grupos farmacológicos. La tabla 2 muestra las principales mezclas empleadas en los protocolos OFA. La tabla 3 contiene referencias de las concentraciones mínimas a las que se ha estudiado la compatibilidad entre los fármacos, puntualizándose posteriormente las excepciones en las que esta concentración era menor. En las tablas 4 y 5 se presenta la información resumida, en la que se identifica la totalidad de medicamentos de los que se obtuvo información de su respectiva compatibilidad/incompatibilidad a través de la infusión mediante la misma línea (infusión en Y) y en perfusión continua, respecto a otros medicamentos empleados frecuentemente en los protocolos OFA. Todas las compatibilidades mostradas son a temperatura ambiente.

Tabla 4. Sumario de compatibilidad física y estabilidad química en la administración intravenosa en Y

Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en Y	Dexametasona	Dexmedetomidina	Fentanilo	Ketamina	Lidocaína	Magnesio	Midazolam	Morfina	Propofol	Remifentanilo	Rocuronio
	Dexametasona										
Dexmedetomidina	C**										
Fentanilo	C	C									
Ketamina	¿?	¿?	¿?								
Lidocaína	C	C	C	C							
Magnesio	I	C*	¿?	C	C						
Midazolam	I	C	C ^{3h}	C	C	C					
Morfina	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C ^{8h}	C ^{24h}				
Propofol	C ^{1h}	C	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	I	C ^{1h}			
Remifentanilo	C	C	C	C	C***	C*	C	C	I		
Rocuronio	¿?	C	C	¿?	C	C*	C	C	¿?	C	

C: Compatible (C*: Compatibilidad en horas) a temperatura ambiente.

I: Incompatible.

¿?: Datos conflictivos.

C*: Compatible con hasta 100 mg/ml de sulfato de magnesio.

C**: Compatible con hasta 1 mg/ml de dexametasona.

C***: Compatible con hasta 8 mg/ml de lidocaína.

Tabla 5. Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en jeringa

Resultados de la compatibilidad de medicamentos en la administración intravenosa en jeringa	Dexametasona	Dexmedetomidina	Fentanilo	Ketamina	Lidocaína	Magnesio	Midazolam	Morfina	Propofol	Remifentanilo	Rocuronio
	Dexametasona										
Dexmedetomidina	¿?										
Fentanilo	¿?	¿?									
Ketamina	I	¿?	C*								
Lidocaína	C	¿?	C**	C ^{2h}							
Magnesio	¿?	¿?	¿?	C	¿?						
Midazolam	I	¿?	C ^{4h}	C	¿?	¿?					
Morfina	¿?	¿?	C ^{15m}	C ^{8d}	C	¿?	C ^{14d}				
Propofol	I	C	¿?	C	I	¿?	¿?	¿?			
Remifentanilo	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	I		
Rocuronio	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	¿?	C	

C: Compatible (C*: Compatibilidad en minutos (m), horas (h) o días (d) a temperatura ambiente).

I: Incompatible.

¿?: Datos conflictivos.

C*: Compatible con hasta 2 mg/ml de ketamina.

C**: Compatible con hasta 10 µg/ml de fentanilo y 2 mg/ml de lidocaína.

Existe una mezcla compatible durante 1 hora y consta de: bupivacaína, tetracaína, lidocaína, clonidina, fentanilo, ketamina y morfina.

Discusión

Se han publicado múltiples protocolos OFA, con un aumento gradual año tras año de esta modalidad anestésica, como se observa en la tabla 1. El número de medicamentos comúnmente utilizados en estos protocolos es elevado. Entre los agentes no opiáceos más empleados se encuentran lidocaína, dexmedetomidina, dexametasona y ketamina⁴² que forman también parte de los principales protocolos de mezclas (Tabla 2), como es el protocolo *MuliMix*, empleado en inducción y mantenimiento de la anestesia, que emplea una jeringa en la que se prepara y desde la que se infunde directamente dicha mezcla.

Durante el periodo perioperatorio el número de accesos vasculares suele ser limitado, por lo que la administración de mezclas de medicamentos por infusión o administración simultánea (administración en Y) es una práctica común y muchas veces necesaria. Las incompatibilidades farmacológicas, de tipo físico o químico, pueden aparecer inmediatamente después de la mezcla o tras un tiempo y, en algunas ocasiones, no es posible evidenciarlas². La evidencia médica indica que la probabilidad de éstas aumenta en función del número de medicamentos asociados y que puede variar por diversas circunstancias². La información de mezclas ternarias, cuaternarias o de múltiples fármacos es muy limitada⁴³. Por lo general, la preparación y administración de dichas mezclas de medicamentos debería requerir de información sobre la compatibilidad/incompatibilidad entre estos productos. En este sentido, Micromedex, Lexicomp, Trissel, AHFS Drug Information, Extended Stability for Parenteral Drugs, Stabilis Vweb pueden emplearse de forma indistinta para comprobar la idoneidad de éstas.

La información disponible en las tablas 4 y 5 de nuestro trabajo puede ser una guía rápida y de referencia para optimizar y acelerar el trabajo de los equipos de anestesiología-enfermería quirúrgica, especialmente para evitar administrar aquellas combinaciones que no son fisicoquímicamente compatibles. En la mayoría de las ocasiones no se cuenta con el tiempo suficiente para poder consultar en las bases de datos disponibles, siendo mucho más útil el documento en formato tabla que presentamos, minimizando así los problemas derivados de la infusión de fármacos incompatibles. En estas tablas se evidencia la ausencia de datos de varios fármacos de uso común en los protocolos OFA, especialmente de los medicamentos dexmedetomidina y sulfato de magnesio en perfusión continua.

A modo de ejemplo, podemos exponer el trabajo de Masaki *et al.*⁴⁴, que muestra cómo la popular y usada adición de lidocaína al propofol para disminuir el dolor en el sitio de inyección (por el sistema calcireína-quinina y bradiquinina) conlleva un incremento en el diámetro de las vesículas oleosas y, por consiguiente, esta mezcla presenta una inestabilidad fisicoquímica en el tiempo y conlleva un riesgo de causar embolias pulmonares. En contraposición, Gersonde *et al.*⁴⁵ muestran cómo la mezcla de propofol, dexmedetomidina y sufentanilo es estable para infusión en modo perfusión continua. Recientemente, Beiler *et al.*⁴⁶ comprueban que la mezcla de lidocaína 20 mg/ml y ketamina 2,5 mg/ml en jeringa de polipropileno y protegida de la luz es estable durante 48 horas conservada a 28 °C.

Debemos enfatizar que el propofol pierde gran parte de su potencia en envases de plástico del tipo policloruro de vinilo (PVC) cuando se diluye en glucosa al 5%, no siendo así en vidrio o polipropileno (PP), viéndose afectado también por la exposición a la luz o conservación a temperatura ambiente⁴⁷. Además, se asocia en gran parte de las incompatibilidades en anestesia y cuidados críticos⁴⁸. En nuestra opinión, creemos conveniente el uso de anestésicos halogenados en vez de propofol como hipnótico en los protocolos OFA por las importantes incompatibilidades de dicho fármaco, el alto número de fármacos endovenosos empleados y la posibilidad de fenómenos embólicos pulmonares y hepáticos.

Respecto a los protocolos OFA, el trabajo de Cohen *et al.* revela una alta tasa de errores en la dispensación de los fármacos dexmedetomidina y dexametasona (ambos fármacos comúnmente empleados en los protocolos OFA) por los servicios de farmacia atribuidos a un sesgo de confirmación por la similitud de los nombres de ambos medicamentos e insisten en la necesidad de protocolizar el escaneo de fármacos, así como evitar su almacenamiento en lugares cercanos⁴⁹. Este autor postula el uso de dexmedetomidina premezclada si está disponible para evitar errores, ya que su administración directa puede conllevar paradas cardíacas.

A pesar de que se realizan y administran un gran número de mezclas intravenosas, este manuscrito pone de manifiesto la falta de información respecto a la compatibilidad de las diferentes mezclas ternarias y cuaternarias empleadas en la práctica clínica habitual, así como estudios de estabilidad fisicoquímica también de mezclas binarias, que son las más frecuentemente usadas. Lo ideal sería la estandarización de las mezclas binarias en solución única más utilizadas y su preparación en salas blancas

por el servicio de farmacia hospitalaria siguiendo la Guía de Buenas Prácticas⁵⁰. Con ello, estas mezclas contarían con una garantía de esterilidad, asegurándose así una administración segura. Todo este planteamiento lleva asociado el inconveniente del aumento de la carga asistencial sobre los servicios de farmacia. Según esta guía, se podrían considerar preparaciones de riesgo bajo y dar una estabilidad microbiológica de hasta 14 días en frigorífico, facilitando el trabajo de enfermería y minimizando el riesgo de errores. Como ejemplo, se podría preparar y dispensar la mezcla de morfina hidrocloreto y midazolam, que fisicoquímicamente hablando presenta 14 días de estabilidad, o la de morfina con ketamina, que presenta 8 días. Sin embargo, consideramos que la falta de estudios de la mayoría de las mezclas empleadas es una limitación para poder valorar la realización y conservación por los servicios de farmacia. Por otro lado, este manuscrito cuenta con la limitación importante de que las bases de datos de más fácil acceso —como Medline— se encuentran sesgadas hacia las publicaciones anglosajonas.

En conclusión, obtener acceso a las principales bases de datos de compatibilidad de medicamentos debería ser una prioridad en los servicios

de anestesiología, ya que varios recursos de referencia rápida como son Micromedex, Trissel o Lexicomp están disponibles y permiten determinar la compatibilidad intravenosa de medicamentos. La industria farmacéutica generalmente no recomienda la infusión de varios medicamentos por la misma vía, por lo que se debería investigar en este campo, principalmente en aquellas asociaciones de fármacos más comúnmente empleadas en medicina. En función de la evidencia médica disponible desaconsejamos la preparación de algunas mezclas binarias y todas las mezclas ternarias y cuaternarias de los diferentes protocolos OFA hasta la realización de estudios de estabilidad fisicoquímica.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I; SYREC Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care*. 2012; 24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083
- Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Incompatibilidad de medicamentos intravenosos: revisión estructurada. *Rev CES Med*. 2017;31(1):58-69. DOI: 10.21615/cesmedicina.31.1.6
- Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernández-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs*. 2012;35(2):109-14. DOI: 10.1097/NAN.0b013e3182425b34
- Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(24):2990. DOI: 10.1093/ajhp/53.24.2990
- "Hidden dangers". *Br J Anaesth*. 1971;43(2):109. DOI: 10.1093/bja/43.2.109
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1648-54. DOI: 10.2146/ajhp070471
- Benlabeled M, Pérez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.003
- Bohringer C, Astorga C, Liu H. The Benefits of Opioid Free Anesthesia and the Precautions Necessary When Employing It. *Transl Perioper & Pain Med*. 2020;7(1):152-7.
- Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64(8):427-30. DOI: 10.1016/j.redar.2017.03.004
- Luis-Navarro JC, Fornés-Rumbao C, DeLaCalle-Gil AB, Forero M. Multimodal Anesthesia via Opioid-Free Analgesia and Erector Spinae Plane Block. *Case Rep Anesthesiol*. 2020;2020:6062935. DOI: 10.1155/2020/6062935
- Malo-Manso A, Díaz-Crespo J, Escalona-Belmonte JJ, Romero-Molina S, Cruz-Mañas J, Guerrero-Orriach JL. Impacto de la anestesia libre de opioides en cirugía bariátrica. *Anales Sis San Navarra*. 2020;43(1):51-6. DOI: 10.23938/assn.0757
- Forget P, De Kock M, Lovqvist L, Lois F. Is intraoperative opioids avoidance a utopia? A matched case-control study in laparoscopic hysterectomy. *Curr Clin Pharmacol* 2020 Mar 2. doi: 10.2174/1574884715666200302122707. Epub ahead of print. PMID: 32116198.
- Veiga de Sá A, Cavaleiro C, Campos M. Haemodynamic and analgesic control in a perioperative opioid-free approach to bariatric surgery - A case report. *Indian J Anaesth*. 2020;64(2):141-4. DOI: 10.4103/ija.ija_620_19
- Bhardwaj S, Garg K, Devgan S. Comparison of opioid-based and opioid-free TIVA for laparoscopic urological procedures in obese patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(4):481-6. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_382_18
- Enten G, Shenouda MA, Samuels D, Fowler N, Balouch M, Camporesi E. A Retrospective Analysis of the Safety and Efficacy of Opioid-free Anesthesia versus Opioid Anesthesia for General Cesarean Section. *Cureus*. 2019;11(9):e5725. DOI: 10.7759/cureus.5725
- Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019;40(2):81-7. DOI: 10.2478/prilozi-2019-0018
- Hakim KYK, Wahba WZB. Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia Improves Postoperative Quality of Recovery after Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. *Anesth Essays Res*. 2019;13(2):199-203. DOI: 10.4103/aer.AER_74_19
- Cata JP, Nguyen IT, Ifeanyi-Pillette IC, Van Meter A, Dangler LA, Feng L, et al. An assessment of the survival impact of multimodal anesthesia/analgesia technique in adults undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a propensity score matched analysis. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):369-75. DOI: 10.1080/02656736.2019.1574985
- Mulier JP, Dillemans B. Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(6):1841-50. DOI: 10.1007/s11695-019-03763-1
- Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstade C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unimatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(5):499-505. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.01.013
- Bhalotra AR, Balyan R, Manchanda G, Singh S. Opioid-free anaesthesia in children with severe mandibular hypoplasia and TMJ ankylosis with sleep apnoea for mandibular distraction osteogenesis. *Indian J Anaesth*. 2019;63(5):412-4. DOI: 10.4103/ija.ija_698_18
- Soffin EM, Weimore DS, Beckman JD, Sheha ED, Vaishnav AS, Albert TJ, et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019;46(4):E8. DOI: 10.3171/2019.1.FOCUS18645
- Guo XH, Ji HQ. Surgical treatment of a cervical spine fracture in an ankylosing spondylitis patient with severe global spine kyphosis and chin-on-chest deformity. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(21):2644-6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000439
- Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Elouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):136. DOI: 10.1186/s12871-019-0802-y
- Toleska M, Kuzmanovska B, Kartalov A, Shosholcheva M, Nancheva J, Dimitrovski A, et al. Opioid Free Anesthesia for Laparotomic Hemicolectomy: A Case Report. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018;39(2-3):121-6. DOI: 10.2174/1574884715666200302122707
- Mulier J, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid-general anaesthesia on post-operative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018;2:015.
- Dewe G, Steyaert A, De Kock M, Lois F, Reding R, Forget P. Pain management in living related adult donor hepatocystectomy: feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):834.
- Chanowski EJP, Horn JL, Boyd JH, Tsui BCH, Brodt JL. Opioid-Free Ultra-Fast-Track On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Erector Spinae Plane Catheters. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):1988-90. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.10.012
- Landry E, Burns S, Pelletier MP, Muehlschlegel JD. A Successful Opioid-Free Anesthetic in a Patient Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(9):2517-20. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.040

30. Díaz-Crespo J, Malo-Manso A, Bustamante-Domínguez C, Escalona-Belmonte JJ, Cruz-Mañás J, Guerrero-Oriach JL. Laparotomía en un paciente bajo anestesia libre de opiáceos. *An Sist Sanit Navar*. 2018; 41(2):259-62. DOI: 10.23938/assn.0294
31. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al.; SFAR research network. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020873. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020873
32. Boysen PG 2nd, Pappas MM, Evans B. An Evidence-Based Opioid-Free Anesthetic Technique to Manage Perioperative and Peri-procedural Pain. *Ochsner J*. 2018;18(2):121-5. DOI: 10.31486/oj.17.0072
33. Kim DJ, Bengali R, Anderson TA. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(6):652-3. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.6.652
34. Gaszynski T. Opioid-free general anesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4885. DOI: 10.1097/MD.0000000000004885
35. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(4):183-90.
36. Balandin VV, Gorobec ES. Opioid-free anesthesia, analgesia and sedation in surgery of head and neck tumor. *Anesteziol Reanimatol*. 2015;60(6):39-42.
37. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol*. 2015;65(3):191-9. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.05.001
38. Gaszynski T, Gaszynska E, Szweczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:909-12. DOI: 10.2147/DDDT.S64587
39. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):906-11. DOI: 10.1093/bja/aet551
40. Sheetal P, Anitescu M. Opioid-Free Perioperative Analgesia for Hemicolectomy in a Patient With Opioid-Induced Delirium: A Case Report and Review of the Analgesic Efficacy of the Alpha-2 Agonist Agents. *Pain Practice*. 2012;12:656-62. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00543.x
41. Plunkett A, Fahlgren M, McLean B, Munday D. Opioid-Free Balanced Anesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification. *Pain Med*. 2009;10(4):767-70. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00610.x
42. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:533-45. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.003
43. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87. DOI: 10.1007/s00228-018-2602-6
44. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. 2003;97:1646-51. DOI: 10.1213/01.ANE.0000087802.50796.FB
45. Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(5):293-303. DOI: 10.1136/ejhp-2016-001038
46. Beiler B, Barraud D, Vigneron J, Demoré B. Physicochemical stability of an admixture of lidocaine and ketamine in polypropylene syringe used in opioid-free anaesthesia. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(e1):e79-83. DOI: 10.1136/ejhp-2019-001976
47. Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groueix MT, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm*. 1996;130:251-5. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04295-4
48. Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA. Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2627-30.
49. Cohen M. Medication Errors. *Nursing*. 2019;49(6):72. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000558097.69088.7b
50. Casaus-Lara MA, Tarno-Fernández ML, Martín de Rosales-Cabrera AM, García-Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]; 2014 [consultado 10/01/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/selfpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia

Revisión de mezclas binarias, ternarias y cuaternarias para inducción y mantenimiento de anestesia libre de opiáceos

Beatriz Tauste-Hernández¹, Manuel Cortiñas-Sáenz²,
Francisco Dámaso Fernández-Ginés³, Juan Miguel Expósito-López⁴

¹Department of Pharmacy, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. Spain. ²Department of Anesthesiology and Resuscitation, Hospital Virgen de las Nieves, Granada. Spain. ³Pharmacy Department, Hospital La Inmaculada, Huércal Overa, Almería. Spain. ⁴MRI Department. Central Research Services, Universidad de Almería, Almería. Spain.

Author of correspondence

Beatriz Tauste Hernández
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad donantes de sangre, s/n
04009 Almería. Spain.

Email:
btaustehernandez@gmail.com

Received 3 December 2020;
Accepted 1 March 2021.
DOI: 10.7399/fh.11614

How to cite this paper

Tauste-Hernández B, Cortiñas-Sáenz M, Fernández-Ginés FD, Expósito-López JM. Review of binary, ternary and quaternary mixtures for induction and maintenance of opioid free anesthesia. *Farm Hosp.* 2021;45(3):135-41.

Abstract

Objective: To describe and organize the current information available on binary, ternary and/or quaternary mixtures used in opioid-free anesthesia (OFA), as well as their physicochemical stability, in order to facilitate its correct administration, optimize its use, and prevent potential effectiveness and safety issues.

Method: A systematic review of the literature on OFA was conducted in PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, www.ahfsdruginformation.com, ASHP's *Extended Stability for Parenteral Drugs*, and www.stabilis.org. Only articles published in English or Spanish until May 2020 and with access to full text were considered. MeSH terms used included: "drug incompatibility" AND "opioid-free anesthesia" AND "administration, intravenous" AND "dexmedetomidine" AND "lidocaine" AND "ketamine" AND "magnesium sulphate" OR "infusions, intravenous". A first search was carried out in PubMed/Medline that included OFA clinical cases. The results obtained were collected in a database. A second search was carried out on the incompatibilities of intravenous mixtures. Information was compiled on mutually-compatible/incompatible drugs, reference concentrations, stability time at room temperature ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) and under refrigeration ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), type of administration recommended, and relevant results and conclusions. Two two-dimensional tables on the compatibility

Resumen

Objetivo: Describir y estructurar la información actual disponible sobre mezclas binarias, ternarias y/o cuaternarias empleadas en una "anestesia libre de opiáceos", así como su estabilidad fisicoquímica, para facilitar su correcta administración, optimizar su uso y prevenir posibles problemas de efectividad o seguridad.

Método: Revisión sistemática de la literatura sobre anestesia libre de opiáceos en PubMed/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, AHFS Drug Information, *Extended Stability for Parenteral Drugs* y *Stabilis Web*. Artículos publicados en inglés o español hasta mayo de 2020 y con acceso a texto completo. Se emplearon los términos MeSH: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Sulphate Magnesium" OR "Infusions, Intravenous". Se realizó una primera búsqueda en PubMed/Medline incluyendo casos clínicos de anestesia general tipo anestesia libre de opiáceos. Los resultados obtenidos se estructuraron en una base de datos. La segunda búsqueda fue sobre incompatibilidades de las mezclas intravenosas. Se recogieron medicamentos compatibles/incompatibles; concentraciones de referencia; tiempo de estabilidad a temperatura ambiente ($23 \pm 2^\circ\text{C}$) y en refrigeración ($4 \pm 2^\circ\text{C}$); tipo de administración recomendada y resultados y conclusiones relevantes. Se crearon

KEYWORDS

Opioid Free Anesthesia; Intravenous, Anesthesia; Drug Stability; Drug Incompatibility; Administration, Intravenous.

PALABRAS CLAVE

Anestesia libre de opiáceos; Anestesia intravenosa; Estabilidad de fármacos; Incompatibilidad de fármacos; Administración intravenosa.



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.

of each drug combination were created for administration as Y-site infusion or as a mixture in a single solution.

Results: Seven hundred and eighty articles were identified, with the full text of 203 being accessed. A total of 4,762 cases treated with OFA protocols were chronologically collected from 32 different publications. Administration of two concomitant drugs was the most usual regimen (42.4%). The most frequently drugs were dexmedetomidine (25 studies), ketamine hydrochloride (25 studies) and lidocaine (14 studies). Compatibility/incompatibility data was collected for 11 drugs, associated to 7 pharmacological groups; compatibility with Y-site administration was found in 43 of 55 combinations (78.18%) and with integration into one single solution in 13 of 55 drug combinations (23.63%). None of the sources reviewed reported any adverse results related to potential pharmacological incompatibilities.

Conclusions: Despite the availability of multiple OFA protocols, few studies analyze the compatibility between binary drug mixtures. No information exists as yet regarding compatibilities in the context of ternary and quaternary mixtures.

Introduction

Anesthesiology departments register a high incidence of errors in the administration of drugs, due to the gravity and complexity of anesthetic-surgical procedures¹. During anesthetic processes, patients receive an average of fifteen drugs more or less simultaneously². The morbimortality associated with these errors varies depending on the drug, the dose, the administration pathway and the characteristics of the patient³. In addition, there are multiple factors that alter the physicochemical compatibility of drugs when given together: pH, temperature, concentration, ion link, packaging, infusion time and exposure to light⁴. Different authors highlight the importance of performing compatibility studies of drugs, in order to obtain information that prevents adverse effects and guarantees the patient's safety⁵. The strategies for reducing the risk of incompatibility are well known, and include standardization of concentrations, reduction of drug mixtures in perfusion packs and/or pumps, reference to existing compatibility databases, use of multiple-lumen catheters or infusion lines, and/or filters in vascular lines^{6,7}.

Among the drugs that are traditionally employed in anesthesiology we find opioids, which are associated with a high rate of adverse effects, and whose addiction-related issues are today a world emergency, the number of deaths from opioid overdose having increased exponentially in the last decade⁸. One of the pillars of primary prevention is the judicious use of these drugs during the perioperative period. In this regard, a new anesthesiologic mode, known as opioid-free anesthesia (OFA) has become popular in recent years. OFA is a type of multimodal anesthesia that avoids the use of intraoperative opioids at systemic, neuraxial or intracavitary level, and is based on a series of drugs of a different nature (Figure 1)⁹. Multiple OFA protocols have been published, all of which include the use of a high number of drugs, leading to a dramatic reduction in requirements for postoperative analgesic opioids.

The safe use of drugs and the implementation of safe practices are a priority in healthcare. The present paper is aimed at offering an update on the current situation and systematizing the information available in different databases regarding the mutual compatibility/incompatibility of the different binary, ternary and/or quaternary mixtures employed in OFA protocols, with a view to facilitating its proper administration, optimizing its use and preventing potential issues of effectiveness or safety in its pharmacotherapy.

Methods

A review of the literature on previously published OFA studies was undertaken. An initial search of primary bibliography involving clinical cases of general anesthesia using OFA was conducted on PubMed/Medline. The search strategy was multiple and systematic, and reviewed by an IT specialist. The search only included the words "opioid-free anesthesia", with no time limits and in all languages. The authors of medical and veterinary papers were subsequently contacted by e-mail, in order to establish whether any kind of mixture was used in their work, and

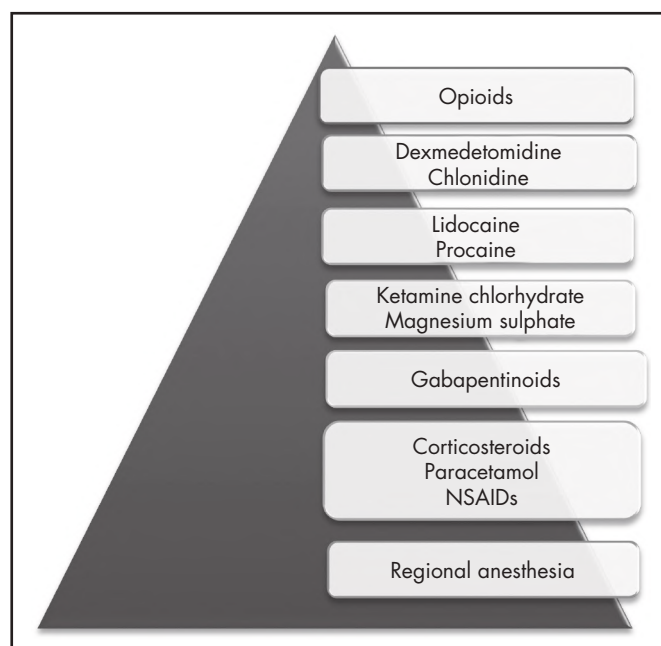
dos tablas bidimensionales de la compatibilidad de cada combinación de fármacos para la administración en Y o en mezcla en una sola solución.

Resultados: Se identificaron 780 artículos; se accedió al texto completo de 203. Se recogieron de forma cronológica los 4.762 casos tratados en 32 diferentes publicaciones con protocolos de anestesia libre de opiáceos. El uso de dos fármacos fue la asociación más frecuente (42,4%). Los fármacos más empleados fueron dexmedetomidina (25 trabajos), clorhidrato de ketamina (25 trabajos) y lidocaína (14 trabajos). Se recopiló información de compatibilidad/incompatibilidad de 11 medicamentos, asociados a 7 grupos farmacológicos, encontrándose compatibilidad en Y en 43 de 55 combinaciones (78,18%) y en mezcla en una sola solución en 13 de 55 combinaciones de fármacos (23,63%). En ningún trabajo publicado se expone algún tipo de evento adverso en relación con una posible incompatibilidad farmacológica.

Conclusiones: Existen múltiples protocolos de anestesia libre de opiáceos, pero los estudios de compatibilidad entre las diferentes mezclas de fármacos empleadas son muy limitados cuando se trata de mezclas binarias, y no existe información en el caso de mezclas ternarias y cuaternarias.

—if so— whether they were aware of, and/or had used, stability studies. The information pertaining to the selected papers was organized in a database, including the following information: main author, journal, and year of publication; number of cases; type of surgical procedure; drugs that were assessed; mixture of drugs and postoperative analgesia. The second bibliographical search focused on studies of intravenous drug incompatibilities on Pub/Medline, Trissel, Micromedex, Lexicomp, www.ahfsdruginformation.com, ASHP's *Extended Stability for Parenteral Drugs*, and www.stabilis.org. Only articles published in English or Spanish up until May of 2020, with access to the full texts were included. The search was performed using the following MeSH terms: "Drug Incompatibility" AND "Opioid Free Anesthesia" AND "Administration, Intravenous" AND "Dexmedetomidine" AND "Lidocaine" AND "Ketamine" AND "Magnesium Sulphate" OR "Infusions, Intravenous". Papers covering information on compatibility/incompatibility of intravenously administered drugs were included. The following data were collected: compatible/incompatible drugs; reference concentrations; stability time at room temperature ($23 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$) and under refrigeration ($4 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$); type of recommended administration; and main results and conclusions. Information on the phar-

Figure 1. New anesthesiology and perioperative medicine paradigms. NSAIDs: nonsteroidal anti-inflammatory agents.



macological compatibility of Y-site administration was also collected, as well as on different anesthetic mixtures in single solution. The search was supplemented with articles classed as relevant and referenced in the papers found.

Finally, two bidimensional tables were created, indicating whether each combination of drugs is compatible or incompatible with Y-site administration or with administration in the form of a single-solution mixture. In cases where discrepancies arose regarding compatibility/incompatibility as per the different databases, the combinations were deemed incompatible, to avoid confusion.

Results

Seven hundred and eighty papers were identified using the first search strategy. Studies of clinical cases or case series were included. Duplicated or redundant papers were excluded, as were those published in languages other than English or Spanish, and a relevance analysis was performed by reviewing titles and abstracts. A total number of 203 papers allowing access to full text was obtained. Table 1 includes papers in which the type of surgery and the drugs employed are specified, and offers a chronological presentation of the 4,762 cases treated with OFA protocols in

Table 1. Case reports on opioid-free anesthesia (OFA)

Year	Author	Journal	Cases	Surgery	G	D	DL	DK	DLK	DKM	DLKM	KM	LK	LKM	PACU	LRA	
2020	Luis ¹⁰	<i>Case Reports Anesthesiol</i>	1	Colon hysterectomy	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Spinal	Yes	
	Malo ¹¹	<i>An Sist Sanit Navar</i>	38	Bariatric LPS	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Local	Yes	
	Forget ¹²	<i>Curr Clin Pharmacol</i>	118	LPS Hysterectomy	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	
	Veiga de Sá ¹³	<i>Indian J Anesth</i>	1	Bariatric LPS	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
2019	Bhardwaj ¹⁴	<i>J Anaesthesiol Clin Pharmacol</i>	80	LPS Urology	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
	Enten ¹⁵	<i>Cureus</i>	17	C-section	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	
	Toleska ¹⁶	<i>Pril</i>	60	LPS Cholecystect	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	
	Hakim ¹⁷	<i>Anesth Essays Res</i>	80	Gynecology LPS	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
	Cata ¹⁸	<i>Int J Hyperthermia</i>	373	CRS-HIPEC	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
	Mulier ¹⁹	<i>Obesity Surg</i>	2,996	Bariatric LPS	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	
	Bello ²⁰	<i>Anaesth Crit Care Pain Med</i>	75	Thoracic	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	
	Bhalotra ²¹	<i>Indian J Anaesth</i>	2	TMJ ankylosis	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
	Soffin ²²	<i>Neurosurg Focus</i>	36	Spinal	Yes	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	
	Guo ²³	<i>Chin Med J</i>	1	Spinal	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	Spinal	Yes	
	Guinot ²⁴	<i>BMC Anesthesiol</i>	55	Cardiac	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	Serratus	Yes	
	Toleska ²⁵	<i>Pril</i>	1	Colon	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	
	Mulier ²⁶	<i>J Clin Anesth Pain Med</i>	50	Bariatric LPS	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
	Dewe ²⁷	<i>BMC Res Notes</i>	100	Liver	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	
	2018	Chanowski ²⁸	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiac	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	Spinal	Yes
		Landry ²⁹	<i>J Cardiothorac Vasc Anesth</i>	1	Cardiac	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Intercostal	Yes
Díaz-Crespo ³⁰		<i>An Sist Sanit Navar</i>	1	Gastrectom LPS	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	Yes	No	
Beloeil ³¹		<i>BMJ Open</i>	400	Non cardiac	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	
2017	Boysen ³²	<i>Ochsner J</i>	2	ERCP	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	
	Kim ³³	<i>Korean J Anesthesiol</i>	1	Spinal	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
2016	Gaszynski ³⁴	<i>Medicine (Baltimore)</i>	1	Cholecystect LPS	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
	Hontoir ³⁵	<i>Acta Belg Anaesthesiol</i>	66	Breast	No	No	No	No	No	No	No	No	Yes	No	No	No	
2015	Balandin ³⁶	<i>Anesteziol Reanimatol</i>	62	Head-Neck	No	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	Yes	No	
	Bakan ³⁷	<i>Rev Bras Anesthesiol</i>	80	CholecystectLPS	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
2014	Gaszynski ³⁸	<i>Drug Des Devel Ther</i>	1	Gastrectom LPS	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	
	Ziemann ³⁹	<i>Br J Anaesth</i>	60	Bariatric	No	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	
2012	Sheetal ⁴⁰	<i>Pain Pract</i>	1	Colon LPS	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	NAX	Yes	
2009	Plunkett ⁴¹	<i>Pain Med</i>	1	Cervical	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	

CRS-HIPEC: cytoreductive surgery/hyperthermic intraperitoneal chemotherapy; D: dexmedetomidine; DK: dexmedetomidine and ketamine chlorhydrate; DKM: dexmedetomidine, ketamine chlorhydrate and magnesium sulphate; DL: dexmedetomidine and lidocaine; DLK: dexmedetomidine, lidocaine and ketamine chlorhydrate; DLKM: dexmedetomidine, lidocaine, ketamine chlorhydrate and magnesium sulphate; ERCP: endoscopic retrograde cholangiopancreatography; G: oral gabapentinoids; KM: ketamine chlorhydrate and magnesium sulphate; LK: lidocaine and ketamine chlorhydrate; LKM: lidocaine, ketamine chlorhydrate and magnesium sulphate; LRA: locoregional anesthesia; LPS: laparoscopic; NAX: neuraxial; PACU: postoperative maintenance of analgesia.

Table 2. ISMA technique (infusion technique and maintenance of analgesia) or Multimix protocol and Modified Mulimix protocol

Drug	MultiMix Protocol		Modified MultiMix Protocol	
	Dose	Concentration	Dose	Concentration
Dexmedetomidine	50 µg	1 µg/mL	500 µg	10 µg/mL
Ketamine	50 mg	1 mg/mL	125 mg	2.5 mg/mL
Lidocaine	500 mg	10 mg/mL	1,000 mg	20 mg/mL
Rest: 0.9% saline solution up to a total volume of 50 mL.				

32 different studies. The use of two drugs was the most frequent association (42.4%). The most frequently used drugs were dexmedetomidine (25 papers) and lidocaine (14 papers). The most frequent pharmacological combinations were the ternary mixture of dexmedetomidine, lidocaine and ketamine (5 papers) and the binary mixture of lidocaine and ketamine (4 papers). In only 12.5% of the studies (4/32) were these protocols maintained during the postoperative period, in the course of which some form of

locregional analgesia was the most commonly employed regime. In none of the studies was it explained whether the administration of multiple drugs took the form of mixtures in solution, in spite of the fact that several mixture protocols exist (Table 2). Of the 52 emails sent to the different authors, 27 received a response (51.9%). Only 2 authors of medical studies and 6 authors of veterinary studies replied that they had used ternary mixtures, but none of them were aware of compatibility/incompatibility of mixtures. None of the published papers describe any kind of adverse event due to potential pharmacological incompatibility.

Information on compatibility/incompatibility was collected for 11 drugs, which were associated with 7 pharmacological groups. Table 2 show the main mixtures employed in OFA protocols. Table 3 shows the minimum concentration levels at which compatibility between drugs was studied, with subsequent reference being made to exceptions, in which the concentration was lower. Table 4 and 5 present summarized information, identifying the total amount of drugs on which information was collected regarding compatibility/incompatibility, in the form of Y-site infusion using the same line and continuous perfusion, as compared to other drugs that are commonly used in the OFA protocols. All of the compatibilities presented were recorded at room temperature.

Table 3. Drugs analyzed and reference concentrations used

Drug	Concentration	Drug	Concentration
Dexamethasone	12 mg/mL	Midazolam	2.5 mg/mL
Dexmedetomidine	4 µg/mL	Morphine	2 mg/mL
Fentanyl	25 µg/mL	Propofol	10 mg/mL
Ketamine	25 mg/mL	Remifentanyl	0.25 mg/mL
Lidocaine	10 mg/mL	Rocuronium	1 mg/mL
Magnesium	250 mg/mL		

Table 4. Physical compatibility and chemical stability in intravenous Y-site administration

Compatibility between drugs with respect to intravenous Y-site administration	Dexamethasone	Dexmedetomidine	Fentanyl	Ketamine	Lidocaine	Magnesium	Midazolam	Morphine	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium
	Dexamethasone										
Dexmedetomidine	C**										
Fentanyl	C	C									
Ketamine	?	?	?								
Lidocaine	C	C	C	C							
Magnesium	I	C*	?	C	C						
Midazolam	I	C	C ^{3h}	C	C	C					
Morphine	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C	C ^{4h}	C ^{8h}	C ^{24h}				
Propofol	C ^{1h}	C	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	C ^{1h}	I	C ^{1h}			
Remifentanyl	C	C	C	C	C***	C*	C	C	I		
Rocuronium	?	C	C	?	C	C*	C	C	?	C	

C: Compatible (C*: Compatibility in hours) at room temperature.

I: Incompatible.

?: Conflicting data.

C*: Compatible with up to 100 mg/mL of magnesium sulphate.

C**: Compatible with up to 1 mg/mL of dexamethasone.

C***: Compatible with up to 8 mg/mL of lidocaine.

Table 5. Compatibility of drugs with respect to IV syringe administration

Compatibility of medications with respect to IV syringe administration	Compatibility of medications with respect to IV syringe administration										
	Dexamethasone	Dexmedetomidine	Fentanyl	Ketamine	Lidocaine	Magnesium	Midazolam	Morphine	Propofol	Remifentanyl	Rocuronium
Dexamethasone											
Dexmedetomidine	?										
Fentanyl	?	?									
Ketamine	I	?	C*								
Lidocaine	C	?	C**	C ^{2h}							
Magnesium	?	?	?	C	?						
Midazolam	I	?	C ^{4h}	C	?	?					
Morphine	?	?	C ^{15m}	C ^{8d}	C	?	C ^{14d}				
Propofol	I	C	?	C	I	?	?	?			
Remifentanyl	?	?	?	?	?	?	?	?	I		
Rocuronium	?	?	?	?	?	?	?	?	?	C	

C: Compatible (C*: Compatibility in minutes (m), hours (h) or days (d) at room temperature).

I: Incompatible.

?: Conflicting data.

C*: Compatible with up to 2 mg/mL of ketamine.

C**: Compatible with up to 10 µg/mL fentanyl and 2 mg/mL lidocaine.

The mixture of bupivacaine, tetracaine, lidocaine, clonidine, fentanyl, ketamine and morphine remains compatible for one hour.

Discussion

Multiple OFA protocols have been published, and the use of this form of anesthesia is increasing every year, as shown in Table 1. The number of drugs commonly used in these protocols is high. Among the most frequently used non opioid agents are lidocaine, dexmedetomidine, dexamethasone and ketamine⁴², which are also part of the main mixture protocols (Table 2). One of these is *MuliMix*, used for induction and maintenance of anesthesia, which is prepared in a syringe and administered by means of direct infusion.

During the perioperative period the number of vascular points of access is usually limited, and the administration of drug mixtures by means of infusion or simultaneous (Y-site) administration is a common and often necessary practice. Pharmacological incompatibilities, physical or chemical in nature, may develop immediately after the mixture is prepared, sometimes without becoming evident². Medical evidence suggests that the likelihood of mutual incompatibility increases with the number of associated drugs, and may vary depending on different circumstances². Information on ternary and quaternary mixtures, or mixtures involving multiple drugs, is very limited⁴³. In general, the preparation and administration of these drug mixtures requires knowledge regarding compatibility/incompatibility of the products involved. *Micromedex*, *Lexicomp*, *Trissel*, *AHFS Drug Information*, *Extended Stability for Parenteral Drugs* and *Stabilis Web* may be used indistinctly for the purpose of determining suitability.

The information on tables 4 and 5 of our paper can be used as a fast guide of reference to optimize and speed up the work of surgical anesthesiology and nursing teams, especially to avoid administering combinations that are not physicochemically compatible. In most cases there is not enough time to search the available databases, and it is much more useful to refer to the kind of document we present, in the form of a table, thereby minimizing the issues that result from infusing mutually incompatible drugs. These tables lack data on several drugs that are commonly used in OFA protocols, particularly the drugs dexmedetomidine and magnesium sulphate in continuous perfusion.

As an example, we may cite the work of Masaki *et al.*⁴⁴, which shows that the popular and quite common addition of lidocaine to propofol to reduce injection-site pain (through the kallikrein-kinin and bradykinin system) produces an increase in oily vesicle diameter, and that this mixture is therefore physicochemically unstable over time and is associated with a risk of pulmonary embolism. In contrast, Gersonde *et al.*⁴⁵ have shown that the mixture of propofol, dexmedetomidine and sufentanil is stable for its administration in continuous perfusion. Recently, Beiler *et al.*⁴⁶ confirmed that a mixture of lidocaine (20 mg/mL) and ketamine (2.5 mg/mL), in a polypropylene syringe that is protected from the light, is stable for 48 hours at 28 °C.

We must stress the fact that propofol loses a great deal of its potency in PVC plastic packs, when diluted with glucose at 5%, but not in glass or polypropylene (PP) containers, and is also affected by exposure to light or storage at room temperature⁴⁷. Furthermore, it is associated with many of the anesthetic incompatibilities in critical care⁴⁸. In our opinion, it would be advisable to use halogenated anesthetics instead of propofol as a hypnotic agent in OFA protocols, given propofol's significant incompatibilities, the high number of intravenous drugs employed in these procedures, and the potential for pulmonary embolism and hepatic events.

Regarding OFA protocols, the work of Cohen *et al.* has revealed the high rate of errors in the dispensation, by pharmacy departments, of the drugs dexmedetomidine and dexamethasone (both of which are commonly used in OFA protocols) due to confirmation bias resulting from the similarity in the names of these drugs, and highlighted the need to develop scanning protocols for drug identification purposes, and to avoid storage of different agents in close proximity to each other⁴⁹. The above author proposes the use of premixed dexmedetomidine, if available, to avoid mistakes, since its direct administration can cause cardiac arrest.

Despite the numerous intravenous mixtures that are prepared and administered, the present paper evidences the fact that there is a lack of information about the compatibility of the ternary and quaternary mixtures employed in current clinical practice, and not enough physicochemical studies of binary mixtures, which are the most frequently used. Ideally,

the most common binary mixtures in single solution should be standardized, as should their methods of preparation in clean-rooms of hospital pharmacy departments, in accordance with Good Practice Guides⁵⁰. This would guarantee the sterility of mixtures and their safe administration. Such an approach would undoubtedly increase the workload of pharmacy departments. We would propose considering low-risk preparations, with a 14-day period of microbiological stability under refrigeration, to alleviate the workload of nursing personnel while at the same time minimizing potential errors. An example would be the preparation and dispensation of a morphine hydrochloride and midazolam mixture, which is physicochemically stable for 14 days, or a morphine and ketamine mixture, which is stable for 8 days. However, we do consider that the lack of studies regarding most of the mixtures that are currently employed is a limitation in terms of assessing such preparation and storage operations by pharmacy departments. On the other hand, one of the significant limitations of the present paper lies in the fact that the most readily accessible databases –such as Medline– are heavily skewed towards publications from the English-speaking world.

Bibliography

- Merino P, Álvarez J, Cruz Martín M, Alonso Á, Gutiérrez I; SYREC Study Investigators. Adverse events in Spanish intensive care units: the SYREC study. *Int J Qual Health Care*. 2012; 24(2):105-13. DOI: 10.1093/intqhc/mzr083
- Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Incompatibilidad de medicamentos intravenosos: revisión estructurada. *Rev CES Med*. 2017;31(1):58-69. DOI: 10.21615/cesmedicina.31.1.6
- Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, Fernández-Llamazares CM, Echarri-Martínez L, López-Herce J, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs*. 2012;35(2):109-14. DOI: 10.1097/NAN.0b013e3182425b34
- Trissel LA. Everything in a compatibility study is important. *Am J Health Syst Pharm*. 1996;53(24):2990. DOI: 10.1093/ajhp/53.24.2990
- "Hidden dangers". *Br J Anaesth*. 1971;43(2):109. DOI: 10.1093/bja/43.2.109
- Nemec K, Kopelent-Frank H, Greif R. Standardization of infusion solutions to reduce the risk of incompatibility. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(17):1648-54. DOI: 10.2146/ajhp070471
- Benlabeled M, Pérez M, Gaudy R, Genay S, Lannoy D, Barthélémy C, et al. Clinical implications of intravenous drug incompatibilities in critically ill patients. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(2):173-80. DOI: 10.1016/j.accpm.2018.04.003
- Bohringer C, Astorga C, Liu H. The Benefits of Opioid Free Anesthesia and the Precautions Necessary When Employing It. *Transl Perioper & Pain Med*. 2020;7(1):152-7.
- Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64(8):427-30. DOI: 10.1016/j.redar.2017.03.004
- Luis-Navarro JC, Fornés-Rumbao C, DeLaCalle-Gil AB, Forero M. Multimodal Anesthesia via Opioid-Free Analgesia and Erector Spinae Plane Block. *Case Rep Anesthesiol*. 2020;2020:6062935. DOI: 10.1155/2020/6062935
- Malo-Manso A, Díaz-Crespo J, Escalona-Belmonte JJ, Romero-Molina S, Cruz-Mañas J, Guerrero-Orriach JL. Impacto de la anestesia libre de opioides en cirugía bariátrica. *Anales Sis San Navarra*. 2020;43(1):51-6. DOI: 10.23938/assn.0757
- Forget P, De Kock M, Lovqvist L, Lois F. Is intraoperative opioids avoidance a utopia? A matched case-control study in laparoscopic hysterectomy. *Curr Clin Pharmacol* 2020 Mar 2. doi: 10.2174/1574884715666200302122707. Epub ahead of print. PMID: 32116198.
- Veiga de Sá A, Cavaleiro C, Campos M. Haemodynamic and analgesic control in a perioperative opioid-free approach to bariatric surgery - A case report. *Indian J Anaesth*. 2020;64(2):141-4. DOI: 10.4103/ija.IJA_620_19
- Bhardwaj S, Garg K, Devgan S. Comparison of opioid-based and opioid-free TIVA for laparoscopic urological procedures in obese patients. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(4):481-6. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_382_18
- Enten G, Shenouda MA, Samuels D, Fowler N, Balouch M, Camporesi E. A Retrospective Analysis of the Safety and Efficacy of Opioid-free Anesthesia versus Opioid Anesthesia for General Cesarean Section. *Cureus*. 2019;11(9):e5725. DOI: 10.7759/cureus.5725
- Toleska M, Dimitrovski A. Is Opioid-Free General Anesthesia More Superior for Postoperative Pain Versus Opioid General Anesthesia in Laparoscopic Cholecystectomy? *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2019;40(2):81-7. DOI: 10.2478/prilozi-2019-0018
- Hakim KYK, Wahba WZB. Opioid-Free Total Intravenous Anesthesia Improves Postoperative Quality of Recovery after Ambulatory Gynecologic Laparoscopy. *Anesth Essays Res*. 2019;13(2):199-203. DOI: 10.4103/aer.AER_74_19
- Cata JP, Nguyen IT, Ifeanyi-Pillette IC, Van Meter A, Dangler LA, Feng L, et al. An assessment of the survival impact of multimodal anesthesia/analgesia technique in adults undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a propensity score matched analysis. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(1):369-75. DOI: 10.1080/02656736.2019.1574985
- Mulier JP, Dillemans B. Anaesthetic Factors Affecting Outcome After Bariatric Surgery, a Retrospective Levelled Regression Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(6):1841-50. DOI: 10.1007/s11695-019-03763-1
- Bello M, Oger S, Bedon-Cardé S, Vielstade C, Leo F, Zaouter C, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on postoperative epidural ropivacaine requirement after thoracic surgery: A retrospective unmatched case-control study. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2019;38(5):499-505. DOI: 10.1016/j.accpm.2019.01.013
- Bhalotra AR, Balyan R, Manchanda G, Singh S. Opioid-free anaesthesia in children with severe mandibular hypoplasia and TMJ ankylosis with sleep apnoea for mandibular distraction osteogenesis. *Indian J Anaesth*. 2019;63(5):412-4. DOI: 10.4103/ija.IJA_698_18
- Soffin EM, Weimore DS, Beckman JD, Sheha ED, Vaishnav AS, Albert TJ, et al. Opioid-free anesthesia within an enhanced recovery after surgery pathway for minimally invasive lumbar spine surgery: a retrospective matched cohort study. *Neurosurg Focus*. 2019;46(4):E8. DOI: 10.3171/2019.1.FOCUS18645
- Guo XH, Ji HQ. Surgical treatment of a cervical spine fracture in an ankylosing spondylitis patient with severe global spine kyphosis and chin-on-chest deformity. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(21):2644-6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000000439
- Guinot PG, Spitz A, Berthoud V, Elouze O, Missaoui A, Constandache T, et al. Effect of opioid-free anaesthesia on post-operative period in cardiac surgery: a retrospective matched case-control study. *BMC Anesthesiol*. 2019;19(1):136. DOI: 10.1186/s12871-019-0802-y
- Toleska M, Kuzmanovska B, Kartalov A, Shosholcheva M, Nancheva J, Dimitrovski A, et al. Opioid Free Anesthesia for Laparotomic Hemicolectomy: A Case Report. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)*. 2018;39(2-3):121-6. DOI: 10.2174/1574884715666200302122707
- Mulier J, Wouters R, Dillemans B, Dekock M. A randomized controlled, double-blind trial evaluating the effect of opioid-free versus opioid general anaesthesia on post-operative pain and discomfort measured by the QoR-40. *J Clin Anesth Pain Med*. 2018;2:015.
- Dewe G, Steyaert A, De Kock M, Lois F, Reding R, Forget P. Pain management in living related adult donor hepatocystectomy: feasibility of an evidence-based protocol in 100 consecutive donors. *BMC Res Notes*. 2018;11(1):834.
- Chanowski EJP, Horn JL, Boyd JH, Tsui BCH, Brodt JL. Opioid-Free Ultra-Fast-Track On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Using Erector Spinae Plane Catheters. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(7):1988-90. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.10.012
- Landry E, Burns S, Pelletier MP, Muehlschlegel JD. A Successful Opioid-Free Anesthetic in a Patient Undergoing Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(9):2517-20. DOI: 10.1053/j.jvca.2018.11.040

30. Díaz-Crespo J, Malo-Manso A, Bustamante-Domínguez C, Escalona-Belmonte JJ, Cruz-Mañas J, Guerrero-Oriach JL. Laparotomía en un paciente bajo anestesia libre de opiáceos. *An Sist Sanit Navar*. 2018; 41(2):259-62. DOI: 10.23938/assn.0294
31. Beloeil H, Laviolle B, Menard C, Paugam-Burtz C, Garot M, Asehnoune K, et al.; SFAR research network. POFA trial study protocol: a multicentre, double-blind, randomised, controlled clinical trial comparing opioid-free versus opioid anaesthesia on postoperative opioid-related adverse events after major or intermediate non-cardiac surgery. *BMJ Open*. 2018;8(6):e020873. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020873
32. Boysen PG 2nd, Pappas MM, Evans B. An Evidence-Based Opioid-Free Anesthetic Technique to Manage Perioperative and Peri-procedural Pain. *Ochsner J*. 2018;18(2):121-5. DOI: 10.31486/oj.17.0072
33. Kim DJ, Bengali R, Anderson TA. Opioid-free anaesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery. *Korean J Anesthesiol*. 2017;70(6):652-3. DOI: 10.4097/kjae.2017.70.6.652
34. Gaszynski T. Opioid-free general anaesthesia in patient with Steinert syndrome (myotonic dystrophy): Case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(37):e4885. DOI: 10.1097/MD.0000000000004885
35. Hontoir S, Saxena S, Gatto P, Khalife M, Ben Aziz AM, Paesmans M, et al. Opioid-free anaesthesia: what about patient comfort? A prospective, randomized, controlled trial. *Acta Anaesthesiol Belg*. 2016;67(4):183-90.
36. Balandin VV, Gorobec ES. Opioid-free anaesthesia, analgesia and sedation in surgery of head and neck tumor. *Anesteziol Reanimatol*. 2015;60(6):39-42.
37. Bakan M, Umutoglu T, Topuz U, Uysal H, Bayram M, Kadioglu H, et al. Opioid-free total intravenous anaesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study. *Braz J Anesthesiol*. 2015;65(3):191-9. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.05.001
38. Gaszynski T, Gaszynska E, Szweczyk T. Dexmedetomidine for awake intubation and an opioid-free general anaesthesia in a superobese patient with suspected difficult intubation. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:909-12. DOI: 10.2147/DDDT.S64587
39. Ziemann-Gimmel P, Goldfarb AA, Koppman J, Marema RT. Opioid-free total intravenous anaesthesia reduces postoperative nausea and vomiting in bariatric surgery beyond triple prophylaxis. *Br J Anaesth*. 2014;112(5):906-11. DOI: 10.1093/bja/aet551
40. Sheetal P, Anitescu M. Opioid-Free Perioperative Analgesia for Hemicolectomy in a Patient With Opioid-Induced Delirium: A Case Report and Review of the Analgesic Efficacy of the Alpha-2 Agonist Agents. *Pain Practice*. 2012;12:656-62. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2012.00543.x
41. Plunkett A, Fahlgren M, McLean B, Munday D. Opioid-Free Balanced Anaesthesia for Cervical Ganglionectomy Subsequent to Recent Ultra Rapid Opioid Detoxification. *Pain Med*. 2009;10(4):767-70. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2009.00610.x
42. Mauermann E, Ruppen W, Bandschapp O. Different protocols used today to achieve total opioid-free general anaesthesia without locoregional blocks. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017;31:533-45. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.003
43. Maison O, Tardy C, Cabelguenne D, Parat S, Ducastelle S, Piriou V, et al. Drug incompatibilities in intravenous therapy: evaluation and proposition of preventive tools in intensive care and hematology units. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):179-87. DOI: 10.1007/s00228-018-2602-6
44. Masaki Y, Tanaka M, Nishikawa T. Physicochemical compatibility of propofol-lidocaine mixture. *Anesth Analg*. 2003;97:1646-51. DOI: 10.1213/01.ANE.0000087802.50796.FB
45. Gersonde F, Eisend S, Haake N, Kunze T. Physicochemical compatibility and emulsion stability of propofol with commonly used analgesics and sedatives in an intensive care unit. *Eur J Hosp Pharm*. 2017;24(5):293-303. DOI: 10.1136/ejhp-2016-001038
46. Beiler B, Barraud D, Vigneron J, Demoré B. Physicochemical stability of an admixture of lidocaine and ketamine in polypropylene syringe used in opioid-free anaesthesia. *Eur J Hosp Pharm*. 2020;27(e1):e79-83. DOI: 10.1136/ejhp-2019-001976
47. Sautou-Miranda V, Levadoux E, Groupeix MT, Chopineau J. Compatibility of propofol diluted in 5% glucose with glass and plastics (polypropylene, polyvinylchloride) containers. *Int J Pharm*. 1996;130:251-5. DOI: 10.1016/0378-5173(95)04295-4
48. Bailey LC, Tang KT, Rogozinski BA. Effect of syringe filter and i.v. administration set on delivery of propofol emulsion. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2627-30.
49. Cohen M. Medication Errors. *Nursing*. 2019;49(6):72. DOI: 10.1097/01.NURSE.0000558097.69088.7b
50. Casaus-Lara MA, Tarno-Fernández ML, Martín de Rosales-Cabrera AM, García-Salom P. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet]; 2014 [accessed 01/10/2021]. Available at: https://www.sefh.es/selfpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Reacciones adversas a radiofármacos

Adverse reactions to radiopharmaceuticals

Juan Antonio Pérez-Iruela¹, Purificación Pastor-Fructuoso²,
Carla de Gracia-Rodríguez³, Marta Soler-Vigil², María del Val Gómez-Martínez⁴

¹Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Unidad de Calidad, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.
³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, España. ⁴Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Juan Antonio Pérez Iruela
Unidad de Radiofarmacia
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
japiruela@yahoo.es

Recibido el 22 de febrero de 2021;
aceptado el 28 de febrero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11669

Cómo citar este trabajo

Pérez-Iruela JA, Pastor-Fructuoso P, de Gracia-Rodríguez C, Soler-Vigil M, Gómez-Martínez MV. Reacciones adversas a radiofármacos. Farm Hosp. 2021;45(3):142-9.

Resumen

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, consideró los radiofármacos como medicamentos sometidos a la legislación vigente en esta materia. Los radiofármacos, una vez preparados en las unidades de radiofarmacia, son administrados a un paciente para observar las alteraciones o su distribución anormal. A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos raramente provocan reacciones adversas; sin embargo, cuando ocurren, suelen causar alarma tanto al paciente como al personal sanitario, además son administrados a los pacientes una sola vez o un número limitado de veces. La mayoría de las reacciones adversas a radiofármacos son leves y requieren tratamiento mínimo o no lo requieren. Dichas reacciones, aunque raras, pueden ocurrir, e incluyen reacciones de sensibilidad con síntomas sistémicos. En general, las reacciones adversas a radiofármacos más comunes son: náusea, disnea, broncoespasmo, disminución de la tensión arterial, picor, rubor, urticaria, resfriado, tos, bradicardia, calambres musculares y mareo. La incidencia de reacciones adversas a radiofármacos comunicadas es baja. El objetivo de esta revisión es describir las reacciones adversas a radiofármacos publicadas más comunes y sus características, administrados con fines diagnósticos o terapéuticos.

Abstract

Spanish Royal Legislative Decree 1/2015 of July 24 considered radiopharmaceuticals to be drugs subject to current legislation on this matter. After Radiopharmaceuticals are prepared in Radiopharmacy Departments, they are administered to patients to observe alterations or their abnormal distribution in the body depending on the pathology. Unlike conventional drugs, radiopharmaceuticals rarely cause adverse reactions: however, when they do occur, they often cause alarm both to the patient and health care staff. They are typically administered to patients only once or a limited number of times. Most adverse reactions to radiopharmaceuticals are mild and require minimal or no treatment. Such reactions, although rare, can occur, and include sensitivity reactions with systemic symptoms. In general, the most common adverse reactions to radiopharmaceuticals are the following: nausea, dyspnea, bronchospasm, decrease in blood pressure, itching, flushing, hives, chills, cough, bradycardia, muscle cramps, and dizziness. The incidence of reported adverse reactions to radiopharmaceuticals is low. The objective of this review is to describe the most common published adverse reactions to diagnostic or therapeutic radiopharmaceuticals and their characteristics.

PALABRAS CLAVE

Radiofármacos; Reacciones adversas; Farmacovigilancia.

KEYWORDS

Radiopharmaceuticals; Adverse effects; Pharmacovigilance.



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

Introducción

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios¹, en su artículo 48 hace referencia a los radiofármacos, y los define como cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga uno o más radionucleidos (isótopos radiactivos).

Los radiofármacos se pueden emplear con dos propósitos: como agentes de diagnóstico (aquellos que conllevan un isótopo que emite fotones o radiación γ) o como agentes terapéuticos (cuyo isótopo emite partículas β o α)². La producción de radiofármacos tiene algunas peculiaridades e incluye dos aspectos básicos: la protección radiológica y las condiciones de preparación asépticas². El trabajo con radiofármacos es potencialmente peligroso, el nivel de riesgo depende del tipo de radiación emitida y del periodo de semidesintegración del isótopo empleado. En la práctica médica se diagnostican una gran cantidad de enfermedades y se realizan muchos tratamientos utilizando estos agentes. Las aplicaciones más habituales de los radiofármacos son en oncología, cardiología y neurología².

Los radiofármacos se preparan por una reacción de un radionucleido con un precursor o ligante, cumpliendo las normas de preparación extemporánea de radiofármacos³. Debido al corto periodo de semidesintegración de la mayoría de los radionucleidos empleados, la preparación es realizada *in situ* antes de la administración al paciente. Los radiofármacos, una vez preparados en las unidades de radiofarmacia, son administrados a un paciente para observar o cuantificar los procesos bioquímicos o fisiológicos y, por tanto, las alteraciones o su distribución anormal en el organismo en función de la patología⁴.

La mayoría de los radiofármacos se utilizan en muy pequeñas cantidades⁵ y además no tienen un efecto farmacológico, aunque pueden ocurrir reacciones adversas (RA). Las RA a radiofármacos (RAR) se consideran raras^{6,7}.

Por otra parte, los eventos adversos provocados por la radiactividad pueden llevar años en desarrollarse y ocurrir no solo en el paciente, sino también en los trabajadores expuestos².

La Orden SCO/2733/2007⁸ establece que, entre los objetivos del especialista en radiofarmacia se encuentra participar en los programas de farmacovigilancia.

El objetivo de esta revisión es describir las RA más significativas publicadas en la literatura científica y sus características, de los radiofármacos administrados con fines diagnósticos o terapéuticos.

Reacciones adversas a radiofármacos

A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos raramente provocan RA^{9,11}; sin embargo, cuando ocurren suelen causar alarma tanto al paciente como al personal sanitario¹¹. La explicación de la seguridad de los radiofármacos radica no solo en la pequeña cantidad de fármaco inyectado o ingerido, normalmente del orden de microgramos o inferior^{9,11}, sino también porque los radiofármacos se administran normalmente una sola vez o un número limitado de veces al paciente^{9,10}; así, el 88% de los pacientes que se dirigen a un servicio de medicina nuclear (SMN) reciben habitualmente una única dosis de radiofármaco¹¹.

Una RA a un fármaco es una respuesta no intencionada, que ocurre a las dosis prescritas a los humanos^{12,13}. Puede predecir riesgos para futuras administraciones o garantizar la prevención o el tratamiento específico, la alteración de la posología o la retirada del fármaco. Aronson *et al.*¹⁴ clasifican las RA en dos tipos: dosis dependientes o predecibles, basándose en la farmacología del fármaco (tipo A o aumentada), y aquellas que no son predecibles, dosis independientes, no relacionadas con la farmacología del fármaco y a menudo mediadas inmunológicamente (tipo B o extrañas). También se tienen en cuenta el tiempo que tarda en aparecer la reacción y su severidad, así como el género y la patología del individuo, que le confieren susceptibilidad¹². Las RA a fármacos son una causa importante de enfermedades iatrogénicas¹², pudiéndose presentar clínicamente de muchas formas diferentes. Aunque se estima que la incidencia de RA varía, ocasionan morbilidad, mortalidad y un gasto económico importante para el sistema¹². La mayoría de las RAR son leves y requieren tratamiento mínimo o no lo requieren^{7,15}.

Hay autores¹⁶ que indican que los radiofármacos terapéuticos podrían, teóricamente, producir reacciones de hipersensibilidad tipo I (anafiláctico), reacción que sigue a la exposición de un antígeno. En humanos, las reacciones tipo I son mediadas por anticuerpos inmunoglobulinas (Ig) E y son influenciadas por células T *helper* y T supresoras¹⁷. Durante la reacción tipo I ocurre un descenso de la adenosina monofosfato cíclica (cAMP) que inicia la liberación de histamina y otras sustancias. En el paciente, estos cambios se manifiestan como picor, urticaria, eritema cutáneo, asma y broncoespasmo. Además, la musculatura del tracto gastrointestinal puede estar afectada, ocasionando vómitos y diarrea¹⁶.

Los radiofármacos también pueden producir el resto de reacciones de hipersensibilidad, como la tipo II, dependientes de anticuerpo (citotóxicas), donde los antígenos diana son compuestos de la superficie, tanto de células normales como alteradas¹⁶. También, las reacciones de hipersensibilidad tipo III, mediadas por inmunocomplejos que son depositados en los tejidos donde se inicia la reacción inflamatoria aguda. En este tipo de reacciones se produce la activación del complemento y la acumulación de leucocitos polimorfonucleares¹⁷. Por último, las reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por células más que por anticuerpos, y donde están involucrados dos tipos de reacciones: hipersensibilidad retrasada y citotoxicidad mediada por células¹⁷.

Las reacciones no están normalmente relacionadas con la dosis, a no ser que sean debidas a una sobredosificación o un error de medicación del radiofármaco, como ocurre con la necrosis producida en el brazo debido a la extravasación de [²⁰¹Tl]ClITl o de [⁹⁰Y] durante la administración intravenosa¹⁵. Los efectos debidos a la radiación por sí misma han sido excluidos de algunas definiciones de RAR¹⁵.

Descripción de las RAR publicadas

A continuación se describen las RAR publicadas más significativas con los radiofármacos más empleados en la actualidad en medicina nuclear, y para ello clasificamos los radiofármacos en función del código ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical classification system*), donde los radiofármacos se engloban en el grupo V09 (productos radiofarmacéuticos para diagnóstico) y V10 (productos radiofarmacéuticos terapéuticos).

Radiofármacos para diagnóstico (Grupo ATC V09)

1. Sistema nervioso central (V09A)

[¹²³I]loflupano: Hay descritas varias reacciones asociadas a la administración de este medicamento. El efecto más común es la erupción, dolor en el lugar de inyección, prurito, y eritema cutáneo⁶. Grosset *et al.*¹⁸, en un análisis de seguridad, destaca que se comunicaron 643 RA de entre 1.180 pacientes evaluables. El número de pacientes con al menos 1 RAR fue de 261 (22%). El número de pacientes con al menos 1 RAR que condujera a la discontinuación del estudio fue de 14 (1%), que condujera a la muerte 5 (< 1%), y consideradas como serias 44 (4%). Las RAR que tuvieron relación causal con el radiofármaco fueron: cefalea (1%), náusea (< 1%), vértigo, boca seca, disminución del apetito, hematoma en el lugar de inyección, mareo, parestesia, trastorno del equilibrio y disgeusia. El [¹²³I]loflupano es un radiofármaco bien tolerado que no tiene relación causal con RA serias^{6,18}.

2. Sistema esquelético (Grupo ATC V09B)

Este grupo está formado por una serie de compuestos agrupados bajo el nombre de "difosfonatos" debido a su estructura química básica, marcados todos ellos con tecnecio⁶. Entre ellos se encuentran: el [^{99m}Tc]Tc-oxidronato ([^{99m}Tc]Tc-HDP), el [^{99m}Tc]Tc-medronato ([^{99m}Tc]Tc-MDP), [^{99m}Tc]Tc-DPD (diisopropil difosfonato). Estos compuestos se caracterizan por desarrollar más RA que otros radiofármacos¹⁵. Una de las razones puede ser el hecho de que son los radiofármacos más empleados en medicina nuclear desde hace años¹⁵. Las RA más frecuentes son: erupciones eritematosas maculopapulares, dermatografismo, vértigo, náusea, prurito, hipotensión, fiebre, congestión^{6,15,19,20}.

Las RA más comunes notificadas de [^{99m}Tc]Tc-HDP son erupción, edema y prurito. También se han descrito: paro respiratorio, pérdida de conciencia tras la inyección, angioedema y *shock* anafiláctico⁶, dermatitis alérgica, pustulosis aguda generalizada y desórdenes gastrointestinales¹⁹.

Pérez Iruela *et al.*²¹ publicaron una RAR tras reexposición con [^{99m}Tc]Tc-HDP en una paciente de 43 años que acudió al SMN para la realización

de una gammagrafía ósea, donde se le administró una dosis de 740 MBq de [^{99m}Tc]-HDP. La paciente carecía de historia previa de alergia farmacológica o alimentaria. Siete meses más tarde se le realizó nuevamente un estudio gammagráfico para el seguimiento de su enfermedad. Se le administró una nueva dosis de 740 MBq de [^{99m}Tc]-HDP, lo que motivó la RAR, desarrollando un exantema en el cuello acompañado de prurito, cefalea y sensación de hormigueo en el cuero cabelludo, nariz y labio superior, sintomatología que comunicó rápidamente al personal facultativo del servicio.

Santos-Oliveira *et al.*⁹ publicaron una RAR ocurrida cuando una paciente fue sometida a una gammagrafía ósea con [^{99m}Tc]-MDP. Transcurridas 48 horas desde la administración apareció un dolor de garganta irritante, prurito intenso y erupción eritematosa, que persistió durante 3 o 4 días. Tras 10 meses, se le realizó otra exploración ósea con el mismo radiofármaco, desarrollando a las 48 horas una irritación de garganta y una erupción maculopapular con prurito y eritema. Con el paso de las horas aparecieron otros síntomas como conjuntivitis y faringe ulcerada hiperémica. Finalmente, el diagnóstico realizado fue de eritema multiforme por exposición al radiofármaco.

El desarrollo de una erupción cutánea con [^{99m}Tc]-MDP es la reacción alérgica más común comunicada para este radiofármaco^{6,9}. Se trata del difosfonato más empleado en medicina nuclear, y contabiliza la mayoría de las RAR^{6,7,9,19,22}. Los síntomas más habituales que aparecen tras una RA con [^{99m}Tc]-MDP suele ser: dermatografismo, náusea, malestar, vértigo y prurito.

3. Sistema renal (Grupo ATC V09C)

Ac. [^{99m}Tc]-Tc-Pentetato (ácido dietilentriaminopentaacético, [^{99m}Tc]-Tc-DTPA): Las RA comunicadas con mayor frecuencia son presíncope, náuseas, erupción y vómitos^{6,20}. Se han descrito casos de parálisis después de la inyección intratecal, y por ello el Comité de radiofármacos de la Asociación Europea de Medicina Nuclear emitió un comunicado a los fabricantes para que especificaran la prohibición de uso por vía intratecal¹⁶. De hecho, está descrita dicha reacción severa ocurrida en Europa^{5,16} asociada a la administración de [^{99m}Tc]-Tc-DTPA debido a una errónea formulación del medicamento. Casi todas sus formulaciones que son empleadas para los estudios renales contienen una mezcla de la sal cálcica y sódica del DTPA, y se deben administrar por vía intravenosa. Sin embargo, un laboratorio productor utilizó una sal trisódica, provocando parestesia severa en dos pacientes, junto con una doble incontinencia, cuando este radiofármaco fue administrado por vía intratecal¹⁶. Estudios en animales²³ revelaron que la sal trisódica era capaz de quelar el calcio y el magnesio del fluido cerebroespinal cuando es administrado por vía intratecal, agotando así los iones del líquido cefalorraquídeo, siendo ésta la causa de la parálisis en estos dos pacientes^{15,16}. Este radiofármaco no está autorizado para su administración intratecal, únicamente para la administración intravenosa, oral e inhalatoria²⁴, y por tanto los dos pacientes indicados sufrieron un error de medicación que conllevó una RAR severa.

4. Sistema hepático y reticuloendotelial (Grupo ATC V09D)

[^{99m}Tc]-nanocoloide de albúmina: Uso en linfogammagrafía para la identificación del ganglio centinela en las exploraciones previas a cirugía de determinados tumores²⁵. Se ha descrito urticaria como RA más común a los coloides de albúmina^{6,16,20,24}.

Cotrina-Monroy *et al.*²⁵, en una paciente sometida a una exéresis quirúrgica de ganglio centinela, le administraron 74 MBq de [^{99m}Tc]-nanocoloide de albúmina en la región periareolar por vía intradérmica. A los 10 minutos la paciente desarrolló una reacción alérgica con lesiones maculares e intenso prurito en las palmas de las manos, antebrazos, brazos y región anterior del tórax, cediendo espontáneamente a los pocos minutos. La paciente no presentaba historia previa de sensibilidad a la albúmina humana. Las lesiones maculares y el intenso prurito cedieron espontáneamente sin la administración de esteroides o antihistamínicos.

Este radiofármaco es también empleado para estudios gammagráficos del hígado, bazo y médula ósea⁶, habiéndose notificado RAR a raíz de estas exploraciones como palidez, rubor, hipotensión, broncoespasmo y disnea¹⁶.

5. Sistema respiratorio (Grupo ATC V09E)

[^{99m}Tc]-Tc-MAA (macroagregados de albúmina): Las RA más frecuentemente descritas^{6,16,20} son: hipersensibilidad, disnea, mareo, erupción y vómitos. También se han descrito casos de angioedema, paro cardíaco,

bradicardia, paro respiratorio y tres casos de muerte⁶. De estos tres pacientes fallecidos, dos presentaban una historia de hipertensión pulmonar, y uno sufría previamente enfermedad vascular pulmonar avanzada. Las RA fueron probablemente provocadas por el tamaño y número de partículas⁶.

En un paciente con un lecho vascular pulmonar normal, la dosis administrada de [^{99m}Tc]-Tc-MAA sería de 0,1 mg a 4 mg con un tamaño de partícula de 10 mm a 50 mm, que produciría una oclusión del 0,1% del área de sección del lecho vascular pulmonar²⁶. Cuando un paciente sufre una enfermedad en la que el número de capilares pulmonares se ve seriamente disminuido, bloquear una parte de los que quedan puede conducir a un estrés respiratorio. Debido a la diferencia de tamaño entre partículas, las más grandes ocluirán vasos más grandes, que en pacientes con hipertensión pulmonar u otras patologías pulmonares difusas requerirán de una precaución particular. En estos casos, la dosis a administrar debe ser adecuadamente calculada en función del número de partículas y administrada por vía intravenosa de forma lenta⁷.

6. Detección tumoral (Grupo ATC V09I)

[¹⁸F]Flúor-deoxi-glucosa ([¹⁸F]FDG): En los últimos años las exploraciones de tomografía por emisión de positrones (PET) con [¹⁸F]FDG están jugando un importante papel en la evaluación de la respuesta quimioterápica, así como en la detección de tumores primarios y lesiones metastásicas de muchos tumores⁹. Las RA más habitualmente descritas son: erupción, prurito y eritema⁶, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis exfoliativa, convulsiones, sudoración, náusea, vómitos y diarrea²⁷, y dos casos de paro cardíaco con el resultado de muerte⁶.

La primera RA comunicada fue realizada por Silberstein²⁸. Describió como sintomatología rubor en la cara y el tronco que apareció minutos después de la administración y que duró menos de dos horas.

Otros autores¹⁹, además de las RA cutáneas antes indicadas, han descrito para este radiofármaco: angioedema, dermatitis exfoliativa, hiperhidrosis, reacciones locales, disgeusia y convulsiones. También se han comunicado dos muertes asociadas a su uso¹⁹. Rocha *et al.*²² presentaron una RAR a [¹⁸F]FDG en un paciente sometido a la realización de una PET que demostró una acumulación del trazador en el tumor y un nódulo mediastínico. La biopsia de dicho nódulo demostró una reacción sarcoide y no se encontraron células tumorales patológicas. La biodistribución alterada del radiofármaco fue comunicada como una RAR.

7. Otros radiofármacos de diagnóstico (Grupo ATC V09X)

[¹³¹I]Norcolestrol: Es un radiofármaco que lleva en el mercado más de 30 años²⁹, por lo que su manejo es bien conocido. Es un análogo de la norepinefrina usado para los estudios gammagráficos de imagen adrenal en el aldosteronismo primario, y en el feocromocitoma. Los eventos publicados sugieren la implicación del sistema nervioso adrenérgico, ya que algunos de los eventos adversos se asemejan a los síntomas del feocromocitoma³⁰ (aumento de la presión arterial, taquicardia, disnea, sudoración, etc.). Con frecuencia puede producir RA leves, siendo las más habituales náuseas, dolor lumbar y rubor⁶. Pero, además, se han descrito casos de shock anafiláctico 15 minutos después de la inyección, taquicardia ventricular, y uno con una reacción anafiláctica atípica^{6,20}.

Kazerooni *et al.*³¹, refieren el caso de una paciente 21 años con una historia de RA a múltiples procedimientos que experimentó una RAR que requirió tratamiento. La paciente desarrolló náusea y mareo al finalizar la administración en perfusión de 74 MBq de [¹³¹I]Norcolestrol. Esto fue acompañado de rubor, cefalea, dificultad respiratoria, dolor torácico y de espalda, pérdida de conciencia durante 10-20 segundos, taquicardia e hipertensión. Tras recibir difenhidramina por vía oral, sus síntomas fueron desapareciendo a lo largo de una hora y sus signos vitales se estabilizaron. Según indican los autores³¹, hubo otros pacientes que recibieron inyecciones del mismo número de lote sin sufrir RA.

Spyridonidis *et al.*²⁹ publicaron un estudio realizado para evaluar la eficacia del [¹³¹I]Norcolestrol, donde incluyeron dos casos de RA. El primer caso, una mujer de 73 años, sometida a una prueba con [¹³¹I]Norcolestrol para diagnosticar un incidentaloma. La paciente había recibido premedicación para la exploración con IK por vía oral 24 horas antes de la inyección del radiofármaco, tal y como refiere la ficha técnica³². Tan pronto como comenzó la infusión del trazador, desarrolló rubor, opresión en el pecho, aumento de la tensión arterial (160/90 mmHg), aunque la

paciente no tenía historia de hipertensión, y un intenso dolor en la zona lumbar a la altura de los riñones. Se interrumpió la infusión del radiofármaco, administrándose hidrocortisona y antihistamínico. La paciente fue trasladada al servicio de urgencias, el examen clínico no reveló hallazgos significativos. Tras unas horas en observación, fue dada de alta en buenas condiciones clínicas.

El segundo caso²⁹ se produjo tras su administración a una paciente de 57 años que presentaba un incidentaloma. También había recibido premedicación con IK oral. A los 3-5 minutos después de la administración lenta del radiofármaco, desarrolló una molestia en el pecho y dolor en la zona lumbar. Los síntomas no fueron tan intensos como en el caso anterior. La molestia lumbar duró unos 20 minutos. No necesitó administración de ningún fármaco de rescate. La paciente fue dada de alta del servicio de urgencias media hora más tarde. Los autores afirmaron que no parecía una reacción anafiláctica pura²⁹. Indicaron que en el primer caso se produjo un aumento de la presión arterial, que no es muy común en la anafilaxis, y un dolor de espalda inexplicable; en la segunda RAR su característica fue la opresión en el pecho (no asociada con broncoespasmo). La opresión en el pecho, el dolor en la zona lumbar y el rubor comunicados están descritos en la ficha técnica del medicamento³². Estos síntomas específicos entre otros, como náusea, vómito, eritema, reacción respiratoria, disnea, taquicardia, mareo, cefalea, diaforesis, sudor facial, dolor abdominal, sabor metálico, insensibilidad de la lengua, se han atribuido al [¹³¹I]Norcolestero³².

Según algunos autores²⁹, el [¹³¹I]Norcolestero tiene una incidencia de RAR significativamente mayor comparado con otros radiofármacos empleados en medicina nuclear de forma más habitual.

Radiofármacos para tratamiento (Grupo ATC V10)

1. Agentes antiinflamatorios (Grupo ATC V10A)

La radiosinovectomía en la artritis y la sinovitis con [⁹⁰Y]citrate de ytrio, [¹⁸⁶Re]sulfuro de renio están asociados a RA muy moderadas, disminuyendo el dolor en estos pacientes, y de forma muy rara, produciendo radionecrosis³³. Hung *et al.*³⁰ publicaron un caso de una ulceración severa de la piel debido a una terapia [⁹⁰Y]Cloruro de ytrio, el cual tras una hora de su administración se depositó accidentalmente en el tejido perivascular del antebrazo, lo que conllevó realizar una escisión quirúrgica de 2 cm del área ulcerada.

2. Compuestos con yodo (¹³¹I) (Grupo ATC V10XA)

[¹³¹I]Iobengano (MIBG): A bajas dosis se utiliza para diagnóstico, mientras que a altas dosis se administra como terapéutica. Se han publicado varios casos de RA^{6,20,34}. En Japón se realizó una encuesta entre 2000 y 2001 para conocer las RAR notificadas³⁴. De ellas destacaron la notificación de una RAR ocurrida a un hombre de 35 años que mostró hipertensión en un chequeo médico rutinario con aumento de adrenalina. No tenía historia de reacciones alérgicas, y se le administró una dosis diagnóstica de 20 MBq de [¹³¹I]-MIBG para detectar la presencia de un posible feocromocitoma. Transcurridas 18 horas desde la administración, el paciente presentó una erupción eritematosa maculopapular, simétrica en ambos lados del pecho y ambos lados, en cuello y cara, sugestiva de eritema multiforme debido a una RAR. Después de la inyección intravenosa y la administración oral de hidrocortisona y olopatadina, el exantema se redujo de forma drástica en un día, y después de la administración oral de loratadina se resolvió completamente el día 13 después de la aparición de los síntomas. La interpretación de la sintomatología indica una reacción alérgica al [¹³¹I]-MIBG, basado en la secuencia de eventos.

Los inyectables intravenosos de [¹³¹I]-MIBG contienen excipientes como el ácido acético, acetato sódico y cloruro sódico. Se ha notificado hipersensibilidad al metabolito del etanol, el ácido acético, al acetato sódico y al cloruro sódico, aunque es extremadamente raro. Estos provocan reacciones alérgicas si el paciente tiene historia de este tipo de reacciones a estas sustancias³⁴.

[¹³¹I]INa: Se trata de un radiofármaco que no suele producir por sí mismo RA al ser una sal yodada, pero en cuya formulación como cápsula de gelatina dura puede contener algún excipiente (tiosulfato de sodio pentahidrato, fosfato de sodio dihidrato, hidróxido de sodio) que sí pueda producir alguna reacción³⁵, así como la propia radiación beta del isótopo a altas dosis que provoca la mayoría de las RA a este radiofármaco³⁶.

Jané Soler *et al.*³⁶ publicaron una RA a este radiofármaco tras el tratamiento ablativo con una dosis terapéutica de [¹³¹I]INa (5.550 MBq) a una mujer intervenida de un carcinoma papilar de tiroides tras la administración de TSH recombinante. Seis días después de la administración, la paciente comenzó con un cuadro de dificultad para la deglución, dolor orofaríngeo y esofágico, acompañados de eritema y lesiones ulcerosas a dichos niveles, sugerente de mucositis orofaríngea y esofágica. Requirió tratamiento con corticoides y antifúngicos, resolviéndose a los tres meses del inicio de los síntomas. Los autores concluyeron indicando la posibilidad de que se tratara de una respuesta de la mucosa a la alta radiación recibida, debido a que el [¹³¹I]INa tiene tendencia a acumularse en las glándulas salivales y ser posteriormente secretado a la cavidad oral y faríngea, y por tanto llegar al esófago por deglución.

En la tabla 1 se recogen de forma resumida otras RAR publicadas en la literatura científica.

Incidencia y prevalencia de las reacciones adversas a radiofármacos

Cordova *et al.*³⁷ publicaron que las RAR observadas entre los años 1976 a 1979 estaban en el rango de 1 a 6 por 100.000 administraciones. Por su parte, Keeling *et al.*³⁸ estimaron que aproximadamente sólo el 10% de las reacciones posibles con radiofármacos son comunicadas, pero que esas incluirían los eventos más significativos. Además, existe aún más incertidumbre debido a la dificultad de demostrar un efecto causal entre la administración del radiofármaco y el efecto observado³⁹. En Estados Unidos la incidencia de las RAR es alrededor de 2,3 por cada 100.000 radiofármacos administrados⁷. El número de RA ha ido disminuyendo fundamentalmente debido a una mejor formulación y fabricación de los radiofármacos⁷.

En 1997, Hesslewood junto con el Comité de Radiofarmacia de la Sociedad Europea de Medicina Nuclear³⁹ desarrollaron un estudio de prevalencia siguiendo el algoritmo establecido por Silberstein *et al.*¹⁰. De un total de 71.046 administraciones de radiofármacos, se comunicaron 18 RAR, 5 de las cuales se consideraron como de naturaleza vasovagal. De las 13 restantes, 8 fueron categorizadas como posibles o probables. Así pues, la prevalencia de los 18 casos incluidos fue de 25 (intervalo de confianza [IC] 95%; 13-27) eventos por cada 100.000 administraciones. Según los autores, cuando se excluyeron los 5 casos descritos como reacción vasovagal, la prevalencia era de 18,2 (IC 95%; 8-28) por 100.000 administraciones, y si sólo eran categorizadas las posibles o probables, la prevalencia descendía a 11 (IC 95%; 3,3-19,2) por 100.000 administraciones. Según los autores³⁹, existe una controversia por parte de muchos profesionales en la notificación de las RA, en parte debido a la falta de tiempo a la hora de completar los formularios, no reconocer el tipo de RA por parte de personal sanitario presente en los SMN, así como asociar su causalidad a la administración del radiofármaco^{9,15}, a la aparición de la sintomatología cuando el paciente se encuentra fuera del hospital o centro clínico⁴⁰, y en ocasiones el conocimiento de que el radiofármaco pueda ser el causante de la RA⁹. Esta última razón es probablemente la más significativa, y es posible que muchas reacciones transitorias que no tengan secuelas o no requieran intervención médica no sean consideradas como notificaciones a valorar¹⁵.

En este estudio³⁹ se producía una prevalencia algo mayor que la obtenida en Estados Unidos. El valor de 25 eventos por 100.000 administraciones obtenido en este estudio es cercano al valor superior de 33/100.000 administraciones que Silberstein indicó¹⁰. Si se restringen las reacciones a las clasificadas como posibles o probables, es inevitable obtener una prevalencia más baja³⁹.

Silberstein publicó un estudio²⁸ de prevalencia de RA a radiofármacos entre los años 2007 y 2011, como continuación del estudio anterior¹⁰. Participaron 11 instituciones, recogiendo datos de cinco años desde 2007 a 2011. De los 1.010.977 estudios diagnósticos realizados, el 20,5% lo eran por PET y el 79,5% por tomografía computarizada de emisión de fotón simple (SPECT). Se realizaron 13.200 procedimientos terapéuticos, sólo el 1,3% del total. El porcentaje de procesos terapéuticos por año están en un rango de 1,2% a 1,5% del total. Este estudio mostró una incidencia de RA igual al anterior, de 2,3/100.000 administraciones.

Recientemente, Schreuder *et al.*⁶ han publicado una revisión de 2.447 RAR. El 84,4% de los eventos adversos publicados fueron desarro-

Tabla 1. Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN DIAGNÓSTICO			
RADIOFÁRMACOS PET			
[¹⁸ F]FDG	Eritema, rubor, hipertensión, taquicardia, diaforesis, náusea, sudoración, vómito, diarrea, angioedema, dermatitis exfoliativa, convulsiones, hiperhidrosis, disgeusia	Diagnóstico, valoración y estadificación de diversos tumores	6, 9, 10, 19, 27
[⁶⁸ Ga]Ga-DOTANOC	Erupción maculopapular	Diagnóstico de tumores neuroendocrinos	27
RADIOFÁRMACOS LISTOS PARA SU USO			
[⁶⁷ Ga]Ga-citrato	Náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, reacción respiratoria, taquicardia, síncope, mareo, edema facial, sabor metálico, sabor salado	Procesos infecciosos o inflamatorios óseos, linfoma no-Hodgkin, sarcoidosis	6, 10, 20
[¹¹¹ In]In-oxina	Fiebre, erupción difusa, prurito, urticaria	Marcaje de células (leucocitos y plaquetas)	10
[¹¹¹ In]In-DTPA (Ac. dietilentriaminopentaacético)	Fiebre, náusea, vómitos, eritema, rubor, prurito, urticaria, paro cardíaco, hipertensión, cefalea, meningitis aséptica, rigidez nuchal, signos de Kernig, signos de Brudzinski, una muerte a los 20 minutos postinyección	Cisternografía isotópica	6, 10
[¹¹¹ In]pentetreótida	Fiebre, náusea, eritema, rubor, hipotensión, bradicardia, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, artralgia y astenia, anemia	Tumores neuroendocrinos	10
[¹²³ I]Iobengano (MIBG; metayodobencilguanidina)	Náusea, eritema, rubor, hipertensión, reacción respiratoria, síncope, debilidad, mareo, vértigo, taquipnea, dolor torácico, dolor abdominal, demencia, cefalea, depresión, dolor facial, epistaxis, sudoración	Feocromocitoma y neuroblastoma	6, 10, 18
[¹²³ I]INa	Náusea, vómitos, erupción cutánea, prurito, urticaria, hipotensión	Patologías tiroideas	6, 10
[¹³¹ I]I-norcolesterol (6-beta-yodometil-18-norcolesterol)	Náusea, vómitos, eritema, rubor, dolor torácico, opresión y pesadez en tórax, hipertensión, reacción respiratoria, taquicardia, mareo, cefalea, diaforesis, edema facial, dolor abdominal, sabor metálico, lengua adormilada, disnea, reacción anafiláctica, dolor lumbar, opresión en pecho, insensibilidad en lengua	Patologías de las glándulas suprarrenales, aldosteronismo primario, diagnóstico del feocromocitoma	6, 10, 20, 29, 30, 31
[⁷⁵ Se]Ácido tauroselcólico	Reacciones anafilácticas, náusea, indigestión, mareo, dolor, sensación de calor	Evaluación de la malabsorción de ácidos biliares y la determinación de la pérdida de ácidos biliares	6, 27
[¹²³ I]Ioflupano	Erupción, dolor en lugar de inyección, prurito, eritema cutáneo, cefalea, náusea, vértigo, xerostomía, apetito, parestesia, disgeusia	Estudio diagnóstico diferencial de la enfermedad de Parkinson y los síndromes de parkinsonismo	6, 18
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Erupción cutánea, eritema, anafilaxis suave, bradicardia	Gammagrafía miocárdica para estudio de la perfusión coronaria, estudio gammagráfico de la perfusión muscular, gammagrafía paratiroidea, visualización de tumores que captan talio	6, 20
RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS			
[^{99m} Tc]Tc-HMPAO (hexametileno-propileno-aminoxima)	Fiebre, eritema, rubor, erupción difusa, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, convulsiones, diaforesis, cianosis, anafilaxis, edema facial, dolor abdominal	Gammagrafía cerebral, uso en marcaje de leucocitos	10
[^{99m} Tc]Tc-coloides de albúmina humana	Resfriado, náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, mareo, vértigo, diaforesis, anafilaxis, dolor abdominal, mielosupresión, disnea, broncoespasmo, palidez	Linfogammagrafía, gammagrafía detección ganglio centinela (administración subcutánea), gammagrafía hepatoesplénica, venogammagrafía	6, 10, 16, 20, 25
[^{99m} Tc]Tc-arcitumomab	Eosinofilia transitoria, náusea, bursitis, urticaria, prurito, cefalea, náusea, fiebre, convulsión, producción de HAMA por el paciente en reinyecciones	Gammagrafía de procesos inflamatorios/infecciosos osteoarticulares, por unión al receptor CD20 de linfocitos.	10

Tabla 1 (cont.). Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN DIAGNÓSTICO			
RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS			
[^{99m} Tc]Tc-MAA (macroagregados de albúmina humana)	Resfriado, náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, pesadez en tórax, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria con paro, taquicardia, síncope o debilidad, diaforesis, cianosis, anafilaxia, sabor metálico, disnea, opresión en garganta, entumecimiento del brazo, parosmia	Gammagrafía de perfusión pulmonar	6, 10, 16, 20
[^{99m} Tc]Tc-Mebrofenina	Urticaria, erupción maculopapular	Gammagrafía de vías biliares	10, 41
[^{99m} Tc]Tc-MDP (medronato)	Resfriado, fiebre, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, pesadez en tórax, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, convulsiones, síncope, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, anafilaxis, dolor abdominal, sabor metálico, astenia, dolor o sensación de quemazón en lugar de inyección, fotofobia, una muerte secundaria a la arritmia cardíaca	Gammagrafía ósea	6, 7, 9, 10, 15, 16, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-HDP (oxidronato)	Náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, dolor torácico, pesadez, acidez, convulsiones, diaforesis, edema facial, paro respiratorio, pérdida de conciencia, angioedema, <i>shock</i> anafiláctico	Gammagrafía ósea	6, 10, 15, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-DTPA (Ác. dietilentriaminopentaacético)	Resfriado, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, urticaria, hipertensión, hipotensión, reacción respiratoria, taquicardia, síncope, cefalea, cianosis, anafilaxis, artralgia, dolor, quemazón en lugar de inyección, tos, jadeo	Renograma isotópico, estudios de la tasa de filtración glomerular, gammagrafía de vaciamiento gástrico, gammagrafía de reflujo gastroesofágico	6, 10, 20
[^{99m} Tc]Tc-MIBI (metoxiisobutilisonitrilo)	Náusea, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, convulsiones, cefalea, sabor metálico (disgeusia), hormigueo, vómitos	Gammagrafía de perfusión miocárdica, gammagrafía de paratiroides	6, 10, 20, 42
[^{99m} Tc]NaTcO ₄	Resfriado, náusea, vómito, erupción difusa, prurito, urticaria, dolor torácico, pesadez de tórax, hipertensión, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, anafilaxia, arritmias, vasodilatación, edema facial	Gammagrafía tiroidea, gammagrafía de glándulas salivares, gammagrafía de localización de divertículo de Meckel, localización gammagráfica de hemorragias gastrointestinales ocultas, estudios de ventriculografía isotópica	6, 22, 42
[^{99m} Tc]Tc-Succímero (DMSA: Ác. dimercaptosuccínico)	Náusea, eritema, rubor, síncope, dolor abdominal, cefalea, mareo	Gammagrafía renal	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-sulfuro coloidal	Resfriado, fiebre, náusea, vómito, eritema, rubor, erupción cutánea, prurito, urticaria, paro cardíaco, dolor torácico, opresión en tórax, hipertensión, hipotensión, estrés respiratorio, taquicardia, bradicardia, convulsiones, síncope, mareo, vértigo, cefalea, diaforesis, cianosis, anafilaxis, artralgia, dolor y sensación de quemazón en lugar de inyección, jadeo, disnea, asfixia, estornudos, picor de garganta, parestesia, debilidad	Gammagrafía de localización del ganglio centinela, gammagrafía hepatoesplénica, venogammagrafía	6, 22
[^{99m} Tc]Tc-tetrofosmina	Angina, hipertensión, aumento QT, vómito, dolor abdominal, hipotensión, disnea, sabor metálico, sensación de quemazón en boca, olor inusual, leucocitosis suave	Gammagrafía de perfusión miocárdica	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-mercatida (MAG3: mercaptoacetil triglicina)	Náusea, mareo, vómitos, erupción	Renograma isotópico	6, 22
RADIOFÁRMACOS EN TRATAMIENTO			
[¹³¹ I]Iobenguano (MIBG; metaiodobencilguanidina)	Eritema, rubor, diaforesis, sabor metálico, hormigueo en brazos y cara, erupción eritematosa maculopapular, eritema	Tratamiento del neuroblastoma y feocromocitoma	6, 20, 22, 34
[¹³¹ I]I _{Na}	Resfriado, náusea, vómito, prurito, urticaria, dolor torácico, opresión y pesadez en tórax, taquicardia, cefalea, mareo, mucositis, úlceras	Cáncer de tiroides, hipertiroidismo (en función de la dosis)	22, 36

Tabla 1 (cont.). Reacciones adversas de los radiofármacos más habitualmente empleados en radiofarmacia

Radiofármaco	Reacción adversa	Uso diagnóstico	Referencia bibliográfica
RADIOFÁRMACOS EN TRATAMIENTO			
[¹⁵³ Sm]Lexidronam (Quadramet®)	Mielosupresión, dolor óseo por el fenómeno de llamarada	Tratamiento del dolor óseo metastásico del cáncer de próstata	22, 33
[⁸⁹ Sr]SrCl ₂ (Metastron®)	Resfriado, fiebre, mielosupresión, dolor óseo por el fenómeno de llamarada	Tratamiento del dolor óseo metastásico del cáncer de próstata	22, 33
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Fiebre, eritema, rubor, erupción difusa, prurito, hipotensión	Gammagrafía de viabilidad miocárdica, localización gammagráfica de tumores cerebrales	22
[⁹⁰ Y]YCl ₃	Ulceración severa	Marcaje isotópico de radiofármacos	30, 33
[¹⁷⁷ Lu]PSMA	Fatiga, rigidez muscular, xerostomía, reacción anafiláctica	En ensayos clínicos para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	43, 44
[⁹⁰ Y]Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Toxicidad hematológica, infecciones	Tratamiento del linfoma no Hodgkin folicular de células B CD20+ en recaída o refractario a rituximab	33, 44
RADIOFÁRMACOS AUTÓLOGOS			
[^{99m} Tc]Tc-exametazina-Leucocitos	Disnea con mioclonía	Gammagrafía de procesos infecciosos/inflamatorios	6, 22

llados por radiofármacos diagnósticos. Las RAR más comunes fueron las "reacciones cutáneas" (26,6%) y las "reacciones generales debidas al lugar de la administración" (24,4%). Otros eventos adversos estaban relacionados con "problemas gastrointestinales" (9,8 %), "reacciones del sistema nervioso" (8,5%) y "reacciones del sistema inmunitario" (7,2%).

Conclusiones

Aunque la prevalencia de las RAR a radiofármacos es muy baja, en ocasiones pueden ser severas. Estas reacciones deberían estar mejor

documentadas y comunicadas para conocimiento de todos los profesionales.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n.º 177 (25 de julio de 2015); pag. 62935-3030.
- Santos-Oliveira R, Weiss Smith S, de Souza Albernaz M, Bordim JA, Antunes UJ. Surveillance of radiopharmaceuticals in Latin American: an alert. Rev Esp Med Nucl. 2011;30(2):134-6.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado n.º 267 (7 de noviembre de 2007); pag. 45652-98.
- Santos-Oliveira R, Smith SW, Carneiro-Leao AMA. Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. Ann Acad Bras Cienc. 2008;80(4):665-75.
- Galbraith W, DePietro AL. Radiopharmaceuticals used in nuclear medicine imaging. En: Smith BT, Watherman KD (eds.). Diagnostic Imaging for Pharmacists. Washington DC: American Pharmacists Association; 2012; p. 85-132.
- Schreuder N, Koopman D, Jager PL, Kosterink JGW, Van Puijenbroek E. Adverse events of diagnostic radiopharmaceuticals: a systematic review. Semin Nucl Med. 2019;49:382-410.
- Saha GB. Adverse reactions to and altered biodistribution of radiopharmaceuticals. En: Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5.ª ed. Springer; 2004.
- Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Radiofarmacia. Boletín Oficial del Estado n.º 228 (22 de septiembre de 2007); pag. 38526-33.
- Santos-Oliveira R. Undesirable events with radiopharmaceuticals. Tohoku J Exp Med. 2009;217:251-7.
- Silberstein EB, Ryan J. Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. J Nucl Med. 1996;37:185-92.
- Patient related aspects. En: International Atomic Energy Agency. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. A Safe and Effective Approach. IAEA. Vienna; 2008; p. 17-9.
- Pillars PI. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008;1(5):695-705.
- Real Decreto 577/2003, de 26 de julio, por el que se aprueba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado n.º 179 (27 de julio de 2013); pag. 55066-92.
- Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ. 2003;327:1222-5.
- Sampson CB, Hesslewood SR. Adverse reactions to and drug incompatibilities with radiopharmaceuticals. En: Theobald AE (ed.). Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine. Ellis Horwood Limited; 1989.
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. Drug Safety. 1993;8(4):280-94.
- Ballesteros N, Luque I, Solana R. Hipersensibilidad. En: Peña Martínez J. Inmunología. Pirámide; 1998; p. 307.
- Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A, et al. Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval ioflupane 123I injection (Datscan). J Nucl Med. 2014;55:1281-7.

19. Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. *Ann Pharm.* 2015;49(1):39-47.
20. European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: Annual report 2000. *Eur J Nucl Med.* 2002;29:BP13-9.
21. Pérez Iruela J, Rioja Martín M, Díez Jiménez L, Rodríguez Gómez P, Sánchez Martínez G, Crespo Díez A. Reacción adversa al ^{99m}Tc -oxidronato tras reexposición al radiofármaco. *Alasbimn Journal* [Internet] [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/a/75>
22. Rocha Pinto SR, Cavalcanti Santos LF, Rezende dos Reis SR, Keuper Bastos M, da Silva Gomes V, de Oliveira Vieira T, *et al.* Adverse reactions to radiopharmaceuticals a survey based on clinical cases using criteria of systematic review. *Ther Innov Regul Sci.* 2018;52(1):109-13.
23. Verbruggen A. Complications after intrathecal administration of Tc-99m DTPA. En: Cox P (ed.). *Progress in radiopharmacology (Part III)*. The Hague: Martinum Nijhoff; 1982; p. 223-35.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica DTPA Technescan 20,8 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Mallinckrodt Radiopharmaceuticals; 2015.
25. Cotrina-Monroy A, Pérez-Iruela JA, López-López A, De Juan R, Rodríguez-Torras ML, Gómez Embuena A. Notificación de una reacción adversa al ^{99m}Tc -nanocoloide de albúmina. *Rev Esp Med Nucl.* 2010;29(6):308-9.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Technescan® Lyomaa. Equipo reactivo para la preparación de una suspensión inyectable de macroagregados de albúmina humana y tecnecio. Covidien Spain; 2003.
27. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. *J Nucl Med.* 2017;58:2010-2.
28. Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. *J Nucl Med.* 2014;55:1308-10.
29. Spyridonidis T, Giannakenas C, Lakiotis V, Apostolopoulos DJ. Adverse reactions following NP-59 administration. *Nucl Med Commun.* 2008;29(8):749-50.
30. Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. *Semin Nucl Med.* 1996;26(4):208-55.
31. Kazerooni EA, Sisson JC, Shapiro B, Gross MD, Driedger A, Hurwitz GA, *et al.* Diagnostic accuracy and pitfalls of [iodine-131]6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) imaging. *J Nucl Med.* 1990;31:526-34.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Norco-lesterol iodado (^{131}I) CIS bio internacional 7,5-15 MBq/ml solución inyectable. CIS Bio Internacional; 2009.
33. Hesse B, Vingerg N, Berthelsen AK, Ballinger JR. Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:782-5.
34. Ishibashi N, Abe K, Furuhashi S, Fukushima S, Yoshinobu T, Takahashi M, *et al.* Adverse allergic reaction to ^{131}I MIBG. *Ann Nucl Med.* 2009;23:697-9.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ioduro (^{131}I) de sodio GE Healthcare 3,7 MBq cápsulas duras. GE Healthcare Bio-Sciences; 2013.
36. Jané Soler P, Pérez Iruela JA, Gómez Martínez MV, Lorente Castro B. Mucositis orofaríngea y esofágica: una complicación infrecuente postratamiento ablativo con ^{131}I . *Alasbimn Journal* [Internet]. 2018 [consultado 01/02/2021]. Disponible en: <http://www.alasbimnjournal.net/a/187>
37. Cordova MA, Rhodes BA, Atkins HL, Glenn HJ, Hoogland DR, Solomon AC. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 1982;23(6):550-1.
38. Keeling DH. Adverse reactions and untoward events associated with the use of radiopharmaceuticals. En: Sampson CB (ed.). *Textbook of radiopharmacy theory and practice*. Yverdon: Gordon and Breach Science Publishers; 1994; p. 285-98.
39. Hesselwood DH, Keeling DH; Radiodiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med.* 1997;24:1179-82.
40. Salvatori M, Treglia G, Mores N. Further considerations on adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1360-2.
41. Degirmenci B, Durak H, Ellidokuz E, Tankurt E. Adverse allergic reaction to technetium-99m-Mebrofenin. *J Nucl Med.* 1994;25(9):1569.
42. Abuhanoglu G, Özer AY. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2012;37:43-59.
43. Van kamthout L, Stam A, Gans R, Lam M. Visual deficit possibly caused by lutetium-177 PSMA treatment. *BMJ Case Rep Published Online First.* 2018;1-4.
44. Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, *et al.* German multicenter study investigating ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85-90.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Adverse reactions to radiopharmaceuticals

Reacciones adversas a radiofármacos

Juan Antonio Pérez-Iruela¹, Purificación Pastor-Fructuoso²,
Carla de Gracia-Rodríguez³, Marta Soler-Vigil², María del Val Gómez-Martínez⁴

¹Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ²Unidad de Calidad, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

³Unidad de Radiofarmacia, Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Medicina Nuclear, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Juan Antonio Pérez Iruela
Unidad de Radiofarmacia
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,100
28034 Madrid, Spain.

Email:
japiruela@yahoo.es

Received 22 February 2021;
Accepted 28 February 2021.

DOI: 10.7399/fh.11669

How to cite this paper

Pérez-Iruela JA, Pastor-Fructuoso P, de Gracia-Rodríguez C, Soler-Vigil M, Gómez-Martínez MV. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. Farm Hosp. 2021;45(3):142-9.

Abstract

Spanish Royal Legislative Decree 1/2015 of July 24 considered radiopharmaceuticals to be drugs subject to current legislation on this matter. After Radiopharmaceuticals are prepared in Radiopharmacy Departments, they are administered to patients to observe alterations or their abnormal distribution in the body depending on the pathology. Unlike conventional drugs, radiopharmaceuticals rarely cause adverse reactions: however, when they do occur, they often cause alarm both to the patient and health care staff. They are typically administered to patients only once or a limited number of times. Most adverse reactions to radiopharmaceuticals are mild and require minimal or no treatment. Such reactions, although rare, can occur, and include sensitivity reactions with systemic symptoms. In general, the most common adverse reactions to radiopharmaceuticals are the following: nausea, dyspnea, bronchospasm, decrease in blood pressure, itching, flushing, hives, chills, cough, bradycardia, muscle cramps, and dizziness. The incidence of reported adverse reactions to radiopharmaceuticals is low. The objective of this review is to describe the most common published adverse reactions to diagnostic or therapeutic radiopharmaceuticals and their characteristics.

Resumen

El Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, consideró los radiofármacos como medicamentos sometidos a la legislación vigente en esta materia. Los radiofármacos, una vez preparados en las unidades de radiofarmacia, son administrados a un paciente para observar las alteraciones o su distribución anormal. A diferencia de los fármacos convencionales, los radiofármacos raramente provocan reacciones adversas; sin embargo, cuando ocurren, suelen causar alarma tanto al paciente como al personal sanitario, además son administrados a los pacientes una sola vez o un número limitado de veces. La mayoría de las reacciones adversas a radiofármacos son leves y requieren tratamiento mínimo o no lo requieren. Dichas reacciones, aunque raras, pueden ocurrir, e incluyen reacciones de sensibilidad con síntomas sistémicos. En general, las reacciones adversas a radiofármacos más comunes son: náusea, disnea, broncoespasmo, disminución de la tensión arterial, picor, rubor, urticaria, resfriado, tos, bradicardia, calambres musculares y mareo. La incidencia de reacciones adversas a radiofármacos comunicadas es baja. El objetivo de esta revisión es describir las reacciones adversas a radiofármacos publicadas más comunes y sus características, administrados con fines diagnósticos o terapéuticos.

KEYWORDS

Radiopharmaceuticals; Adverse effects; Pharmacovigilance.

PALABRAS CLAVE

Radiofármacos; Reacciones adversas; Farmacovigilancia.



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

Introduction

The Spanish Royal Legislative Decree 1/2015 of July 24 approved the revised text of the Law on guarantees and the rational use of medicines and medical devices¹. Article 48 addresses radiopharmaceuticals and defines them as any product that, when prepared for use for therapeutic or diagnostic purposes, contains one or more radionuclides (radioactive isotopes).

Radiopharmaceuticals can be used for two purposes: as diagnostic agents (those containing an isotope that emits photons or γ radiation) or as therapeutic agents (whose isotope emits β or α particles)². Radiopharmaceuticals have to be produced under special conditions that involve radiation protection and aseptic preparation². Working with radiopharmaceuticals is potentially dangerous and the level of risk depends on the type of radiation emitted and the half-life of the isotope used. In medical practice, these agents are used to diagnose and treat a large number of diseases. Radiopharmaceuticals are typically applied in oncology, cardiology, and neurology².

Radiopharmaceuticals are prepared via the reaction of a radionuclide with a precursor or binder in compliance with standards for the extemporaneous preparation of radiopharmaceuticals³. Most of the radionuclides used have a short half-life and so they are prepared *in situ* before administration to patients. Following their preparation in Radiopharmacy Departments, radiopharmaceuticals are administered to patients to observe or quantitate biochemical or physiological processes and thus alterations or abnormal distribution in the body depending on the pathology⁴.

Most radiopharmaceuticals are used in very small quantities⁵ and have no pharmacological effect, although adverse reactions (ARs) may occur. Adverse reactions to radiopharmaceuticals (ARRs) are considered to be rare^{6,7}.

On the other hand, adverse events caused by radioactivity can take years to develop and may occur not only in patients but also in exposed workers².

Spanish Order SCO/2733/2007⁸ established that one of the objectives of Radiopharmacy Specialists is to participate in pharmacovigilance (PV) programmes.

The aim of the present article is to review the scientific literature on the most significant ARs to diagnostic or therapeutic radiopharmaceuticals as well as their characteristics.

Adverse reactions to radiopharmaceuticals

Unlike conventional drugs, radiopharmaceuticals rarely cause ARs^{9,11}, but when they do occur, they often cause alarm to patients and health care staff¹. Radiopharmaceuticals are relatively safe, not only because small amounts are injected or ingested, typically in the order of micrograms or less^{9,11}, but also because they are typically administered only once or a limited number of times^{9,10}. In fact, 88% of patients attending a nuclear medicine service (NMS) typically receive a single dose of radiopharmaceutical¹¹.

Adverse drug reactions are an unintended response to doses prescribed for humans^{12,13}. An AR may predict risk for future administrations or warrant prevention or targeted treatment, changes in dosage, or withdrawal of the drug. Aronson *et al.*¹⁴ classified ARs into two types: predictable, dose-dependent, based on the pharmacology of the drug (type A or intrinsic); and unpredictable, not dose dependent, unrelated to the pharmacology of the drug and often immunologically mediated (type B or idiosyncratic). Classification also takes into account the time course of their appearance and severity, as well as the patient's gender and pathology, which confer susceptibility¹². Adverse drug reactions are a relevant cause of iatrogenic disease¹² and have many forms of clinical presentation. Although estimations of the incidence of ARs vary, they cause morbidity and mortality and involve significant costs to the health care system¹². Most ARR are mild and require minimal or no treatment^{7,15}.

Some authors¹⁶ have suggested that therapeutic radiopharmaceuticals could theoretically produce type I hypersensitivity reactions (anaphylactic) following exposure to an antigen. In humans, type I reactions are mediated by immunoglobulin IgE antibodies and are influenced by helper and suppressor T cells¹⁷. Type I reactions involve a decrease in cyclic adenosine monophosphate (cAMP) that initiates the release of histamine and other

substances. These changes manifest in patients as itching, hives, erythema, asthma, and bronchospasm. The musculature of the gastrointestinal tract may also be affected, leading to vomiting and diarrhoea¹⁶.

Radiopharmaceuticals can also cause other types of hypersensitivity reactions, such as type II antibody-dependent (cytotoxic) reactions, in which the target antigens are surface compounds of both normal and altered cells¹⁶. Type III hypersensitivity reactions are mediated by immune complexes that are deposited in the tissues where the acute inflammatory reaction is initiated. In this type of reaction, complement activation and accumulation of polymorphonuclear leukocytes occur¹⁷. Finally, type IV hypersensitivity reactions are cell-mediated rather than antibody-mediated and involve two types of reactions: delayed hypersensitivity and cell-mediated cytotoxicity¹⁷.

The reactions are not usually dose-related unless they are due to overdose or medication errors involving the radiopharmaceutical, such as extravasation of [²⁰¹Tl]TlCl or [⁹⁰Y] during intravenous administration leading to necrosis of the arm¹⁵. The effects of the radiation itself have been excluded from some definitions of ARR¹⁵.

Description of published adverse reactions to radiopharmaceuticals

We now provide a description of the most relevant published ARs to the radiopharmaceuticals most frequently used in nuclear medicine. We classify radiopharmaceuticals according to the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system, in which radiopharmaceuticals are included in subgroup V09 (diagnostic radiopharmaceuticals) and subgroup V10 (therapeutic radiopharmaceuticals).

Diagnostic radiopharmaceuticals (ATC Group V09)

1. Central Nervous System (V09A)

[¹²³I]-Ioflupane. The literature has described several reactions associated with the administration of this medicinal product. The most common effect is rash, pain at the injection site, pruritus, and erythema⁶. In a safety analysis, Grosset *et al.*¹⁸ noted that 643 ARs were reported out of 1,180 safety evaluable patients. The number of patients with at least 1 ADR was 261 (22%). The number of patients with at least 1 ARR leading to discontinuation from the study was 14 (1%), leading to death was 5 (< 1%), and considered a serious ADR was 44 (4%). The following ARR were considered to be causally related to the radiopharmaceutical: headache (1%), nausea (< 1%), vertigo, dry mouth, hunger, injection site hematoma, dizziness, paraesthesia, balance disorder, and dysgeusia. [¹²³I]-Ioflupane is a well-tolerated radiopharmaceutical that has no causal relationship with serious ARs^{6,18}.

2. Skeletal system (ATC Group V09B)

These compounds are grouped under the name "diphosphonates" due to their basic chemical structure, all of which are labelled with technetium⁶. These compounds include [^{99m}Tc]Tc-oxidronate ([^{99m}Tc]Tc-HDP), [^{99m}Tc]Tc-medronate ([^{99m}Tc]Tc-MDP), and [^{99m}Tc]Tc-DPD (diisopropyl diphosphonate) and are characterised by their involvement in more ARs than other radiopharmaceuticals¹⁵. One reason for this may be because they have been the most widely used radiopharmaceuticals in nuclear medicine for many years. The most frequent ARs associated with this group are erythematous maculopapular rashes, dermatographism, vertigo, nausea, pruritus, hypotension, fever, and nasal congestion^{6,15,19,20}.

The most commonly reported ARs of [^{99m}Tc]Tc-HDP are rash, oedema, and pruritus. There are also reports of respiratory arrest, loss of consciousness after injection, angioedema and anaphylactic shock⁶, allergic dermatitis, acute generalised pustulosis, and gastrointestinal disorders¹⁹.

Pérez Iruela *et al.*²¹ reported an ARR after re-exposure with [^{99m}Tc]Tc-HDP in a 43-year-old female patient who had attended a NMS for a bone scan, where she was administered a dose of 740 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HDP. The patient had no previous history of drug or food allergy. Seven months later, she underwent a new gammagraphic study to follow up her disease. She was administered a new dose of 740 MBq of [^{99m}Tc]Tc-HDP, which triggered the ARR in the form of a neck rash accompanied by pruritus, headache, and a

tingling sensation on the scalp, nose, and upper lip. She promptly reported these symptoms to the medical staff of the department.

Santos-Oliveira *et al.*⁹ reported an ARR that occurred when a patient underwent a bone scan with [^{99m}Tc]Tc-MDP. Within 48 hours of administration, she developed a scratchy sore throat, intense pruritus, and an erythematous rash which persisted for 3 to 4 days. After 10 months, she underwent another bone scan with the same radiopharmaceutical, and after 48 hours she developed a sore throat and a macular-papulo rash with pruritus and erythema. Over the passage of a few hours, other symptoms appeared, such as conjunctivitis and hyperemic ulcerated pharynx. Finally, she was given a diagnosis of erythema multiforme due to exposure to the radiopharmaceutical.

The development of a skin rash with [^{99m}Tc]MDP is the most common allergic reaction reported for this radiopharmaceutical^{6,9}. It is also the most widely used diphosphonate in nuclear medicine and accounts for the majority of ARs^{6,7,9,19,22}. The most common symptoms following an AR to [^{99m}Tc]MDP are dermatographism, nausea, malaise, vertigo, and pruritus.

3. Renal system (ATC Group V09C)

[^{99m}Tc]Tc-Pentetate (diethylenetriaminepentaacetic acid, [^{99m}Tc]Tc-DTPA). Cases of paralysis after intrathecal injection have been described. Thus, the Radiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine issued a notice to manufacturers requesting them to specify the prohibition of intrathecal use in the SPC¹⁶. In fact, in Europe, this type of severe reaction has been associated with the administration of [^{99m}Tc]Tc-DTPA due to the erroneous formulation of the drug. Almost all of its formulations used for renal studies contain a mixture of the calcium and sodium salt of DTPA and must be administered intravenously. However, a manufacturing laboratory used a trisodium salt, which caused severe paraesthesia and double incontinence in 2 patients when this radiopharmaceutical was administered intrathecally¹⁶. Animal studies²³ have shown that trisodium salt is able to chelate calcium and magnesium from the cerebrospinal fluid when administered intrathecally, thus depleting ions from the cerebrospinal fluid, which was the cause of paralysis in these 2 patients^{15,16}. This radiopharmaceutical is only authorized for intravenous, oral, and inhalation administration²⁴ and not for intrathecal administration. Thus, the 2 patients experienced a medication error that led to a severe ARR.

4. Hepatic and reticuloendothelial system (ATC Group V09D)

[^{99m}Tc]Tc-albumin nanocolloid. This compound is used in lymphoscintigraphy for sentinel lymph node detection in pre-surgery scans for specific tumours²⁵. Hives has been described as the most common AR to albumin colloids^{6,16,20,24}.

Cotrina-Monroy *et al.*²⁵ performed the intradermal administration of 74 MBq of [^{99m}Tc]Tc-albumin nanocolloid in the periareolar region in a patient undergoing surgical excision of a sentinel lymph node. After 10 minutes, the patient developed an allergic reaction with macular lesions and intense itching on the palms of the hands, forearms, arms, and anterior chest region, which subsided spontaneously within a few minutes. The patient had no previous history of sensitivity to human albumin. The macular lesions and intense pruritus subsided spontaneously without the administration of steroids or antihistamines.

This radiopharmaceutical is also used for scintigraphic studies of the liver, spleen, and bone marrow⁶. ARs associated with these scans include pallor, flushing, hypotension, bronchospasm, and dyspnoea¹⁶.

5. Respiratory system (ATC Group V09E)

[^{99m}Tc]Tc-MAA (macroaggregated albumin). The most frequently described ARs to this compound^{6,16,20} are hypersensitivity, dyspnoea, dizziness, rash, and vomiting. Other ARs include angioedema, cardiac arrest, bradycardia, and respiratory arrest. Three deaths have also been reported⁶. Of these, two patients had a history of pulmonary hypertension and one had a history of advanced pulmonary vascular disease. The ARs were probably caused by the number and size of the particles⁶.

In patients with normal pulmonary vascular beds, the administered dose of [^{99m}Tc]Tc-MAA would be 0.1 mg to 4 mg with a particle size of 10 m to 50 m, which would produce an occlusion of 0.1% of the cross-sectional area of the pulmonary vascular bed²⁶. When a patient has a disease involving a reduced number of pulmonary capillaries, blocking part

of the remaining capillaries can lead to respiratory stress. Because of size differences between particles, larger particles will occlude larger vessels, which involves extra care in patients with pulmonary hypertension or other diffuse pulmonary pathologies. In these cases, the dose to be administered should be appropriately calculated according to the number of particles and slowly administered intravenously⁷.

6. Tumour detection (ATC Group V09I)

[¹⁸F]Fluorodeoxyglucose ([¹⁸F]FDG). Recently, [¹⁸F]FDG Positron Emission Tomography (PET) scans have begun to play an important role in the assessment of chemotherapy response and in the detection of primary tumours and metastatic lesions in many tumours⁹. The most commonly described ARs are rash, pruritus, and erythema⁶, anaphylactic reaction, angioedema, exfoliative dermatitis, seizures, sweating, nausea, vomiting, and diarrhoea²⁷, and two cases of cardiac arrest resulting in death⁶.

The first reported AR to this compound was provided by Silberstein²⁸. This author described the symptomatology as flushing of the face and trunk that appeared minutes after administration and lasted less than 2 hours.

In addition to the cutaneous ARR mentioned above, other authors¹⁹ have described angioedema, exfoliative dermatitis, hyperhidrosis, local reactions, dysgeusia, and convulsions. Two deaths associated with its use have also been reported¹⁹. Rocha *et al.*²² described an ARR to [¹⁸F]FDG in a patient undergoing PET scanning that showed tracer accumulation in the tumour and a mediastinal nodule. Biopsy of the nodule showed a sarcoïd reaction and no pathological tumour cells were found. The altered biodistribution of the radiopharmaceutical was reported as an ARR.

7. Other diagnostic radiopharmaceuticals (ATC Group V09X)

[¹³¹I]Norcholesterol. This radiopharmaceutical has been on the market for more than 30 years²⁹ and its management is well known. It is a norepinephrine analogue used for adrenal scintigraphic imaging studies in primary aldosteronism and pheochromocytoma. Published ARs suggest the involvement of the adrenergic nervous system, given that some of the ARs resemble pheochromocytoma symptoms³⁰ (increased blood pressure, tachycardia, dyspnoea, sweating, etc.). It often produces mild ARs, the most common being nausea, back pain, and flushing⁶. Other reports include cases of anaphylactic shock 15 minutes after injection, ventricular tachycardia, and one case of an atypical anaphylactic reaction^{6,20}.

Kazerooni *et al.*³¹ described an ARR that required treatment in a 21-year-old patient with a history of ARs to multiple procedures. The patient developed nausea and dizziness at the end of a slow injection of 74 MBq [¹³¹I]Norcholesterol. This was accompanied by flushing, headache, shortness of breath, chest and back pain, loss of consciousness for 10 to 20 seconds, tachycardia, and hypertension. After receiving oral diphenhydramine, her symptoms disappeared within 1 hour and her vital signs stabilised. According to the authors³¹, other patients received injections of the same batch number without experiencing ARs.

Spyridonidis *et al.*²⁹ assessed the efficacy of [¹³¹I]Norcholesterol in a study that reported two cases of AR. In the first case, a 73-year-old woman underwent a [¹³¹I]Norcholesterol scan to diagnose an incidentaloma. The patient had received premedication for the scan with oral potassium iodate 24 hours before tracer injection, as indicated in the Summary of Product Characteristics (SPC)³². As soon as the tracer infusion started, she developed flushing, chest tightness, increased blood pressure (160/90 mmHg) —although the patient had no history of hypertension— and severe lower back pain at the level of the kidneys. The radiopharmaceutical infusion was discontinued, and hydrocortisone and antihistamine were administered. The patient was transferred to the Emergency Department, but clinical examination showed no significant findings. After a few hours of observation, she was discharged in good clinical condition.

The second case²⁹ occurred in a 57-year-old woman with an incidentaloma. She had also received premedication with oral potassium iodate. Within 3 to 5 minutes after the end of the slow tracer infusion, she developed chest discomfort and lower back pain. The symptoms were not as intense as in the previous case. The lower back pain lasted for about 20 minutes. She did not require any rescue medication. The patient was discharged from the Emergency Department half an hour

later. The authors commented that it did not appear to be a pure anaphylactic reaction²⁹. They also noted that in the first case there was an increase in blood pressure, which is not very common in anaphylaxis and unexplained back pain, whereas in the second case the characteristic feature was chest tightness (not associated with bronchospasm). The reported chest tightness, lower back pain, and flushing are described in the SPC of the drug³². These specific symptoms have been attributed to [¹³¹I]Norcholesterol as well as others, such as nausea, vomiting, erythema, respiratory reaction, dyspnoea, tachycardia, dizziness, headache, diaphoresis, facial swelling, abdominal pain, metallic taste, and tongue insensitivity³².

According to some authors²⁹, there is a significantly higher incidence of ARRs to [¹³¹I]Norcholesterol than to other radiopharmaceuticals more commonly used in nuclear medicine.

Therapeutic radiopharmaceuticals (ATC Group V10)

1. Anti-inflammatory agents (ATC Group V10A)

Radiosynovectomy in arthritis and synovitis using [⁹⁰Y]Yttrium citrate and [¹⁸⁸Re]Rhenium sulphide is associated with very moderate ARs, which are limited to transient aggravation of pain in a few patients and, very rarely, radionecrosis³³. Hung *et al.*³⁰ published a case of severe skin ulceration due to [⁹⁰Y]Yttrium chloride therapy which, after 1 hour of administration, was accidentally deposited in the perivascular tissue of the forearm, which necessitated a 2-centimetre surgical excision of the ulcerated area.

2. Iodine (¹³¹I) compounds (ATC Group V10XA)

[¹³¹I]Iobenguane (MIBG; metaiodobenzylguanidine). At low doses this compound is used for diagnosis, whereas at high doses it is administered for therapy. Several cases of ARs have been published^{6,20,34}. A Japanese survey of reported ARRs was conducted between 2000 and 2001³⁴. A notable case occurred in a 35-year-old man who presented at a routine medical check-up with hypertension and increased adrenaline secretion. He had no history of allergic reactions. A diagnostic dose of 20 MBq [¹³¹I]-MIBG was administered to detect the presence of a possible pheochromocytoma. Within 18 hours of administration, the patient developed a symmetrical erythematous maculopapular rash on both sides of the chest walls, elbows, neck, and face, suggestive of erythema multiforme due to an ARR. Intravenous injection and oral administration of hydrocortisone and olopatadine drastically reduced the rash within 1 day, and oral administration of loratadine completely resolved it 13 days after symptom onset. Based on the sequence of events and the symptomatology, diagnosis was an allergic reaction to [¹³¹I]-MIBG.

Intravenous injectables of [¹³¹I]-MIBG contain excipients such as acetic acid, sodium acetate, and sodium chloride. There have been reports of hypersensitivity to the ethanol metabolite, acetic acid, sodium acetate and sodium chloride, although this response is extremely rare. If a patient has a history of this type of reaction to these substances further allergic reactions may be expected³⁴.

[¹³¹I]INa. This radiopharmaceutical does not usually cause ARs in itself because it is an iodised salt. However, its formulation as a hard gelatin capsule may contain some excipients (sodium thiosulphate pentahydrate, disodium phosphate dihydrate, sodium hydroxide) that can cause reactions³⁵. Most of the ARs to this radiopharmaceutical are caused by the beta radiation of the isotope at high doses³⁶. Jané-Soler *et al.*³⁶ reported an AR to this radiopharmaceutical after ablative treatment with a therapeutic dose of 5550 MBq [¹³¹I]INa in a woman who had undergone surgery for papillary thyroid carcinoma following the administration of recombinant TSH. Six days after administration, the patient began to experience difficulty swallowing and oropharyngeal and oesophageal pain accompanied by erythema and ulcerative lesions at these levels, suggestive of oropharyngeal and oesophageal mucositis. She was treated with corticosteroids and antifungals and the symptoms resolved 3 months after their onset. The authors suggested that the symptoms indicated a mucosal response to the high level of radiation received, given that [¹³¹I]INa has a tendency to accumulate in the salivary glands and subsequently can be secreted into the oral cavity and pharynx, thus reaching the oesophagus by swallowing.

Table 1 summarises other ARRs published in the scientific literature.

Incidence and prevalence of adverse reactions to radiopharmaceuticals

Cordova *et al.*³⁷ reported that between 1976 and 1979 the rate of ARRs was in the range of 1 to 6 per 100 000 administrations. Keeling *et al.*³⁸ estimated that only 10% of possible ARRs are reported, although these would include the most significant events. There is also continuing uncertainty regarding difficulties in demonstrating causal relationships between the administration of radiopharmaceuticals and observed effects³⁹. In the US, the incidence of ARRs is about 2.3 per 100 000 administrations⁷. The number of ARs has been decreasing mainly due to the improved formulation and manufacturing of radiopharmaceuticals⁷.

In 1997, Hesslewood, Keeling, and the Radiopharmacy Committee of the European Society of Nuclear Medicine³⁹ conducted a prevalence study, which analysed all adverse events using an algorithm established by Silberstein *et al.*¹⁰. Out of a total of 71,046 radiopharmaceutical administrations, 18 ARRs were reported, 5 of which were considered to be vasovagal in nature. Of the remaining thirteen, 8 ARs were categorised as possible or probable. Thus, the prevalence of the 18 included cases was 25 events (95% confidence interval [95%CI]: 13-27) per 100,000 administrations. When the 5 cases described as vasovagal reactions were excluded, prevalence was 18.2 (95%CI: 8-28) per 100,000 administrations. When only the possible or probable ARs were included, prevalence fell to 11 events (95%CI: 3.3-19.2) per 100,000 administrations. The authors³⁹ suggested many health care staff experience issues when reporting ARs, partly due to lack of time to complete the forms and the type of AR not being recognised by the NMS staff. There are also problems related to forming causal relationships between ARs and the administration of radiopharmaceuticals^{9,15}, the appearance of symptoms when the patient is outside the hospital or clinical centre⁴⁰, and the knowledge that the radiopharmaceutical may be the cause of the AR⁹. The latter aspect is probably the most significant, and it may be the case that many transient reactions that do not have sequelae or do not require medical intervention are not considered as notifications to be assessed¹⁵.

The study by Hesslewood *et al.*³⁹ found a slightly higher prevalence than that obtained in the USA. They reported 25 events per 100,000 administrations, which is close to the upper value of 33 per 100 000 administrations reported by Silberstein¹⁰. If ARs are restricted to those classified as possible or probable, a lower prevalence is inevitable³⁹.

Silberstein published a study²⁸ on the prevalence of ARRs between 2007 and 2011 as a continuation of the previous study¹⁰. Eleven institutions finally participated in the study and submitted data from 2007 to 2011. Of the 1,010,977 diagnostic studies reported, 20.5% were PET studies and 79.5% were Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT). A total of 13,200 therapeutic procedures were performed (1.3% of the total). The percentage of therapeutic procedures per year ranged from 1.2% to 1.5% of the total. This study found an incidence of ARs equal to that of the previous study (2.3/100,000 administrations).

Recently, Schreuder *et al.*⁶ published a review of 2,447 ARRs. A total of 84.4% of the reported adverse events were associated with diagnostic radiopharmaceuticals. The most common ARRs were "skin and subcutaneous tissue disorders" (26.6%), and "general disorders and administration site conditions" (24.4%). Other adverse events were related to "gastrointestinal disorders" (9.8%), "nervous system disorders" (8.5%), and "immune system disorders" (7.2%).

Conclusions

Although the prevalence of ARs to radiopharmaceuticals is very low, such reactions can be severe. These ARs should be better documented and communicated to all health care staff.

Funding

No funding.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

Table 1. Adverse reactions to the most commonly used radiopharmaceuticals in radiopharmacy

Radiopharmaceutical	Adverse reaction	Diagnostic use	Reference
DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS			
PET RADIOPHARMACEUTICALS			
[¹⁸ F]FDG	Erythema, flushing, hypertension, tachycardia, diaphoresis, nausea, sweating, vomiting, diarrhea, angioedema, exfoliative dermatitis, convulsions, hyperhidrosis, dysgeusia	Diagnosis, assessment, and staging of various tumors	6, 9, 10, 19, 27
[⁶⁸ Ga]Ga-DOTANOC	Maculopapular rash	Diagnosis of neuroendocrine tumors	27
READY-TO-USE RADIOPHARMACEUTICALS			
[⁶⁷ Ga]Ga-citrate	Nausea, vomiting, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, urticaria, respiratory reaction, tachycardia, syncope, dizziness, facial swelling, metallic taste, salty taste	Bone infection or inflammation, non-Hodgkin lymphoma, sarcoidosis	6, 10, 20
[¹¹¹ In]In-oxine	Fever, diffuse rash, pruritus, urticaria	Cell labeling (leukocytes and platelets)	10
[¹¹¹ In]In-DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)	Fever, nausea, vomiting, erythema, flushing, pruritus, urticaria, cardiac arrest, hypertension, headache, aseptic meningitis, neck stiffness, Kernig's signs, Brudzinski's signs, one death at 20 minutes post-injection	Radionuclide cisternography	6, 10
[¹¹¹ In]pentetate	Fever, nausea, erythema, flushing, hypotension, bradycardia, dizziness, vertigo, headache, diaphoresis, arthralgia and asthenia, anemia	Neuroendocrine tumors	10
[¹²³ I]Iobenzylguanidine (MIBG; metaiodobenzylguanidine)	Nausea, erythema, flushing, hypertension, respiratory reaction, syncope, weakness, dizziness, lightheadedness, vertigo, tachypnea, chest pain, abdominal pain, dementia, headache, depression, facial pain, epistaxis, sweating	Pheochromocytoma and neuroblastoma	6, 10, 18
[¹²³ I]I Na	Nausea, vomiting, skin rash, pruritus, urticaria, hypotension	Thyroid disease	6, 10
[¹³¹ I]I-norcholesterol (6-beta-iodomethyl-18-norcholesterol)	Nausea, vomiting, erythema, flushing, chest pain, chest tightness and heaviness, hypertension, respiratory reaction, tachycardia, dizziness, headache, diaphoresis, facial swelling, abdominal pain, metallic taste, numb tongue, dyspnea, anaphylactic reaction, low back pain, chest tightness, tongue insensitivity	Adrenal gland disorders, primary aldosteronism, diagnosis of pheochromocytoma	6, 10, 20, 29, 30, 31
[⁷⁵ Se]Tauroselcholic acid	Anaphylactic reactions, nausea, indigestion, dizziness, pain, burning sensation	Assessment of bile acid malabsorption and determination of bile acid loss	6, 27
[¹²³ I]Ioflupane	Rash, injection site pain, pruritus, skin erythema, headache, nausea, vertigo, dry mouth, increased appetite, paresthesia, dysgeusia	Differential diagnostic study of Parkinson's disease and Parkinsonism	6, 18
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Skin rash, erythema, mild anaphylaxis, bradycardia	Myocardial scintigraphy for coronary perfusion study, scintigraphic study of muscle perfusion, parathyroid scintigraphy, visualization of thallium-uptaking tumors	6, 20
TECHNETIUM RADIOPHARMACEUTICALS			
[^{99m} Tc]Tc-HMPAO (hexamethylene-propylene-aminoxime)	Fever, erythema, flushing, diffuse rash, hypertension, hypotension, respiratory reaction, seizures, diaphoresis, cyanosis, anaphylaxis, facial swelling, abdominal pain	Brain scintigraphy, use in leukocyte labeling	10
[^{99m} Tc]Tc-human albumin colloids	Chills, nausea, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, hypertension, hypotension, respiratory reaction, tachycardia, dizziness, lightheadedness, vertigo, diaphoresis, anaphylaxis, abdominal pain, myelosuppression, dyspnea, bronchospasm, pallor	Lymphoscintigraphy, sentinel lymph node detection scintigraphy (subcutaneous administration), hepatosplenic scintigraphy, venogramography	6, 10, 16, 20, 25
[^{99m} Tc]Tc-arcitumomab	Transient eosinophilia, nausea, bursitis, urticaria, pruritus, headache, nausea, fever, seizure, HAMA production by patient in reinjections	Scintigraphy of osteoarticular inflammatory/infectious processes by binding to the CD20 lymphocyte receptor	10

Table 1 (cont.). Adverse reactions to the most commonly used radiopharmaceuticals in radiopharmacy

Radiopharmaceutical	Adverse reaction	Diagnostic use	Reference
DIAGNOSTIC RADIOPHARMACEUTICALS			
RADIOFÁRMACOS TECNECIADOS			
[^{99m} Tc]Tc-MAA (human albumin macroaggregates)	Chills, nausea, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, urticaria, cardiac arrest, chest pain, chest heaviness, hypertension, hypotension, respiratory reaction with arrest, tachycardia, syncope or weakness, diaphoresis, cyanosis, anaphylaxis, metallic taste, dyspnea, throat tightness, numbness of arm, parosmia	Lung perfusion scintigraphy	6, 10, 16, 20
[^{99m} Tc]Tc-Mebrofenin	Urticaria, maculopapular rash	Biliary tract scan	10, 41
[^{99m} Tc]Tc-MDP (medronate)	Chills, fever, nausea, vomiting, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, urticaria, cardiac arrest, chest pain, chest heaviness, hypertension, hypotension, respiratory reaction, tachycardia, convulsions, syncope, dizziness, vertigo, headache, diaphoresis, anaphylaxis, abdominal pain, metallic taste, asthenia, pain or burning sensation at injection site, photophobia, death secondary to cardiac arrhythmia	Bone scan	6, 10, 15, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-HDP (oxidronate)	Nausea, vomiting, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, chest pain, heaviness, heartburn, convulsions, diaphoresis, facial swelling, respiratory arrest, loss of consciousness, angioedema, anaphylactic shock	Bone scan	6, 10, 15, 19, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid)	Chills, nausea, vomiting, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, urticaria, hypertension, hypotension, respiratory reaction, tachycardia, syncope, headache, cyanosis, anaphylaxis, arthralgia, pain, burning at injection site, coughing, wheezing	Radioisotope renography, glomerular filtration rate studies, gastric emptying scintigraphy, gastro-esophageal reflux scintigraphy	6, 10, 20
[^{99m} Tc]Tc-MIBI (methoxyisobutylisonitrile)	Nausea, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, seizures, headache, metallic taste (dysgeusia), tingling, vomiting	Myocardial perfusion scintigraphy, parathyroid scintigraphy	6, 10, 20, 42
[^{99m} Tc]NaTcO ₄	Chills, nausea, vomiting, diffuse rash, pruritus, urticaria, chest pain, chest heaviness, hypertension, dizziness, vertigo, headache, diaphoresis, anaphylaxis, arrhythmias, vasodilatation, facial edema	Thyroid scintigraphy, salivary gland scintigraphy, Meckel's diverticulum localization scintigraphy, scintigraphic localization of occult gastrointestinal bleeding, radionuclide ventriculography studies	6, 22, 42
[^{99m} Tc]Tc-Succinic acid (DMSA: Dimercaptosuccinic acid)	Nausea, erythema, flushing, syncope, abdominal pain, headache, dizziness	Renal scintigraphy	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Sulfur colloid	Chills, fever, nausea, vomiting, erythema, flushing, rash, pruritus, urticaria, cardiac arrest, chest pain, chest tightness, hypertension, hypotension, respiratory stress, tachycardia, bradycardia, convulsions, syncope, dizziness, vertigo, headache, diaphoresis, cyanosis, anaphylaxis, arthralgia, pain and burning sensation at injection site, wheezing, dyspnea, asphyxia, sneezing, itchy throat, paresthesia, weakness	Sentinel node scintigraphy, hepatosplenic scintigraphy, venography	6, 22
[^{99m} Tc]Tc-tetrofosmin	Angina, hypertension, prolonged QT, vomiting, abdominal pain, hypotension, dyspnea, metallic taste, burning sensation in mouth, unusual odor, mild leukocytosis	Myocardial perfusion scintigraphy	6, 20, 22
[^{99m} Tc]Tc-meritide (MAG3: mercaptoacetyl triglycine)	Nausea, dizziness, vomiting, rash	Radioisotope renography	6, 22
THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS			
[¹³¹ I]Iobenguane (MIBG; metaiodobenzylguanidine)	Erythema, flushing, diaphoresis, metallic taste, tingling in arms and face, maculopapular erythematous rash, erythema	Treatment of neuroblastoma and pheochromocytoma	6, 20, 22, 34
[¹³¹ I]I _{Na}	Chills, nausea, vomiting, pruritus, urticaria, chest pain, chest tightness and heaviness, tachycardia, headache, dizziness, mucositis, ulcers	Thyroid cancer, hyperthyroidism (dose-dependent)	22, 36

Table 1 (cont.). Adverse reactions to the most commonly used radiopharmaceuticals in radiopharmacy

Radiopharmaceutical	Adverse reaction	Diagnostic use	Reference
THERAPEUTIC RADIOPHARMACEUTICALS			
[¹⁵³ Sm]Lexidronam (Quadramet®)	Myelosuppression, bone pain due to the flare phenomenon	Treatment of metastatic bone pain from prostate cancer	22, 33
[⁸⁹ Sr]SrCl ₂ (Metastron®)	Chills, fever, myelosuppression, bone pain due to the flare phenomenon	Treatment of metastatic bone pain from prostate cancer	22, 33
[²⁰¹ Tl]TlCl ₂	Fever, erythema, flushing, diffuse rash, pruritus, hypotension	Myocardial viability scintigraphy, scintigraphic localization of brain tumors	22
[⁹⁰ Y]YCl ₃	Severe ulceration	Radiopharmaceutical labeling	30, 33
[¹⁷⁷ Lu]PSMA	Fatigue, muscle stiffness, dry mouth, anaphylactic reaction	In clinical trials for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer	43, 44
[⁹⁰ Y]Ibritumomab tiuxetan (Zevalin®)	Hematologic toxicity, infections	Treatment of relapsed or rituximab-refractory CD20+ follicular B-cell non-Hodgkin's lymphoma	33, 44
AUTOLOGOUS RADIOPHARMACEUTICALS			
[^{99m} Tc]Tc-exametazime-leukocytes	Dyspnea with myoclonus	Infection/inflammation scintigraphy	6, 22

Bibliography

- Real Decreto legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado, n.º 177 (25 de julio de 2015); pag. 62935-3030.
- Santos-Oliveira R, Weiss Smith S, de Souza Albernaz M, Bordim JA, Antunes LJ. Surveillance of radiopharmaceuticals in Latin American: an alert. Rev Esp Med Nucl. 2011;30(2):134-6.
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado n.º 267 (7 de noviembre de 2007); pag. 45652-98.
- Santos-Oliveira R, Smith SW, Carneiro-Leao AMA. Radiopharmaceuticals drug interactions: a critical review. Ann Acad Bras Cienc. 2008;80(4):665-75.
- Galbraith W, DePietro AL. Radiopharmaceuticals used in nuclear medicine imaging. En: Smith BT, Watherman KD (eds.). Diagnostic Imaging for Pharmacists. Washington DC: American Pharmacists Association; 2012; p. 85-132.
- Schreuder N, Koopman D, Jager PL, Kosterink JGW, Van Puijenbroek E. Adverse events of diagnostic radiopharmaceuticals: a systematic review. Semin Nucl Med. 2019;49:382-410.
- Saha GB. Adverse reactions to and altered biodistribution of radiopharmaceuticals. En: Fundamentals of Nuclear Pharmacy. 5.ª ed. Springer; 2004.
- Orden SCO/2733/2007, de 4 de septiembre, por la que se aprueba y publica el programa formativo de la especialidad de Radiofarmacia. Boletín Oficial del Estado n.º 228 (22 de septiembre de 2007); pag. 38526-33.
- Santos-Oliveira R. Undesirable events with radiopharmaceuticals. Tohoku J Exp Med. 2009;217:251-7.
- Silberstein EB, Ryan J. Prevalence of adverse reactions in nuclear medicine. J Nucl Med. 1996;37:185-92.
- Patient related aspects. En: International Atomic Energy Agency. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. A Safe and Effective Approach. IAEA. Vienna; 2008; p. 179.
- Pillans PL. Clinical perspectives in drug safety and adverse drug reactions. Expert Rev Clin Pharmacol. 2008;1(5):695-705.
- Real Decreto 577/203, de 26 de julio, por el que se aprueba la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. Boletín Oficial del Estado n.º 179 (27 de julio de 2013); pag. 55066-92.
- Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS: new approach to classifying adverse drug reactions. BMJ. 2003;327:1222-5.
- Sampson CB, Hesselwood SR. Adverse reactions to and drug incompatibilities with radiopharmaceuticals. En: Theobald AE (ed.). Radiopharmaceuticals using radioactive compounds in pharmaceuticals and medicine. Ellis Horwood Limited; 1989.
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. Drug Safety. 1993;8(4):280-94.
- Ballesteros N, Luque I, Solana R. Hipersensibilidad. En: Peña Martínez J. Inmunología. Pirámide; 1998; p. 307.
- Grosset DG, Tatsch K, Oertel WH, Tolosa E, Bajaj N, Kupsch A, et al. Safety analysis of 10 clinical trials and for 13 years after first approval ioflupane 1231 injection (Datscan). J Nucl Med. 2014;55:1281-7.
- Laroche ML, Quelven I, Mazère J, Merle L. Adverse reactions to radiopharmaceuticals in France: analysis of the national pharmacovigilance database. Ann Pharm. 2015;49(1):39-47.
- European system for reporting adverse reactions to and defects in radiopharmaceuticals: Annual report 2000. Eur J Nucl Med. 2002;29:BP13-9.
- Pérez Iruela J, Rioja Martín M, Díez Jiménez L, Rodríguez Gómez P, Sánchez Martínez G, Crespo Díez A. Reacción adversa al ^{99m}Tc-oxidronato tras reexposición al radiofármaco. Alasbimn Journal [Internet] [accessed 02/01/2021]. Available at: <http://www.alasbimnjournal.net/a/75>
- Rocha Pinto SR, Cavalacanti Santos LF, Rezende dos Reis SR, Keuper Bastos M, da Silva Gomes V, de Oliveira Vieira T, et al. Adverse reactions to radiopharmaceuticals: a survey based on clinical cases using criteria of systematic review. Ther Innov Regul Sci. 2018;52(1):109-13.
- Verbruggen A. Complications after intrathecal administration of Tc-99m DTPA. En: Cox P (ed.). Progress in radiopharmacology (Part III). The Hague: Martinus Nijhoff; 1982; p. 223-35.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica DTPA Technescan 20,8 mg equipo de reactivos para preparación radiofarmacéutica. Mallinckrodt Radiopharmaceuticals; 2015.
- Cotrina-Monroy A, Pérez-Iruela JA, López-López A, De Juan R, Rodríguez-Torras ML, Gómez Embuena A. Notificación de una reacción adversa al ^{99m}Tc-nanocoloide de albúmina. Rev Esp Med Nucl. 2010;29(6):308-9.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Technescan® Lyoma. Equipo reactivo para la preparación de una suspensión inyectable de macroagregados de albúmina humana y tecnecio. Covidien Spain; 2003.
- Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Cooper M, Trabelsi M, Vinjamuri S. Evaluation of radiopharmaceutical adverse reaction reports to the British Nuclear Medicine Society from 2007 to 2016. J Nucl Med. 2017;58:2010-2.
- Silberstein EB. Prevalence of adverse events to radiopharmaceuticals from 2007 to 2011. J Nucl Med. 2014;55:1308-10.
- Spyridonidis T, Giannakenas C, Lakiotis V, Apostolopoulos DJ. Adverse reactions following NP-59 administration. Nucl Med Commun. 2008;29(8):749-50.
- Hung JC, Ponto JA, Hammes RJ. Radiopharmaceutical-related pitfalls and artifacts. Semin Nucl Med. 1996;26(4):208-55.

31. Kazerooni EA, Sisson JC, Shapiro B, Gross MD, Driedger A, Hurwitz GA, *et al.* Diagnostic accuracy and pitfalls of [iodine-131]6-beta-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) imaging. *J Nucl Med.* 1990;31:526-34.
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Norco-lesterol iodado (¹³¹I) CIS bio internacional 7,5-15 MBq/ml solución inyectable. CIS Bio Internacional; 2009.
33. Hesse B, Vingerg N, Berthelsen AK, Ballinger JR. Adverse events in nuclear medicine – cause for concern? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:782-5.
34. Ishibashi N, Abe K, Furuhashi S, Fukushima S, Yoshinobu T, Takahashi M, *et al.* Adverse allergic reaction to ¹³¹I MIBG. *Ann Nucl Med.* 2009;23:697-9.
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Ioduro (¹³¹I) de sodio GE Healthcare 3,7 MBq cápsulas duras. GE Healthcare Bio-Sciences; 2013.
36. Jané Soler P, Pérez Iruela JA, Gómez Martínez MV, Lorente Castro B. Mucositis orofaríngea y esofágica: una complicación infrecuente postratamiento ablativo con ¹³¹I. *Alasbimn Journal* [Internet]. 2018 [accessed 02/01/2021]. Available at: <http://www.alasbimnjournal.net/a/187>
37. Cordova MA, Rhodes BA, Atkins HL, Glenn HJ, Hoogland DR, Solomon AC. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Nucl Med.* 1982;23(6):550-1.
38. Keeling DH. Adverse reactions and untoward events associated with the use of radiopharmaceuticals. En: Sampson CB (ed.). *Textbook of radiopharmacy theory and practice.* Yverdon: Gordon and Breach Science Publishers; 1994; p. 285-98.
39. Hessewood DH, Keeling DH; Radiodiopharmacy Committee of the European Association of Nuclear Medicine. Frequency of adverse reactions to radiopharmaceuticals in Europe. *Eur J Nucl Med.* 1997;24 1179-82.
40. Salvatori M, Treglia G, Mores N. Further considerations on adverse reactions to radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1360-2.
41. Degirmenci B, Durak H, Ellidokuz E, Tankurt E. Adverse allergic reaction to technetium-99m-Mebrofenin. *J Nucl Med.* 1994;25(9):1569.
42. Abuhanoglu G, Özer AY. Adverse reactions to radiopharmaceuticals. *J Pharm Sci.* 2012;37:43-59.
43. Van kamlthout L, Stam A, Gans R, Lam M. Visual deficit possibly caused by lutetium-177 PSMA treatment. *BMJ Case Rep Published Online First.* 2018;1-4.
44. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U, Schäfers M, Essler M, *et al.* German multicenter study investigating ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58:85-90.



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio

Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function in patients treated with PCSK9i. Study protocol

José Seijas-Amigo¹, Diego Rodríguez-Penas¹, Ana Estany-Gestal², Pedro Suárez-Artime³, María Santamaría-Cadavid⁴, José Ramón González-Juanatey¹

¹Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España. ²FIDIS-Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Santiago de Compostela (A Coruña). España. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España. ⁴Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). España.

Autor para correspondencia

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Servicio de Cardiología.
C/ Travesía da Choupana s/n.
15706 Santiago de Compostela (A Coruña), España.

Correo electrónico:
jose.seijas.amigo@sergas.es

Recibido el 9 de octubre de 2020;
aceptado el 17 de diciembre de 2020.
DOI: 10.7399/fh.11569

Cómo citar este trabajo

Seijas-Amigo J, Rodríguez-Penas D, Estany-Gestal A, Suárez-Artime P, Santamaría-Cadavid M, González-Juanatey JR. Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio. Farm Hosp. 2021;45(3):150-4.

Resumen

Objetivo: Los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) han demostrado reducir hasta un 60% el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y hasta el 85% asociado a estatinas de alta intensidad y ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). Estas terapias pueden dar lugar a muy bajos niveles de c-LDL y se ha especulado sobre su posible relación con deterioro cognitivo. En el único estudio específico, EBBINGHAUS, no se encontraron diferencias significativas.

El objetivo es evaluar prospectivamente el deterioro cognitivo y la repercusión en términos de calidad de vida y variaciones de c-LDL en pacientes que inician tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán pacientes que inicien tratamiento por primera vez con iPCSK9 en 11 hospitales gallegos durante un periodo de 12 meses y un seguimiento de 24 meses. El *endpoint* primario será evaluar los cambios en la función cognitiva a través del cuestionario Montreal Cognitive Assessment (MOCA), y como *endpoints* secundarios se valorarán cambios en la calidad de vida a través del EuroQoL-5D y variación de los niveles de LDL. El tamaño muestral, teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas no superior al 10%, será de 275 individuos.

PALABRAS CLAVE

Alirocumab; Evolocumab; inhibidores de la PCSK9; Colesterol; Cognición; Terapias hipolipemiantes; Seguridad.

KEYWORDS

Alirocumab; Evolocumab; PCSK9 inhibitors; Cholesterol; Cognition; Lipid-lowering therapies; Safety.

Abstract

Objective: PCSK9 inhibitors have been shown to reduce LDLc by up to about 60% and 85% when used with high doses of statins and ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). These therapies may lead to very low levels of LDLc and have been associated with possible cognitive deterioration. No significant differences were found in the only specific study (EBBINGHAUS).

The objective is to prospectively evaluate cognitive deterioration and its repercussion on quality of life and changes in LDLc in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

Method: It is a postauthorization, multicentre, non-randomized, prospective study. Patients starting treatment for the first time with PCSK9 inhibitors will be recruited in 11 Galician Hospitals over a period of 12 months and with 24 months of follow-up. The primary outcome will be to evaluate changes in cognitive function using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) questionnaire. The secondary outcome will be to evaluate changes in quality of life using the EuroQoL-5D. Changes in LDLc will be assessed. The sample size will be 275 patients, taking into account a loss to follow-up of no more than 10%.



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.

El objetivo general se estudiará a través de la variable dicotómica deterioro cognitivo (0/1). El estudio del deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento se realizará con el test McNemar. Además, se pretende realizar un planteamiento analítico con una regresión logística que explore si existe algún perfil de paciente con riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Este análisis obtendrá como resultado una medida de frecuencia, la *odds ratio* (OR). Los objetivos específicos se estudiarán planteando análisis bivariados. Para las variables de contraste continuas se empleará el test T o el ANOVA, si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado.

Conclusiones: El estudio MEMOGAL intentará aportar información sobre la seguridad en términos de deterioro cognitivo en pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de PCSK9 (*real-world evidence*).

Introducción

La hipercolesterolemia, especialmente un aumento de los niveles de colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), constituye un riesgo importante en el desarrollo de aterosclerosis y cardiopatía coronaria (CPC), la primera causa de fallecimiento y discapacidad en el mundo occidental.

El c-LDL se ha identificado como el principal objetivo del tratamiento para la reducción del colesterol y se ha aceptado como un criterio de valoración indirecto válido. Numerosos estudios han demostrado que reducir los niveles de c-LDL principalmente con inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril CoA-reductasa (HMG CoA) –comúnmente conocidos como estatinas– y actualmente los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 PCSK9 (iPCSK9), disminuye el riesgo de CPC, con una fuerte relación directa entre los niveles de c-LDL y los episodios de CPC; para cada reducción de 1 mmol/l (~40 mg/dl) del c-LDL, la mortalidad y la morbilidad por enfermedad cardiovascular (ECV) se reducen un 22%. Más recientemente, en un metaanálisis con 81.700 pacientes se observó que los iPCSK9 reducen la incidencia de infarto de miocardio en un 19% y de ictus en un 25%².

La PCSK9 pertenece a la familia de las subtilisinas de las serina-proteasas y se expresa sobre todo en el hígado. La PCSK9 participa en la regulación de los niveles de la proteína del receptor de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL). Una vez secretada en el plasma, la PCSK9 se une directamente al receptor de c-LDL y estimula su degradación lisosómica tras la interiorización. El incremento en la degradación del receptor de c-LDL deriva en una menor reducción del c-LDL y, en consecuencia, mayores niveles de c-LDL circulante.

Se han obtenido dos iPCSK9, alirocumab y evolocumab, que en los ensayos clínicos (ODYSSEY³ y FOURIER⁴) han mostrado reducir un 47,5% los niveles de c-LDL, así como el riesgo de infarto (OR: 0,49)⁵, motivo por el cual se han autorizado en el tratamiento de hipercolesterolemia en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica o aterosclerosis cardiovascular que requiera un mayor descenso del c-LDL, a pesar de tomar estatinas a dosis máximas. Recientemente, en las Guías Clínicas de la European Society of Cardiology (ESC) y la European Atherosclerosis Society (EAS) de 2019 se ha publicado una reducción de hasta un 60% del c-LDL y hasta el 85% asociado a estatinas de alta intensidad y ezetimibe⁶.

Al mismo tiempo, estas terapias pueden dar lugar a muy bajos niveles de c-LDL y estos estar asociados a un deterioro cognitivo. La Food and Drug Administration (FDA) emitió un informe en 2012 para la realización de estudios en este sentido. Algunos estudios postautorización y estudios observacionales se han realizado en estatinas; sin embargo, estos estudios y metaanálisis no mostraron evidencia en uso de estatinas de alta potencia y deterioro cognitivo^{7,8}.

Pequeños ensayos posteriores con iPCSK9 (LAPLACE, MENDEL u OSLER) no mostraron globalmente diferencias estadísticamente significativas en el deterioro cognitivo de los pacientes expuestos a estos fármacos versus placebo, pero sí aumento de eventos neurocognitivos en alguno de los ensayos de manera aislada, como LAPLACE-2 y COMBO-1⁹. En un reciente metaanálisis de pacientes tratados con alirocumab en el que se comparaban los eventos adversos de aquellos sujetos con c-LDL < 25 mg/dl en al menos dos análisis consecutivos con los que

The primary outcome will be studied through the dichotomous variable cognitive deterioration (0/1). Cognitive changes over the follow-up period will be analysed using the McNemar test. In addition, an analytical approach using logistic regression will be followed to identify patients at risk of cognitive deterioration. As a result, this analysis will obtain a frequency measurement: the odds ratio (OR). The specific objectives will be studied using bivariate analysis. Continuous contrast variables will be studied using the *t*-test or ANOVA and categorical variables will be studied using the chi-square test.

Conclusions: The MEMOGAL study will provide information on safety in terms of cognitive deterioration in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

lo tenían ≥ 25 mg/dl, no hubo diferencias en cuanto al desarrollo de miopatías, alteración de las enzimas hepáticas, desarrollo de diabetes o deterioro cognitivo entre los dos grupos. Solo hubo un incremento en el desarrollo de cataratas en aquellos con c-LDL < 25 mg/dl (2,6% versus 0,8%)¹⁰. Recientemente se han publicado los resultados del estudio EBBINGHAUS¹⁰, un estudio paralelo al estudio FOURIER con evolocumab, donde se incluyeron 1.974 pacientes con un seguimiento medio de 19 meses y donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas¹¹.

Por todo esto, faltan más datos publicados de estudios prospectivos que utilicen métodos validados sobre el efecto de los iPCSK9 en la función cognitiva.

El objeto de este estudio es evaluar prospectivamente los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con alirocumab y evolocumab en el ámbito de Galicia.

Métodos

Objetivos

El objetivo principal del estudio será evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes *naïve* tratados con iPCSK9 (alirocumab y evolocumab) a través del cuestionario MOCA (Montreal Cognitive Assessment).

Como objetivos secundarios:

- Se evaluará la variación de los niveles de LDL desde la inclusión del estudio hasta la finalización del mismo.
- Se evaluarán los cambios en la calidad de vida a través del cuestionario específico EQ-5D-5L. Estos cambios serán asociados a los cambios en la función cognitiva.
- Evaluación de los costes directos de los medicamentos y las consultas relacionadas con el proceso de salud atendido.

Diseño

Se plantea un estudio multicéntrico y de seguimiento prospectivo con un diseño epidemiológico cuasiexperimental con controles no concurrentes en el tiempo.

Ámbito

Se reclutarán pacientes de hospitales públicos gallegos (Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Universitario de Ourense, Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Hospital Provincial de Pontevedra, Hospital Barco de Valdeorras, Hospital Virxe da Xunqueira (Cee), Hospital Arquitecto Macide de Ferrol, Hospital Universitario de A Coruña, Hospital da Costa (Burela), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Hospital del Barbanza y Hospital Comarcal de Monforte).

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Ser mayor de edad.
- Ser capaz de comprender y consentir la participación en el estudio.
- Inicio de prescripción financiada de iPCSK9.

Criterios de exclusión:

- Diagnóstico de alguna patología que curse con deterioro cognitivo establecido.

Intervención

Pacientes con diagnóstico de hipercolesterolemia familiar homocigota o heterocigota y/o pacientes con enfermedad cardiovascular establecida (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular isquémica o arteriopatía periférica) en los que se prescribe por primera vez evolocumab o alirocumab, que no alcancen c-LDL < 100 mg/dl tras haber recibido tratamiento con estatinas a la dosis máxima tolerada, o intolerancia a estatinas, y con adherencia terapéutica correcta a las estatinas ($\geq 80\%$ por registro de dispensación).

Variables

Variables principales

- Deterioro cognitivo: Sí/No, en función de lo establecido por el test MOCA.

Variables epidemiológicas

- Sexo (H/M).
- Edad (años).
- Fecha de la visita (dd/mm/aaaa).
- Fecha de nacimiento (por motivos de la ley de protección de datos no se puede registrar en un estudio más que mm/aaaa).
- Hipercolesterolemia familiar (Sí/No).
- Enfermedad cardiovascular (Sí/No).
- Fecha de diagnóstico.
- Antecedentes familiares de demencia.
- Fumador (Sí/No/Exfumador).
- Consumo de alcohol (U/semana). 1 unidad (1 vaso de vino/cerveza).
- Dieta (Sí/No).
- Diabetes (Sí/No).
- Hipertensión (Sí/No).
- Insuficiencia cardíaca (Sí/No).
- Enfermedad COVID-19 (Sí/No)^{2,13}:
 - Hospitalización por COVID-19 (Sí/No) (fecha)
 - Serología IgG (+/-).
- Altura (cm).
- Peso (kg).
- Índice de masa corporal.
- Ejercicio mínimo caminar 30 min/día (Sí/No).
- Niveles de estudio (analfabetismo, básicos, bachillerato, universitarios).
- Ingresos anuales (< 20.000 €, 20.000-35.000 €, > 35.000 €).
- LDL (mg/dl) y Lp(a) más próximo a la visita y fecha.
- iPCSK9 dispensado:
 - Tipo (evolocumab/alirocumab).
 - Dosis (mg).
- Estatina:
 - Tipo.
 - Dosis (mg).
- Valoración inicial en el estado de salud (EVA) por EQ-5D.

Variables de seguimiento

- Fecha visita (dd/mm/aaaa).

- Niveles de c-LDL colesterol (mg/dl); colesterol total (mg/dl); colesterol no-HDL (mg/dl) y Lp(a).
- Valoración en el estado de salud (EVA) por EQ-5D.
- Tarifa del estado de salud por EQ-5D (1,0000 a -0,6533).
- Adherencia (%).
- Costes directos (€): Consulta médica (DOG) + coste fármacos (Ministerio).

Desarrollo del estudio

Fase de reclutamiento y visita prescripción

Los pacientes serán invitados a participar en la consulta de los servicios de farmacia de los hospitales participantes. Los pacientes acuden a la farmacia por práctica clínica habitual para la dispensación de recetas de los fármacos iPCSK9 tras la primera prescripción de los médicos especialistas.

La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado está claramente disociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se utilizarán métodos epidemiológicos para el análisis de los datos recogidos.

Seguimiento

Los pacientes serán seguidos en las visitas relatadas a continuación, con una ventana de ± 2 meses, haciéndolas coincidir con las consultas de dispensación del fármaco en la consulta de farmacia.

Tamaño de la muestra y reclutamiento

Considerando: i) El tiempo de reclutamiento propuesto por el equipo investigador, ii) que se reclutará en todos los centros hospitalarios gallegos, y iii) la prevalencia anual de pacientes a los que se les prescribe este fármaco, se estima que se podrán incluir en el estudio alrededor de 250 individuos.

Se pretende obtener una estimación del porcentaje de individuos que desarrollan deterioro cognitivo como efecto adverso de los fármacos a estudio. Consultando un estudio previo, se sabe que dicho porcentaje es aproximadamente un 5% ($p1 = 0,05$). Si se incluyen 250 individuos en el estudio, se podrá conseguir una precisión de $\pm 2,70\%$ ($w = 0,27$) en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% ($\gamma = 0,95$) bilateral ($c = 2$).

Además, se espera que la tasa de adherencia al tratamiento sea elevada, puesto que los pacientes, para ser candidatos a este tratamiento, deben tener un perfil adherente, por lo que se estima un porcentaje de pérdidas no superior al 10%, por lo que el tamaño final reclutado será de 275 individuos.

La justificación de este cálculo de tamaño de muestra se ha realizado con el paquete estadístico Ene 3.0.

Fuente de datos

Historia clínica: Se accederá a la historia clínica de cada paciente para recoger los datos clínicos necesarios para la consecución de los objetivos que se plantean.

Tabla 1. Cronograma

	Inclusión	Visita 6 meses	Visita 12 meses	Visita 18 meses	Visita final (24 meses)
Consentimiento informado	X				
MOCA	X		X		X
EQ-5D	X		X		X
Índice Barthel	X				X
Laboratorio LDL	X	X	X	X	X

Cuestionarios

En las visitas señaladas en el cronograma se entregarán en consulta los siguientes cuestionarios validados, que deberán ser autocumplimentados por el participante:

- Test de MOCA.
- Test de Barthel.
- Test EQ-5D-5L.

Data management

Para el registro de los datos se utilizará una base que se diseñará específicamente para este fin. Estará codificada y cada centro participante desarrollará su propio código de anonimización. La información registrada por cada centro participante se trasladará al promotor e IP del estudio de forma pseudonimizada.

Análisis estadístico

Análisis descriptivo y bivariable

Se realizará una descripción de la muestra presentando datos de frecuencia y porcentaje de las variables categóricas y de media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico de las variables continuas. El ajuste a la normalidad se determinará con el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors.

Análisis para alcanzar el objetivo general

El objetivo general se estudiará a través de la variable dicotómica deterioro cognitivo (0/1). Se analizará si existen diferencias en variables de contraste que sean interés, para lo que se plantearán los test de elección en función de la naturaleza de estas variables.

El estudio del deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento se realizará con el test McNemar para datos apareados.

Además, se pretende realizar un planteamiento analítico con una regresión logística que explore si existe algún perfil de paciente con riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Este análisis obtendrá como resultado una medida de frecuencia, la *odds ratio* (OR), que se presentará con sus intervalos de confianza al 95%.

Análisis para alcanzar los objetivos específicos

Los objetivos específicos se estudiarán planteando análisis bivariados. Las variables de agrupación serán categóricas. Para las variables de contraste continuas se empleará el test T o el ANOVA (o sus correspondientes test no paramétricos en caso de que no haya un ajuste a la normalidad); si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado.

Aspectos éticos legales

El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos de Galicia. El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964 y ratificaciones de las asambleas siguientes (Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Somerset Oeste 1996, Escocia 2000, Seúl 2008 y Fortaleza 2013) sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, el RD 1090/2015, de 24 de diciembre, de ensayos clínicos, específicamente lo dispuesto en su artículo 38 sobre buenas prácticas clínicas, y el Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina, hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y sucesivas actualizaciones.

Los investigadores participantes en este estudio se comprometen a que todo dato clínico recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal, respetando el Reglamento general de protección de datos (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, la Ley 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, la Ley 41/2002, de 14 de noviembre (básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica), así como la Ley 3/2001, de 28 de mayo (reguladora del consentimiento informado y

de la historia clínica de los pacientes), la Ley 3/2005, de 7 de marzo, de modificación de la Ley 3/2001 y el Decreto 29/2009 de 5 de febrero, por el que se regula el acceso a la historia clínica electrónica.

Se garantizará que la decisión de prescribir el medicamento (alirocumab/evolocumab) estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. La inclusión del paciente será siempre posterior e independiente del proceso de prescripción.

Los datos clínicos de los pacientes serán recogidos por el investigador en el cuaderno de recogida de datos (CRD) específico del estudio. Cada CRD estará pseudonimizado, protegiendo la identidad del paciente. Sólo el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos para el estudio. Sólo se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. Una vez terminado el estudio, los datos serán anonimizados para su utilización futura pidiendo permiso expreso para ello en el consentimiento informado a los participantes.

El tratamiento, comunicación y cesión de los datos se hará conforme a lo dispuesto por el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales. El centro en el que se obtenga la información es el responsable del tratamiento de los datos.

Compromiso de publicación

Los resultados que se obtengan en el desarrollo de este trabajo serán presentados tanto en congresos como en revistas científicas pertenecientes al área de conocimiento, independientemente de que éstos vayan o no en la dirección que espera o plantea el investigador.

Discusión

Este proyecto de investigación generará una base de datos multicéntrica de los pacientes tratados con inhibidores de la PCSK9 en los últimos 2-3 años en Galicia (*real-world evidence*).

A partir de estos datos se obtendrán resultados sobre el uso de los iPCSK9 y el posible deterioro cognitivo causados por niveles muy bajos de c-LDL.

Como fortaleza cabe destacar el carácter prospectivo del estudio y el uso de un diseño dirigido a detectar cambios neurocognitivos a través de cuestionarios específicos como es el test MOCA.

Como limitaciones cabe destacar el número de pacientes reclutados y el periodo de seguimiento, que es consecuencia del carácter prospectivo observacional del diseño. Hemos llegado a la conclusión de que la fortaleza de este estudio sería superior a un estudio retrospectivo de cohortes y sus conocidas limitaciones.

También se obtendrán resultados del control lipídico en la población gallega con alto riesgo cardiovascular y la relación entre los niveles de c-LDL y los eventos cardiovasculares en vida real, lo que definirá la situación actual y si se están alcanzando los objetivos de los resultados previos en los ensayos clínicos.

Se obtendrán valores de Lp(a) (también de ApoA1 y ApoB) y su relación con *endpoints* cardiovasculares como variable adicional al c-LDL, así como variable independiente y su relación con los eventos cardiovasculares. Se obtendrán resultados en reducción de Lp(a) a partir del uso de iPCSK9, así como el uso de estos fármacos en esta diana terapéutica por ahora huérfana de tratamientos farmacológicos.

Se obtendrán resultados en calidad de vida que se usarán en futuros análisis farmacoeconómicos.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

- Kolodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis*. 2016;247:189-92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.011
- Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Facila L, Fernández-Olmo MR, Gómez-Martínez MJ, Valle A, *et al.* Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a meta-analysis of recent randomized clinical trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):759-765. DOI: 10.1007/s40200-020-0
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, *et al.* Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al.* Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Navarese P, Pio E, Kolodziejczak M, Schulze V, Gurbel P, Tantry U, Lin Y, *et al.* Effects of protein convertasa subitilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: A systematic review and meta-anaylisis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):40-51. DOI: 10.7326/M14-2957
- Mach F, Baigent C, Catapano L, Koskinas K, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) [Internet]. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88. [Consultado 09/2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
- Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf*. 2015;38(6):519-26. DOI: 10.1007/s40264-015-0296-6
- Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther*. 2017;170:181-91. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.001
- Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, *et al.* The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563
- Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, *et al.* Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(5):471-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, *et al.* Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131
- Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020:2020.02.22.20026500. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
- Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, *et al.* Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):725-38. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function in patients treated with PCSK9i. Study protocol

Estudio observacional, multicéntrico y prospectivo para evaluar los cambios en la función cognitiva en pacientes tratados con iPCSK9. Protocolo de estudio

José Seijas-Amigo¹, Diego Rodríguez-Penas¹, Ana Estany-Gestal², Pedro Suárez-Artime³, María Santamaría-Cadavid⁴, José Ramón González-Juanatey¹

¹Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). Spain. ²FIDIS-Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Santiago de Compostela (A Coruña). Spain. ³Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). Spain. ⁴Servicio de Neurología, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña). Spain.

Author of correspondence

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Servicio de Cardiología.
C/ Travesía da Choupana s/n.
15706 Santiago de Compostela (A Coruña), Spain.

Email:
jose.seijas.amigo@sergas.es

Received 9 October 2020;
Accepted 17 December 2020.
DOI: 10.7399/fh.11569

How to cite this paper

Seijas-Amigo J, Rodríguez-Penas D, Estany-Gestal A, Suárez-Artime P, Santamaría-Cadavid M, González-Juanatey JR. Observational multicentre prospective study to assess changes in cognitive function in patients treated with PCSK9i. Study protocol. Farm Hosp. 2021;45(3):150-4.

Abstract

Objective: PCSK9 inhibitors have been shown to reduce LDLc by up to about 60% and 85% when used with high doses of statins and ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). These therapies may lead to very low levels of LDLc and have been associated with possible cognitive deterioration. No significant differences were found in the only specific study (EBBINGHAUS).

The objective is to prospectively evaluate cognitive deterioration and its repercussion on quality of life and changes in LDLc in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

Method: It is a postauthorization, multicentre, non-randomized, prospective study. Patients starting treatment for the first time with PCSK9 inhibitors will be recruited in 11 Galician Hospitals over a period of 12 months and with 24 months of follow-up. The primary outcome will be to evaluate changes in cognitive function using the Montreal Cognitive Assessment (MOCA) questionnaire. The secondary outcome will be to evaluate changes in quality of life using the EuroQol-5D. Changes in LDLc will be assessed. The sample size will be 275 patients, taking into account a loss to follow-up of no more than 10%.

Resumen

Objetivo: Los inhibidores de proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) han demostrado reducir hasta un 60% el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y hasta el 85% asociado a estatinas de alta intensidad y ezetimibe (2019 ESC/EAS Guidelines). Estas terapias pueden dar lugar a muy bajos niveles de c-LDL y se ha especulado sobre su posible relación con deterioro cognitivo. En el único estudio específico, EBBINGHAUS, no se encontraron diferencias significativas.

El objetivo es evaluar prospectivamente el deterioro cognitivo y la repercusión en términos de calidad de vida y variaciones de c-LDL en pacientes que inician tratamiento con inhibidores de PCSK9.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán pacientes que inicien tratamiento por primera vez con iPCSK9 en 11 hospitales gallegos durante un periodo de 12 meses y un seguimiento de 24 meses. El *endpoint* primario será evaluar los cambios en la función cognitiva a través del cuestionario Montreal Cognitive Assessment (MOCA), y como *endpoints* secundarios se valorarán cambios en la calidad de vida a través del EuroQol-5D y variación de los niveles de LDL. El tamaño muestral, teniendo en cuenta un porcentaje de pérdidas no superior al 10%, será de 275 individuos.

KEYWORDS

Alirocumab; Evolocumab; PCSK9 inhibitors; Cholesterol; Cognition; Lipid-lowering therapies; Safety.

PALABRAS CLAVE

Alirocumab; Evolocumab; inhibidores de la PCSK9; Colesterol; Cognición; Terapias hipolipemiantes; Seguridad.



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

The primary outcome will be studied through the dichotomous variable cognitive deterioration (0/1). Cognitive changes over the follow-up period will be analysed using the McNemar test. In addition, an analytical approach using logistic regression will be followed to identify patients at risk of cognitive deterioration. As a result, this analysis will obtain a frequency measurement: the odds ratio (OR). The specific objectives will be studied using bivariate analysis. Continuous contrast variables will be studied using the *t*-test or ANOVA and categorical variables will be studied using the chi-square test.

Conclusions: The MEMOGAL study will provide information on safety in terms of cognitive deterioration in patients starting treatment with PCSK9 inhibitors.

Introduction

Hypercholesterolemia, and increased levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) in particular, is a major risk for the development of atherosclerosis and coronary heart disease (CHD), which is the leading cause of death and disability in the Western world.

LDLc has been identified as the main target of cholesterol-lowering therapy and has been accepted as a valid surrogate outcome. Numerous studies have shown that the risk of CHD is decreased by reducing LDLc levels, which is mainly achieved by the use of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA-reductase (HMG CoA) inhibitors (i.e. statins) and, more recently, the use of PCSK9 inhibitors (PCSK9i). These studies found a strong direct relationship between LDLc levels and CHD events: for every 1 mmol/L (~40 mg/dL) reduction in LDLc, cardiovascular disease (CVD) mortality and morbidity were reduced by 22%. A recent meta-analysis of 81,700 patients showed that PCSK9i reduced the incidence of myocardial infarction by 19% and stroke by 25%².

PCSK9 belongs to the subtilisin serine protease family and is primarily expressed in the liver. PCSK9 plays a key role in the regulation of low-density lipoprotein receptor proteins. Once secreted into plasma, PCSK9 directly binds to the LDLc receptor and stimulates lysosome breakdown after internalisation. The increased degradation of the LDLc receptor results in lower reductions of LDLc, and thus, higher levels of circulating LDLc.

The ODYSSEY³ and FOURIER⁴ clinical trials of 2 PCSK9i (alirocumab and evolocumab) have shown that they reduce LDLc levels by 47.5% as well as the risk of infarction (OR: 0.49)⁵. For this reason, they have been licensed for the treatment of hypercholesterolemia in patients with heterozygous HF or cardiovascular atherosclerosis needing further reductions of LDLc, despite their receiving the highest doses of statins. The ESC/EAS Clinical Guidelines 2019 have reported a reduction of up to 60% in LDLc and up to 85% associated with high-intensity statin therapy and Ezetimibe⁶.

These therapies can sometimes lead to very low LDLc levels, which may be associated with cognitive deterioration. The FDA issued a report in 2012 encouraging studies in this regard. Post-authorisation and observational studies have been conducted on statins and cognitive functioning. However, these studies and metaanalyses found no evidence of an association between high-potency statin use and cognitive deterioration^{7,8}.

Subsequent small trials with PCSK9i (LAPLACE, MENDEL, or OSLER) showed no overall statistically significant differences in cognitive deterioration in patients taking these drugs vs placebo. However, LAPLACE-2 and COMBO-1 found an increase in isolated neurocognitive events⁹. A recent metaanalysis of patients treated with alicumab compared adverse events in patients with LDLc < 25 mg/dL in at least two consecutive lab tests with those with LDLc ≥ 25 mg/dL. No differences were found between the two groups in myopathies, abnormal liver enzyme levels, diabetes, or cognitive deterioration. The only adverse event was an increase in cataracts in patients with LDLc < 25 mg/dL (2.6% vs 0.8%)¹⁰. The recently published EBBINGHAUS study¹⁰, which was conducted in parallel with the FOURIER study with evolocumab, included 1,974 patients with a mean follow-up of 19 months. No statistically significant differences were found¹¹.

El objetivo general se estudiará a través de la variable dicotómica deterioro cognitivo (0/1). El estudio del deterioro cognitivo a lo largo del seguimiento se realizará con el test McNemar. Además, se pretende realizar un planteamiento analítico con una regresión logística que explore si existe algún perfil de paciente con riesgo de sufrir deterioro cognitivo. Este análisis obtendrá como resultado una medida de frecuencia, la *odds ratio* (OR). Los objetivos específicos se estudiarán planteando análisis bivariados. Para las variables de contraste continuas se empleará el test *T* o el ANOVA, si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado.

Conclusiones: El estudio MEMOGAL intentará aportar información sobre la seguridad en términos de deterioro cognitivo en pacientes que inicien tratamiento con inhibidores de PCSK9 (*real-world evidence*).

Therefore, there is a need for more results from prospective studies using validated methods on the effect of PCSK9i on cognitive function.

The aim of this study is to prospectively evaluate changes in cognitive function in patients treated with alicumab and evolocumab in Galicia (Spain).

Methods

Objectives

The primary outcome will be to evaluate changes in cognitive function in patients naive to PCSK9i treatment (alirocumab and evolocumab) using the MOCA (Montreal Cognitive Assessment) questionnaire.

The secondary outcomes are as follows:

- To evaluate changes in LDL levels from the time of inclusion to the completion of the study.
- To evaluate changes in quality of life using the Spanish version of the 5-level EuroQol 5D version (EQ-5D-5L) questionnaire. These changes will be associated with changes in cognitive function.
- To evaluate the direct costs related to the treatment and consultations.

Design

Multicentre observational study with prospective follow-up, quasi-experimental epidemiological design, and a nonconcurrent control group.

Population

Patients will be recruited from the following public hospitals in Galicia, Spain: Hospital Clínico Universitario de Santiago, Hospital Universitario de Ourense, Hospital Álvaro Cunqueiro (Vigo), Hospital Provincial de Pontevedra, Hospital Barco de Valdeorras, Hospital Virxe da Xunqueira (Cee), Hospital Arquitecto Macide de Ferrol, Hospital Universitario de A Coruña, Hospital da Costa (Burela), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Hospital del Barbanza and Hospital Comarcal de Monforte.

Eligibility criteria

Inclusion criteria:

- Be at least 18 years old.
- Be able to understand the aims of the study and give informed consent to participate.
- To start with the first funded dose of PCSK9i.

Exclusion criteria:

- Diagnosis of any disease related to cognitive deterioration.

Intervention

In patients diagnosed with homozygous or heterozygous familial hypercholesterolemia and/or patients with cardiovascular disease (ischemic heart disease, ischemic cerebrovascular disease, or peripheral artery disease) who have been prescribed evolocumab or alicumab for the first time, in whom LDLc has not reached < 100 mg/dL after statin treatment at the maximum tolerated dose or presented statin intolerance, and have shown good compliance with statin medication (≥ 80% per dispensing record).

Variables

Main variables

Cognitive deterioration: Yes/No on the MOCA test.

Epidemiological variables

- Gender (M/F).
- Age (years).
- Date of the visit (dd/mm/yyyy).
- Date of birth (due to data protection laws only mm/yyyy can be recorded in the study).
- Familial hypercholesterolemia (Y/N).
- Cardiovascular disease (Y/N).
- Date of diagnosis.
- Family history of dementia.
- Smoker (Y/N/EX-smoker).
- Alcohol consumption (U/week). 1 Unit (1 glass of wine/beer).
- Diet (Y/N).
- Diabetes (Y/N).
- Hypertension (Y/N).
- Heart failure (Y/N).
- COVID-19 (Y/N)^{12,13}:
 - Hospitalized due to COVID-19 (Y/N) - (date).
 - IgG serology (+/-).
- Height (cm).
- Weight (kg).
- BMI.
- Minimum exercise: walking 30 min/d (YES/NO).
- Level of education: (illiterate; compulsory education; high school; university).
- Annual income: (< €20 000; €20 000-35 000€; > €35 000).
- LDL (mg/dL) and Lp(a) levels at a date as close as possible to the visit day and date.
- PCSK9i dispensed:
 - Type (evolocumab/alirocumab).
 - Dose (mg).
- Statin:
 - Type.
 - Dose (mg).
- Baseline evaluation of health status using EQ-5D-5L.

Follow-up variables

- Date of visit (dd/mm/yyyy).
- Levels of LDLc (mg/dL); total cholesterol (mg/dL); non-HDL-cholesterol (mg/dL); and Lp(a).
- Evaluation of health status (EVA) using EQ-5D-5L.
- Social tariff for EQ-5D-5L health states (1.0000 to -0.6533).
- Compliance (%).
- Direct costs (€): Medical consultation (DOG) + price of drugs (Spanish Ministry of Health).

Study procedures

Recruitment stage and pre-prescription visit

Patients will be invited to participate at consultations in the Pharmacy Services of the participating hospitals. Following the first prescription PCSK9i

drugs by a specialist physician, patients will go to the pharmacy as part of routine clinical practice for the dispensing of prescriptions.

The assignment of a patient to a particular therapeutic strategy will not be decided in advance in the study protocol. Assignment will be determined according to standard medical practice, and the decision to prescribe a particular drug would be clearly dissociated from the decision to include the patient in the study. No intervention, either diagnostic or follow-up, other than standard clinical practice will be applied to patients, and epidemiological methods will be used to analyse the data collected.

Follow-up

Patients will be followed up within a window of ± 2 months at the visits listed below. Follow-up visits will coincide with the drug dispensing visits at the pharmacy.

Sample size and recruitment

An estimated 250 individuals could be included in the study, according to the following aspects: i) the recruitment time proposed by the research team; ii) recruitment taking place in all Galician hospitals; and iii) the number of patients to whom this drug is prescribed per year.

The aim is to obtain an estimate of the percentage of individuals who develop cognitive deterioration as an adverse effect of the drugs under study. A previous study has shown that this percentage is approximately 5% ($p1 = 0.05$). If 250 individuals are included in the study, the accuracy of the estimation would be $\pm 2.70\%$ ($w = 0.27$) using a two-tailed ($c = 2$) asymptotic normal 95% confidence interval ($\gamma = 0.95$).

In addition, the rate of treatment compliance is expected to be high, given that candidate patients must have a profile of compliance with medication: thus, the estimated percentage lost to follow-up should be no more than 10%. This means that the final number of participants should be 275.

Sample size was calculated using Ene 3.0 statistical software.

Data source

Medical records: The clinical history of each patient will be accessed to collect the clinical data needed to achieve the proposed objectives.

Questionnaires

At each scheduled visit, the following validated questionnaires will be handed out and must be completed by each participant:

- MOCA test.
- Barthel test.
- EQ-5D-5L test.

Data management

The data registry will be managed using a database specifically designed for this purpose. Data will be coded and each participating centre will create their own anonymisation code. The information recorded by each participating centre will be transferred to the study sponsor and principal investigator in a pseudonymised manner.

Statistical analysis

Descriptive and bivariate analysis

Categorical variables will be expressed as frequencies and percentages and continuous variables will be expressed as means and standard

Table 1. Flowchart

	Inclusion	6-month visit	12-month visit	18-month visit	Final visit (24 months)
Informed consent	X				
MOCA	X		X		X
EQ-5D	X		X		X
Barthel Index	X				X
LDL levels (laboratory test)	X	X	X	X	X

deviations or medians and interquartile ranges. Goodness of fit will be determined using Lilliefors test, which is based on the Kolmogorov-Smirnov test.

Primary outcome analysis

The primary outcome will be analysed via the dichotomous variable cognitive deterioration (0/1). We will analyse whether there are differences in the contrast variables of interest and the tests of choice will depend on the type of these variables.

Cognitive deterioration during follow-up will be analysed using the McNemar test for paired data.

In addition, patient profiles at risk of experiencing cognitive deterioration will be determined using logistic regression. This analysis will provide the odds ratio (OR) as a frequency measure with 95% confidence intervals.

Secondary outcomes analysis

The secondary outcomes will be studied using bivariate analyses. The grouping variables will be categorical. Continuous contrast variables will be studied using the *t*-test or ANOVA (or their corresponding nonparametric tests in the case of a nonnormal fit), and categorical variables will be studied using the chi-square test.

Ethical and legal aspects

The protocol was approved by the Drug Research Ethics Committee of Galicia. The clinical trial project will be developed in full compliance with the World Medical Association's 1964 Declaration of Helsinki and subsequent ratifications (Tokyo 75, Venice 83, Hong Kong 89, West Somerset 96, Scotland 00, Seoul 08, and Fortaleza 13) on ethical principles for medical research on human beings, with Spanish Royal Decree 1090/2015 issued on 24th December on clinical trials, specifically the provisions of article 38 about good clinical practice, and with the European Convention on Human Rights and Biomedicine issued on April 4, 1997 in Oviedo, Spain.

The researchers participating in this study undertake that all clinical data collected from the participants will be processed to guarantee data anonymity such that they cannot be traced to personal identifiable data in compliance with the General Data Protection Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and the European Council of April 27, 2016. Data collection and processing will also be in full compliance with the following Spanish regulations: Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and guarantee of digital rights; Law 41/2002 of November 14 (which regulates patient autonomy and rights and obligations regarding clinical information and documentation); Law 3/2001 of May 28 (regulating informed consent and the clinical history of patients); Law 3/2005 of March 7, amending Law 3/2001; and Decree 29/2009 of February 5 regulating access to electronic clinical histories.

It shall be ensured that the decision to prescribe the medicinal product (alirocumab/evolocumab) is clearly dissociated from the decision to include the patient in the study. Patient enrolment will always be subsequent to and independent of the prescribing process.

The patients' clinical data will be collected by the investigator in the study-specific Data Collection Book (DCB). Each DCB will be pseudonymised to protect the identity of the patient. Only the research team and the health authorities, who are under oath of confidentiality, will

have access to all the data collected for the study. Only nonidentifiable information may be passed on to third parties. Once the study has been completed, the data will be anonymised for future use by requesting express permission to do so from the participants in the informed consent form.

Data processing, communication, and transfer will be conducted in accordance with the provisions of the General Data Protection Regulation (Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of April 27, 2016) and the Organic Law 3/2018 of December 5 on the Protection of Personal Data and Guarantee of Digital Rights. The centre where the information is obtained is the data processor.

Commitment to publish

The results obtained in the design of this project will be presented at conferences and in scientific journals addressing this area of knowledge, regardless of whether or not they are the results expected or proposed by the researcher.

Discussion

This research project will generate a multicentre database of patients treated with PCSK9i in the last 2 to 3 years in Galicia, Spain (Real-World Evidence).

These data will provide results on the use of PCSK9i and possible cognitive deterioration caused by very low levels of LDLc.

The strengths of the study are its prospective design and an approach aimed at detecting neurocognitive changes through specific questionnaires such as the MOCA test.

Its limitations include the number of patients recruited and the follow-up period, which is a consequence of the observational prospective study design. We concluded that the strength of this study would be superior to a retrospective cohort study with its known limitations.

We will also obtain results on lipid control in the Galician population at high cardiovascular risk and the relationship between LDLc levels and real-life cardiovascular events. These results will help to outline the current situation and determine whether the objectives of previous clinical trials are being achieved.

Values of Lp(a) (as well as ApoA1 and ApoB) and their relationship with the composite endpoint of major adverse cardiac events (MACE) (i.e. cardiovascular death, nonfatal stroke and nonfatal myocardial infarction) will be obtained as well as the incidence of MACE events due to high levels of both LDLc and of Lp(a). Results will be obtained on the use of PCSK9i to reduce Lp(a). We will also obtain results about the use of these drugs for this therapeutic target which, to date, lacks pharmacological treatments.

Results will be obtained on quality of life that will be used in future pharmacoeconomic analyses.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Bibliography

- Kołodziejczak M, Navarese EP. Role of PCSK9 antibodies in cardiovascular disease: Critical considerations of mortality and neurocognitive findings from the current literature. *Atherosclerosis*. 2016;247:189-92. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.02.011
- Cordero A, Rodríguez-Mañero M, Facila L, Fernández-Olmo MR, Gómez-Martínez MJ, Valle A, *et al*. Prevention of myocardial infarction and stroke with PCSK9 inhibitors treatment: a meta-analysis of recent randomized clinical trials. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(2):759-765. DOI: 10.1007/S40200-020-0
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, *et al*. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097-107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, *et al*. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1615664
- Navarese-Pio E, Kołodziejczak M, Schulze V, Gurbel P, Tantry U, Lin Y, *et al*. Effects of protein convertasa subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with

- hypercholesterolemia: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015;163(1):40-51. DOI: 10.7326/M14-2957
6. Mach F, Baigent C, Catapano L, Koskinas K, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) [Internet]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-88. [Accessed 09/2020]. Available at: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 7. Swiger KJ, Martin SS. PCSK9 inhibitors and neurocognitive adverse events: exploring the FDA directive and a proposal for N-of-1 trials. *Drug Saf.* 2015;38(6):519-26. DOI: 10.1007/s40264-015-0296-6
 8. Banach M, Rizzo M, Nikolic D, Howard G, Howard V, Mikhailidis D. Intensive LDL-cholesterol lowering therapy and neurocognitive function. *Pharmacol Ther.* 2017;170:181-91. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.001
 9. Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, *et al.* The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J.* 2016;37(6):536-45. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv563
 10. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, *et al.* Safety of Very Low Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels With Alirocumab: Pooled Data From Randomized Trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(5):471-82. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.037
 11. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, *et al.* Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377(7):633-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1701131
 12. Mao L, Wang M, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, *et al.* Neurological Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *MedRxiv* 2020:2020.02.22.20026500. DOI: 10.1101/2020.02.22.20026500
 13. Herridge MS, Moss M, Hough CL, Hopkins RO, Rice TW, Bienvenu OJ, *et al.* Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):725-38. DOI: 10.1007/s00134-016-4321-8



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Determinación de variantes de riesgo del DPYD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas: protocolo de estudio

DPYD variant testing in candidates for fluoropyrimidine treatment: A study protocol

Ana Hernández-Guío¹, M.ª Ángeles Bernabéu-Martínez¹,
Andrés Corno-Caparrós², M.ª Teresa Aznar-Saliente¹, Manuel Bonete-Sánchez¹,
Miguel Ángel Calleja-Hernández³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario San Juan de Alicante, Alicante. España. ²Departamento de Farmacología, Universidad Miguel Hernández, Elche. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España.

Autor para correspondencia

Ana Hernández Guío
Ctra. N-332, s/n
03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante).
España.

Correo electrónico:
ana.hernandez.ahg@gmail.com

Recibido el 24 de noviembre de 2020;
aceptado el 2 de enero de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11607

Cómo citar este trabajo

- Hernández-Guío A, Bernabéu-Martínez MA, Corno-Caparrós A, Aznar-Saliente MT, Bonete-Sánchez M, Calleja-Hernández MA.
- Determinación de variantes de riesgo del DPYD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas: protocolo de estudio.
- Farm Hosp. 2021;45(3):155-9.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal es evaluar el impacto clínico de la implementación de la farmacogenética en la reducción de toxicidad en pacientes tratados con fluoropirimidinas, comparando frecuencia y grado de toxicidad con una población de las mismas características, pero sin orientación farmacogenética, y demostrando que la disponibilidad de un informe farmacogenético previo al inicio del tratamiento tiene influencia positiva. Uno de los principales objetivos secundarios es analizar la frecuencia y la asociación del polimorfismo con toxicidad de rs895819 en MIR27A y DPYD*6, mediante un estudio observacional, para determinar su relevancia clínica y poder estandarizar una recomendación de ajuste de dosis.

Método: Estudio con diseño ambispectivo, cuasi-experimental, unicéntrico, llevado a cabo mediante un protocolo de actuación multidisciplinar, a través del cual se implantará la determinación de DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T, HapB3, se estandarizará y se realizará el consejo farmacogenético y posteriormente se evaluará su impacto clínico. La variable principal es la toxicidad severa y/o mortalidad. Se compararán dos grupos con características epidemiológicas similares, grupo intervención

Abstract

Objective: The main purpose of this study is to evaluate the potential clinical impact of pharmacogenetic testing on the reduction of the toxicity in patients treated with fluoropyrimidines. This will be achieved by comparing the frequency of adverse events and the incidence of toxicity of two groups of patients that will differ from each other only in that one will receive pharmacogenetic counseling. The hypothesis is that availability of a pharmacogenetic report prior to treatment initiation has a positive effect. One of the main secondary goals is to analyze allele frequencies and the association of polymorphisms rs895819 (miR27A) and rs1801160 (DPYD*6) with toxicity by conducting an observational study to determine their clinical relevance and standardize a dose adjustment recommendation.

Method: The study has a single-center ambispective, quasi-experimental design and is based on a multidisciplinary protocol involving implementation and standardization of DPYD*2A; DPYD*13; c.2846A>T; and HapB3 measurements. Following these measurements, pharmacogenetic counseling will be carried out and its clinical impact will be evaluated. The primary endpoint of the study is severe toxicity and/or mortality. The toxicity observed in two groups with similar epidemiological characteristics will be

PALABRAS CLAVE

Protocolos clínicos; Medicina de precisión; Fluoropirimidinas; Farmacogenética; Toxicidad; Polimorfismos genéticos; DPYD; Dihidropirimidina deshidrogenasa.

KEYWORDS

Clinical protocols; Precision medicine; Fluoropyrimidines; Pharmacogenetics; Toxicity; Genetic polymorphism; DPYD; Dihydroypyrimidine dehydrogenase.



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.

(pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas y sobre los que se implantará el protocolo) y grupo control (cohorte retrospectiva). Por otra parte, se determinará rs895819 en MIR27A y DPYD*6, estas variantes no forman parte de la práctica diaria del hospital ni están contempladas en guías clínicas, pero según estudios publicados recientemente, pueden afectar a la actividad de la enzima y estar asociados con toxicidad. Los resultados de estas dos variantes no intervendrán en el consejo farmacogenético hasta determinar su asociación con la toxicidad, precisamente mediante el estudio observacional que se llevará a cabo. Tanto el proyecto como la hoja de información al paciente y el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité Ético del centro participante, código: 20/006.

Introducción

Antecedentes

Aproximadamente el 30% de los pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas desarrollan toxicidades severas (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] v5.0, grado ≥ 3) y a veces mortales^{1,9}.

La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima limitante del catabolismo de las fluoropirimidinas, metaboliza al menos el 80% de la dosis de 5-fluorouracilo^{1,5,8,10,11}. Si la actividad de la enzima se ve afectada, se acumula metabolito activo provocando toxicidad severa que puede llegar a ser mortal^{1,3,8,10,12-14}.

DPYD es el gen que codifica para la DPD. Se han estudiado numerosas variantes, pero las guías clínicas concluyen que son cuatro las que reducen la actividad de la enzima de forma clínicamente relevante y pueden ser implementadas en la práctica clínica: c.190511G> A (DPYD * 2A), c.1679T> G (DPYD * 13), c.2846A> T y c.1129-5923C> G (HapB3)^{1,3,5,7}. Las recomendaciones de las guías y de las agencias reguladoras sanitarias van dirigidas a estas cuatro variantes¹⁵.

Sin embargo, existe cierta variabilidad entre el genotipo DPYD y el fenotipo DPD. Por tanto, es necesario estudiar nuevas variantes asociadas a toxicidad, ya que esta variabilidad se podría explicar por otros polimorfismos menos estudiados como rs1801160 DPYD*6^{7,10,14,16} o también por la regulación de la DPD a nivel postranscripcional. El polimorfismo A>G rs895819 en MIR27A se asocia con una disminución de la actividad de la DPD^{2,16}.

Justificación

Es necesario realizar la determinación de las cuatro variantes del DPYD y el ajuste de dosis como práctica clínica habitual previamente al inicio de tratamiento, ya que puede reducir el riesgo de toxicidad potencialmente mortal^{1,11}.

La implantación de estas determinaciones podría ser una herramienta útil, siempre y cuando se demuestre que la disponibilidad de un informe farmacogenético previo al inicio tiene influencia positiva, por lo que es relevante valorar el impacto clínico de estas determinaciones en este contexto.

Por otra parte, existe un porcentaje de toxicidad que no puede explicarse por estas cuatro variantes^{10,14}. Por este motivo, se decide determinar DPYD*6 y rs895819 en MIR27A. No forman parte de la práctica diaria del hospital ni están contemplados en guías clínicas, pero según los estudios publicados recientemente, pueden afectar a la actividad de la enzima y estar asociados con toxicidad. Su análisis podría mejorar el valor predictivo de estas pruebas.

Hipótesis y objetivos del estudio

La implantación de la farmacogenética en la práctica clínica habitual, mediante un protocolo consensuado de actuación multidisciplinar, disminuye la toxicidad en los pacientes tratados con fluoropirimidinas.

El objetivo general del estudio es evaluar el impacto clínico de la implementación de la farmacogenética en la reducción de toxicidad en pacientes tratados con fluoropirimidinas, comparando frecuencia y grado de efectos adversos con una población de las mismas características y tratamiento, pero sin orientación farmacogenética, y demostrando que la disponibilidad

comparado: the intervention group (candidates for treatment with fluoropyrimidines who will be subjected to the protocol) and the control group (retrospective cohort). Additionally, rs895819 (MIR27A) and rs1801160 (DPYD*6) will be determined. Testing for these variants is not part of the hospital's daily practice, nor are they included in clinical guidelines. However, according to recently published studies, the activity of dihydropyrimidine dehydrogenase might be affected by these variants, as they may be associated with toxicity. The results of the measurements of these two variants will not be incorporated to pharmacogenetics counseling until their association with toxicity is determined by means of the observational study to be conducted. The project, as well as the patient information sheet and the informed consent form, were approved by the Ethics Committee of the participating center (code 20/006).

de un informe farmacogenético previo al inicio del tratamiento tiene beneficio sobre el paciente.

Los objetivos específicos incluyen: describir metodología, procedimientos, documentación y material necesario para la implementación de las determinaciones en la práctica diaria; analizar frecuencias alélicas de los polimorfismos del DPYD de interés establecido en guías clínicas; realizar un estudio observacional de rs895819 en MIR27A y DPYD*6, analizar frecuencias y valorar la asociación del polimorfismo con toxicidad, para determinar su relevancia clínica y poder estandarizar una recomendación de ajuste de dosis según los resultados obtenidos; medir la frecuencia de intervención farmacogenética y el grado de aceptación por parte del oncólogo; describir la prevalencia de toxicidad, según el grado de efecto adverso y evaluar la satisfacción del servicio de oncología con los informes farmacogenéticos recibidos y la implantación del programa.

Métodos

Diseño

Estudio ambispectivo, cuasi-experimental, unicéntrico, que se lleva a cabo mediante la implantación de un protocolo coordinado entre los Servicios de Farmacia, Oncología Médica, Laboratorio propio y Laboratorio externo. A través de este protocolo se implantará la determinación de las variantes genéticas, se estandarizará y se implantará el consejo farmacogenético y posteriormente se evaluará su impacto clínico.

Variantes genéticas a determinar

Se incorporará a la práctica clínica diaria del hospital, la determinación de los cuatro polimorfismos contemplados en guías clínicas: DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T, HapB3 y el consejo farmacogenético derivado de esta determinación.

Además, se decide investigar dos variantes genéticas: MIR27A (rs895819) y DPYD*6. Los resultados de estas dos no intervendrán en el consejo farmacogenético hasta determinar su asociación con toxicidad, precisamente mediante el estudio observacional que se propone.

Ámbito de aplicación

Pacientes con previsión de iniciar tratamiento con fluoropirimidinas o que lo iniciaron a partir del 1 de enero de 2019.

VARIABLES

La variable principal es la toxicidad grado ≥ 3 y/o mortalidad. Entre las variables secundarias se incluyen sociodemográficas, diagnóstico, estado funcional, esquema de tratamiento, paciente *naïve*, polimorfismo (solo en grupo intervención [GI]), genotipo (GI), necesidad de ajuste de dosis y en caso afirmativo porcentaje (%) (GI), individualización de dosis y en caso afirmativo % (GI), % aceptación de la recomendación (GI), toxicidad, tipo de toxicidad, ciclo en el que aparece toxicidad, grado de toxicidad, reducción de dosis, suspensión del fármaco, ingreso, *exitus*, valoración mediante una encuesta sin validar de la satisfacción del Servicio de Oncología con la información farmacogenética recibida y la implantación del programa.

Criterios de inclusión y exclusión

Se incluirán todos los pacientes adultos con cualquier tipo de tumor, con previsión de iniciar tratamiento quimioterápico con fluoropirimidinas, o ya iniciado en el caso del grupo control (GC), y sin haber recibido ninguna línea previa con fluoropirimidinas, que acepten participar.

Se excluirán aquellos pacientes que no tengan disponibles las variables del estudio necesarias para la recogida de datos y posterior comparación de los mismos; pacientes que decidan no participar y pacientes con capacidad de comprensión limitada para la firma del consentimiento informado.

Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral partimos de que el 30% de los pacientes en tratamiento con fluoropirimidinas presentan toxicidad grado ≥ 3 ^{4,6,8}.

Con esta premisa, y estimando que tras la implantación de la farmacogenética la toxicidad grado ≥ 3 se redujera 10 puntos porcentuales, es decir, a un 20%, el tamaño muestral calculado es de 324 pacientes.

Grupos de estudio

Los pacientes se repartirán en dos grupos con características epidemiológicas similares, 162 GI y 162 GC.

El GI estará compuesto por pacientes candidatos a iniciar tratamiento con fluoropirimidinas (agente único o en combinación) y sobre los cuales se implantará el protocolo farmacogenético. Se reclutarán secuencialmente hasta completar el tamaño muestral. La intervención realizada será el análisis genético de una muestra sanguínea para conocer la existencia o no de las mutaciones y la emisión de un informe farmacogenético con los resultados y recomendaciones de dosificación.

El GC se obtendrá retrospectivamente, mediante la revisión de las historias clínicas de pacientes que recibieron al menos un ciclo de fluoropirimidinas en un periodo anterior a la disponibilidad del protocolo farmacogenético. Se incluirán secuencialmente todos los pacientes que iniciaron fluoropirimidinas desde el 1 de enero de 2019.

Determinaciones genéticas

Las determinaciones genéticas se realizarán antes del inicio de la quimioterapia, para individualizar el tratamiento según el resultado.

Las extracciones sanguíneas se realizarán entre semana y las muestras se conservarán en el laboratorio del hospital hasta la determinación, que se realizará en un laboratorio externo, un día a la semana.

La descripción del proceso se detalla en la figura 1.

El reclutamiento de los pacientes se realizará siguiendo el orden de la consulta de oncología. El oncólogo, una vez decidido el tratamiento con fluoropirimidinas, solicitará la determinación del DPYD, seleccionando la prueba "Determinación DPYD" en el sistema informático corporativo.

Dado que habitualmente los pacientes precisan de una analítica ordinaria antes de iniciar la quimioterapia, se aprovechará dicha extracción para la determinación, evitando realizar una extracción adicional al paciente.

Siguiendo el mismo circuito que la analítica ordinaria, se recibirá la muestra en el laboratorio del hospital, donde se conservará el tubo para la determinación.

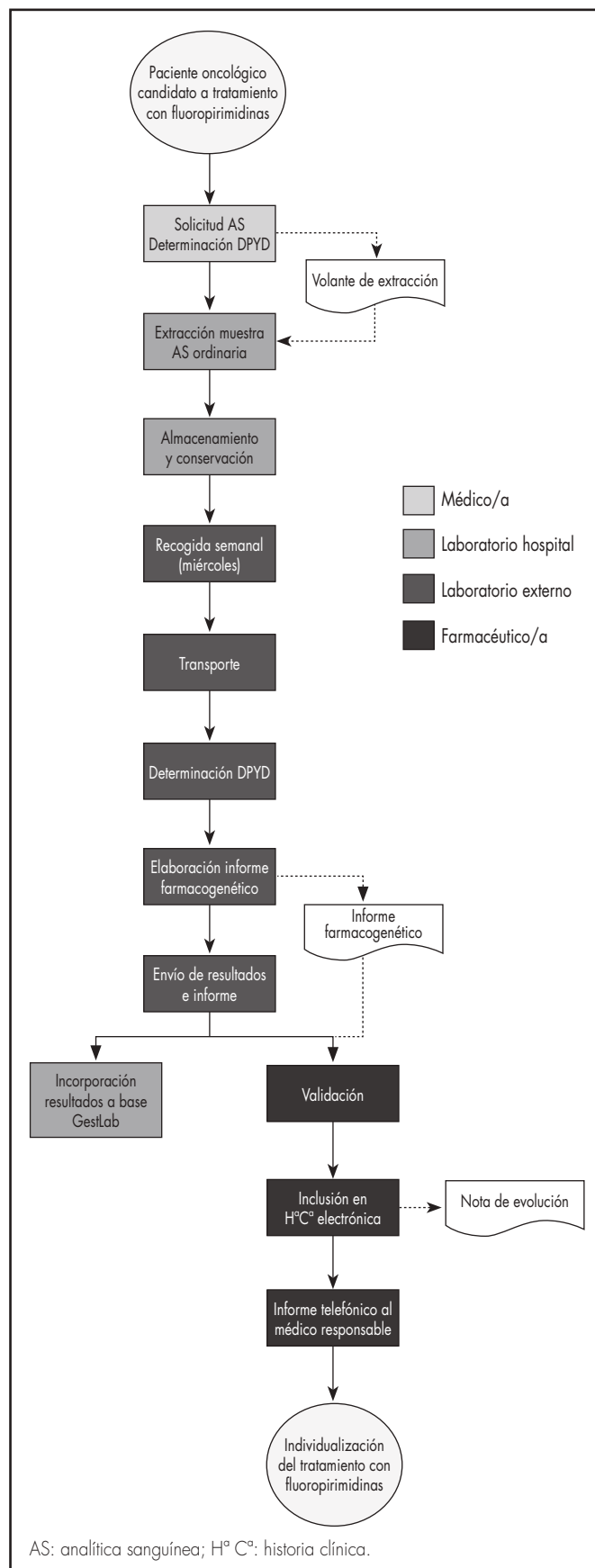
Un día a la semana, previamente acordado con los servicios implicados, se recogerán las muestras acumuladas durante la semana y se trasladarán al laboratorio externo.

El análisis de las muestras comenzará la misma tarde y los resultados estarán disponibles a la mañana siguiente, transcurriendo menos de 24 horas desde la recogida de las muestras hasta la disponibilidad de los resultados. Por tanto, la realización de estas pruebas no demorará en exceso el inicio de la quimioterapia.

Una vez obtenidos los resultados, el laboratorio externo los enviará a la investigadora principal (IP) del proyecto y a los Servicios de Farmacia y Laboratorio. El envío de los resultados se realizará mediante un informe farmacogenético estandarizado, previamente definido y elaborado por la IP y el responsable del laboratorio externo. En él se describirán los resultados, su interpretación, los comentarios y las recomendaciones de ajuste de dosis.

El Servicio de Farmacia/IP validará el informe y lo incorporará a la historia clínica informatizada mediante una nota de evolución de consultas

Figura 1. Diagrama del proceso de determinación DPYD.



externas de oncología. Además, informará telefónicamente al oncólogo responsable.

Técnica de la determinación

Primero se realizará la extracción y purificación de ADN genómico a partir de sangre total en EDTA obtenida por venopunción y determinación de concentración y pureza espectrofotométricamente, después se realizará el genotipado de las seis variantes por PCR en tiempo real con sondas TaqMan Drug Metabolism Enzymes validadas en 180 individuos de cuatro etnias diferentes que proporcionan una señal robusta y reproducible en termociclador Step One (Applied Biosystems) programa: Hold 95 °C -10' y 40 ciclos 95°-15" y 60°-90" en 10 µl de volumen de reacción y finalmente se realizará el análisis de resultados con *software* StepOne v2.3.

Recogida de datos

La recogida de datos se realizará completando una hoja de recogida previamente establecida que contiene categorizadas las toxicidades esperables además de un apartado para otras toxicidades. En ambos grupos se recogerán las mismas variables previamente descritas. De este modo, se estandarizará la recogida de datos para minimizar sesgos y maximizar la calidad y fiabilidad de los registros.

En ambos grupos, la toxicidad siempre la evaluará y clasificará el oncólogo siguiendo criterios CTCAE v5.0. Se monitorizará la toxicidad desde el primer ciclo de tratamiento hasta el sexto.

Para anonimizar los datos de los pacientes, una vez incluidos en el estudio, se les asignará un número interno de identificación.

Consideraciones éticas

Tanto el proyecto como la hoja de información al paciente y el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité Ético del centro participante, código: 20/006.

En el grupo control, dado que se tratará de un estudio retrospectivo y se limitará a extraer de la historia clínica los datos de toxicidad y tratamiento (datos disociados y anonimizados), el Comité Ético del centro concedió la exención de la obligación de tener el consentimiento informado de estos pacientes, por la dificultad de cumplimentarlo de acuerdo con "Las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos CIOMS/OMS".

Análisis estadístico

Se realizará un análisis descriptivo de las variables mediante cálculo de frecuencias para las cualitativas, y valores mínimo, máximo, medio y desviación estándar para las cuantitativas.

Se analizarán los factores asociados a la presencia de toxicidad mediante tablas de contingencia, aplicando el test chi-cuadrado para las variables cualitativas, y comparación de valores medios para las cuantitativas, aplicando el test T de *student*.

Para estimar las magnitudes de las asociaciones con presencia de toxicidad, se ajustarán modelos logísticos multivariantes. Se estimarán las *odds ratios*, junto con sus intervalos de confianza al 95%. Se realizará un procedimiento de selección de variables *stepwise* basado en el *Akaike Information Criterion*. Se mostrarán indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos. Los análisis se realizarán mediante el programa SPSS v.26 y el programa R v.3.6.1.

Discusión

Se espera comparar las frecuencias alélicas de pacientes heterocigotos portadores de una variante "clásica" del DPYD de función disminuida en nuestro ámbito con las descritas en la bibliografía (3-7%)^{4,13,14}. También se compararán dichas frecuencias en el caso del MIR27A para el que, según el estudio de Meulendijks *et al.*⁷, la frecuencia alélica para rs895819 es del 33,1%. El DPYD*6 se comparará con los rangos que aparecen en los estudios recientemente publicados de lachetta *et al.* y Del Re *et al.*^{10,14}. Esto permitirá caracterizar a la población estudiada.

Una de las principales diferencias de este proyecto con respecto al resto de los estudios publicados es su diseño ambispectivo. La gran mayoría de

los estudios son retrospectivos y realizan las determinaciones a pacientes que ya han presentado toxicidad. Los estudios prospectivos son limitados y, normalmente, determinan variantes y observan toxicidades para asociar el polimorfismo con toxicidad, sin realizar ajuste de dosis. En el estudio actual, las determinaciones y el consejo farmacogenético de ajuste de dosis se realizan de forma prospectiva, aprovechando los recursos y el beneficio clínico de la realización del genotipado preventivo.

Otra diferencia importante es que numerosos estudios evidencian la necesidad de realizar estas determinaciones, pero no evalúan la disminución de la toxicidad tras la implantación de estas determinaciones y el consejo farmacogenético. Siguiendo la línea del estudio publicado de Henricks *et al.*², en el presente estudio se pretende evaluar si estas determinaciones y la individualización del tratamiento tienen una influencia positiva en la toxicidad asociada a fluoropirimidinas, y en el caso de que así sea, la magnitud de la reducción de la toxicidad.

En el caso de DPYD*6 y MIR27A, siguiendo la línea de los estudios de lachetta *et al.* y Del Re *et al.*^{10,14} para DPYD*6 y Meulendijks *et al.*⁷ para MIR27A, se realizará un estudio de asociación del polimorfismo con toxicidad para aportar más evidencia, validar los estudios recientes y así, en un futuro cercano, llegar a un consenso sobre su determinación y ajuste de dosis correspondiente si se considera relevante.

Estas determinaciones no están plenamente incorporadas en la rutina de los hospitales, pero es cierto que cada vez son más los que deciden implantarlas.

Limitaciones

Una limitación del estudio es el diseño ambispectivo. Por razones éticas, los pacientes del GC se recogen retrospectivamente, ya que, siguiendo las recomendaciones de las autoridades sanitarias, las guías clínicas y la amplia evidencia publicada, es necesario realizar la determinación de estas variantes antes del inicio del tratamiento y, por consiguiente, no parece correcto un GC prospectivo.

Mediante este protocolo multidisciplinar se implementa la determinación preventiva de las variantes de riesgo conocido del DPYD, la individualización del tratamiento y se evaluará la reducción de la toxicidad en la práctica clínica real. Es una herramienta útil para realizar una medicina personalizada, aumentar la seguridad del paciente y el beneficio/riesgo de estos tratamientos.

En paralelo, se espera aportar más evidencia para incluir en la práctica clínica la determinación de dos nuevas variantes junto con las ya conocidas.

Financiación

Una parte del Proyecto es financiada por Laboratorios Roche, código convenio: SP200528001, correspondiente a la parte de aceptación de un programa de farmacogenética basado en la determinación de DPYD. No forman parte en la realización del proyecto.

Agradecimientos

A todos los profesionales del Hospital de San Juan de Alicante que colaboran en el desarrollo de este proyecto. Al Laboratorio Genético Ancor por su gran capacidad de adaptación a la dinámica y logística del hospital.

Presentación en Congresos

Este protocolo ha sido presentado en:

- 65 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Barcelona (virtual); 20-22 de octubre de 2020. Presentado como comunicación oral.
- Jornadas de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria. Valencia; 18-19 de septiembre de 2020.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este proyecto puede ser de interés en varios hospitales, por lo que se considera el momento idóneo para publicar el protocolo sin esperar

a obtener resultados, puesto que podría demorar la publicación y no ser de utilidad para otros profesionales sanitarios en el proceso de implantación.

Bibliografía

1. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al.* Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2018;103(2):210-6.
2. Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al.* DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1459-67.
3. Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veeger NJ, Buunk AM, *et al.* Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet.* 2020;28(4):508-17.
4. Pellicer M, García-González X, García MI, Blanco C, García-Alfonso P, Robles L, *et al.* Use of exome sequencing to determine the full profile of genetic variants in the fluoropyrimidine pathway in colorectal cancer patients affected by severe toxicity. *Pharmacogenomics.* 2017;18(13):1215-23.
5. Loganayagam A, Arenas Hernández M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, *et al.* Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2505-15.
6. Jones CM, Adams R, Downing A, Glynne-Jones R, Harrison M, Hawkins M, *et al.* Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol.* 2018;101(5):1202-11.
7. Meulendijks D, Henricks LM, Amstutz U, Froehlich TK, Largiadè CR, Beijnen JH, *et al.* Rs895819 in MIR27A improves the predictive value of DPYD variants to identify patients at risk of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: MIR27A variants and fluoropyrimidine-associated toxicity. *Int J Cancer.* 2016;138(11):2752-61.
8. Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol.* 2017;28(12):2915-22.
9. López-Fernández LA. Validación de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes de cáncer colorrectal. *Farm Hosp.* 2014;4(4):283-90.
10. Del Re M, Cinieri S, Michelucci A, Salvadori S, Loupakis F, Schirripa M, *et al.* DPYD*6 plays an important role in fluoropyrimidine toxicity in addition to DPYD*2A and c.2846A>T: a comprehensive analysis in 1254 patients. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(6):556-63.
11. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al.* Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7.
12. Rada M, Schwabe W, Häusler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Behnke D, *et al.* Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2001;7(9):2832-9.
13. Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiadè CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics.* 2009;10(6):931-44.
14. Iachetta F, Bonelli C, Romagnani A, Zamponi R, Tofani L, Farnetti E, *et al.* The clinical relevance of multiple DPYD polymorphisms on patients candidate for fluoropyrimidine based-chemotherapy. An Italian case-control study. *Br J Cancer.* 2019;120(8):834-9.
15. Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [consultado 13/12/2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>
16. Amstutz U, Offer SM, Sistonen J, Joerger M, Diasio RB, Largiadè CR. Polymorphisms in MIR27A Associated with Early-Onset Toxicity in Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2015;21(9):2038-44.



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

DPYD variant testing in candidates for fluoropyrimidine treatment: A study protocol

Determinación de variantes de riesgo del DPYD en pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas: protocolo de estudio

Ana Hernández-Guío¹, M.ª Ángeles Bernabéu-Martínez¹,
Andrés Corno-Caparrós², M.ª Teresa Aznar-Saliente¹, Manuel Bonete-Sánchez¹,
Miguel Ángel Calleja-Hernández³

¹Department of Pharmacy, San Juan de Alicante University Hospital, Alicante, Spain. ²Department of Pharmacology, Miguel Hernández University, Elche, Spain.

³Department of Pharmacy, Virgen Macarena University Hospital, Sevilla, Spain.

Author of correspondence

Ana Hernández Guío
Ctra. N-332, s/n
03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante).
Spain.

Email:
ana.hernandez.ahg@gmail.com

Received 24 November 2020;
Accepted 2 January 2021.

DOI: 10.7399/fh.11607

How to cite this paper

Hernández-Guío A, Bernabéu-Martínez MA, Corno-Caparrós A, Aznar-Saliente MT, Bonete-Sánchez M, Calleja-Hernández MA.
DPYD variant testing in candidates for fluoropyrimidine treatment: A study protocol. Farm Hosp. 2021;45(3):155-9.

Abstract

Objective: The main purpose of this study is to evaluate the potential clinical impact of pharmacogenetic testing on the reduction of the toxicity in patients treated with fluoropyrimidines. This will be achieved by comparing the frequency of adverse events and the incidence of toxicity of two groups of patients that will differ from each other only in that one will receive pharmacogenetic counseling. The hypothesis is that availability of a pharmacogenetic report prior to treatment initiation has a positive effect. One of the main secondary goals is to analyze allele frequencies and the association of polymorphisms rs895819 (miR27A) and rs1801160 (DPYD*6) with toxicity by conducting an observational study to determine their clinical relevance and standardize a dose adjustment recommendation.

Method: The study has a single-center ambispective, quasi-experimental design and is based on a multidisciplinary protocol involving implementation and standardization of DPYD*2A; DPYD*13; c.2846A>T; and HapB3 measurements. Following these measurements, pharmacogenetic counseling will be carried out and its clinical impact will be evaluated. The primary endpoint of the study is severe toxicity and/or mortality. The toxicity observed in two groups with similar epidemiological characteristics will be

Resumen

Objetivo: El objetivo principal es evaluar el impacto clínico de la implementación de la farmacogenética en la reducción de toxicidad en pacientes tratados con fluoropirimidinas, comparando frecuencia y grado de toxicidad con una población de las mismas características, pero sin orientación farmacogenética, y demostrando que la disponibilidad de un informe farmacogenético previo al inicio del tratamiento tiene influencia positiva. Uno de los principales objetivos secundarios es analizar la frecuencia y la asociación del polimorfismo con toxicidad de rs895819 en MIR27A y DPYD*6, mediante un estudio observacional, para determinar su relevancia clínica y poder estandarizar una recomendación de ajuste de dosis.

Método: Estudio con diseño ambispectivo, cuasi-experimental, unicéntrico, llevado a cabo mediante un protocolo de actuación multidisciplinar, a través del cual se implantará la determinación de DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T, HapB3, se estandarizará y se realizará el consejo farmacogenético y posteriormente se evaluará su impacto clínico. La variable principal es la toxicidad severa y/o mortalidad. Se compararán dos grupos con características epidemiológicas similares, grupo intervención

KEYWORDS

Clinical protocols; Precision medicine; Fluoropyrimidines;
Pharmacogenetics; Toxicity; Genetic polymorphism; DPYD;
Dihydropyrimidine dehydrogenase.

PALABRAS CLAVE

Protocolos clínicos; Medicina de precisión; Fluoropirimidinas;
Farmacogenética; Toxicidad; Polimorfismos genéticos; DPYD;
Dihidropirimidina deshidrogenasa.



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.

compared: the intervention group (candidates for treatment with fluoropyrimidines who will be subjected to the protocol) and the control group (retrospective cohort). Additionally, rs895819 (MIR27A) and rs1801160 (DPYD*6) will be determined. Testing for these variants is not part of the hospital's daily practice, nor are they included in clinical guidelines. However, according to recently published studies, the activity of dihydropyrimidine dehydrogenase might be affected by these variants, as they may be associated with toxicity. The results of the measurements of these two variants will not be incorporated to pharmacogenetics counseling until their association with toxicity is determined by means of the observational study to be conducted. The project, as well as the patient information sheet and the informed consent form, were approved by the Ethics Committee of the participating center (code 20/006).

Introduction

Background

Approximately 30% of patients on fluoropyrimidine treatment develop severe [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 grade \geq 3] and occasionally fatal toxicities^{3,9}.

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) is a rate-limiting enzyme in the catabolism of fluoropyrimidines. It has been reported that at least 80% of the administered 5-fluorouracil is metabolized by DPD^{1-5,8,10,11}. Impaired DPD function results in accumulation of the active metabolite, causing severe toxicity and even death^{1,3,10,12-14}.

DPYD is the gene that codes for DPD. Numerous variants have been studied but, according to the clinical guidelines, only four of them are capable of reducing the enzyme's activity in a clinically significant way and can therefore be implemented in clinical practice: c.190511G>A (DPYD * 2A), c.1679T>G (DPYD * 13), c.2846A>T, and c.1129-5923C>G (HapB3)^{1-3,5,7}. Recommendations of clinical guidelines and regulatory agencies are all based on those four variants¹⁵.

A certain variability nevertheless exists between DPYD genotype and DPD phenotype. It is therefore necessary to identify new toxicity-related variants, as such variability could be explained by other, less well-studied polymorphisms such as DPYD*6^{7,10,14,16} or by the regulation of DPD at posttranscriptional level. The A>G rs895819 (miR-27A) polymorphism has been associated with a reduction in DPD activity^{7,16}.

Rationale

Before the start of treatment, it is necessary to determine whether the patient has one of the four variants of the DPYD gene and titrate the dose of the drug accordingly as this may reduce the toxicity risk which, as mentioned above, could be fatal¹¹.

These determinations are a useful approach only if it can be shown that performance of a pharmacogenetic analysis prior to the initiation of treatment may have a positive impact. The clinical impact of genetic tests should be evaluated against that background.

Moreover, a certain percentage of the toxicity observed cannot be explained by those four variants^{10,14}. For that reason, in the present study we also decided to determine the presence of the DPYD*6 and rs895819 (miR-27A) polymorphisms. Although such determinations are not part of our hospital's routine practice, nor are they recommended by any clinical guidelines, it has been shown by recently published studies that they may affect the activity of DPD and be associated with toxicity. Their inclusion could improve the predictive value of the above-mentioned tests.

Hypothesis and purpose of the study

Use of pre-treatment pharmacogenetic studies based on a consensual multidisciplinary protocol may reduce toxicity in patients treated with fluoropyrimidines.

The overarching goal of this study is to evaluate the impact of pharmacogenetic studies on the reduction of toxicity in patients treated with fluoropyrimidines, comparing the incidence and severity of adverse events with those observed in a similar population that will receive the same treatment but will not be subjected to pharmacogenetic studies. We will also seek

(pacientes candidatos a tratamiento con fluoropirimidinas y sobre los que se implantará el protocolo) y grupo control (cohorte retrospectiva). Por otra parte, se determinará rs895819 en MIR27A y DPYD*6, estas variantes no forman parte de la práctica diaria del hospital ni están contempladas en guías clínicas, pero según estudios publicados recientemente, pueden afectar a la actividad de la enzima y estar asociados con toxicidad. Los resultados de estas dos variantes no intervendrán en el consejo farmacogenético hasta determinar su asociación con la toxicidad, precisamente mediante el estudio observacional que se llevará a cabo. Tanto el proyecto como la hoja de información al paciente y el consentimiento informado han sido aprobados por el Comité Ético del centro participante, código: 20/006.

to demonstrate that a pre-treatment pharmacogenetic report is beneficial to these patients.

The specific goals of the study will include a description of the methodology, procedures, documentation and materials required to implement pharmacogenetic tests in routine clinical practice; analyze the allele frequency of the DPYD polymorphisms of interest established in the clinical guidelines; conduct an observational analysis of polymorphisms rs895819 (miR-27A) and rs1801160 (DPYD*6); evaluate polymorphic frequencies and polymorphism-toxicity associations to determine their clinical relevance and establish a standard dose adjustment recommendation based on the results obtained; measure the frequency of pharmacogenetic interventions and their degree of acceptance by oncologists; describe the prevalence of toxicity, classifying adverse events by severity; and evaluate the degree of satisfaction of the oncology department with the pharmacogenetic reports received and with the overall implementation of the program.

Methods

Design

This will be a single-center ambispective quasi-experimental study intended to demonstrate the benefits of implementing a pharmacogenetic testing protocol coordinated by the pharmacy, medical oncology, and laboratory services of our hospital, supported by an external laboratory. The protocol involves the determination of genetic variants, the standardization and implementation of a genetic counseling program, and the evaluation of the clinical impact of the measures adopted.

Genetic variants to be determined under the protocol

Both testing for the four polymorphisms contemplated in the clinical guidelines (DPYD*2A, DPYD*13, c.2846A>T, and HapB3) and the genetic counseling based on the results of those tests will be incorporated to the hospital's routine practice.

A subsequent observational study will be conducted to analyze the clinical relevance of testing for two additional genetic variants [rs895819 (miR-27A) and rs1801160 (DPYD*6)]. The results of these tests will not be included in the genetic counseling protocol until the above-mentioned study determines the association of those two variants with toxicity.

Scope

Patients about to start treatment with fluoropyrimidines, or who started the treatment from 1 January 2019.

Variables

The main variable will be CTCAE grade \geq 3 toxicity and/or mortality. Secondary variables will include patient-related sociodemographic aspects; diagnosis; functional status; treatment regimen; patient naivety; polymorphism [only for the treatment group (TG)]; genotype (TG); need for dose to be adjusted and, if so, titration percentage (TG); need to tailor the dose and, if so, percentage (TG); acceptance of recommendation (TG); toxicity, type of toxicity, cycle at which toxicity is detected and severity

of toxicity; dose reduction; discontinuation of the drug; admission; death; assessment of the oncology department's satisfaction with the pharmacogenetic data received; and the implementation of the program (through a non-validated survey).

Inclusion and exclusion criteria

The TG will include adult patients with any type of tumor about to undergo chemotherapy with fluoropyrimidines. The control group will include patients already on chemotherapy but who have not received previous courses of fluoropyrimidines.

Patients excluded from the study will be those for whom there is not enough information available on the study variables to allow proper data collection and subsequent comparisons. Patients unwilling to participate and those incapable of giving their informed consent will also be excluded.

Sample size

To calculate the size of the study sample it will be assumed that 30% of patients treated with fluoropyrimidines present with CTCAE grade ≥ 3 toxicity^{4,6,9}.

Based on this hypothesis, and assuming that, following implementation of pharmacogenetic counseling, CTCAE grade ≥ 3 toxicity would decrease by 10 percentage points, i.e. to 20%, the sample must include a total of 324 subjects.

Study groups

Patients will be distributed into two groups of similar epidemiological characteristics, a TG and a control group (CG). Each group will be assigned 162 subjects.

The TG will comprise patients about to undergo treatment with fluoropyrimidines (single-agent or combination regimen), who will also be subjected to a pharmacogenetic protocol. Patients will be sequentially recruited until the total sample size is achieved. The pharmacogenetic intervention will consist in extraction of a blood sample to find out whether subjects carried the mutation of interest or not and preparation of a pharmacogenetic report with the results and of the test and some dosing recommendations.

The CG will be formed retrospectively, following a review of the medical records of patients who have received at least one cycle of fluoropyrimidines before the pharmacogenetics protocol becomes available. All the patients started on fluoropyrimidines from 1 January 2019 will be sequentially included.

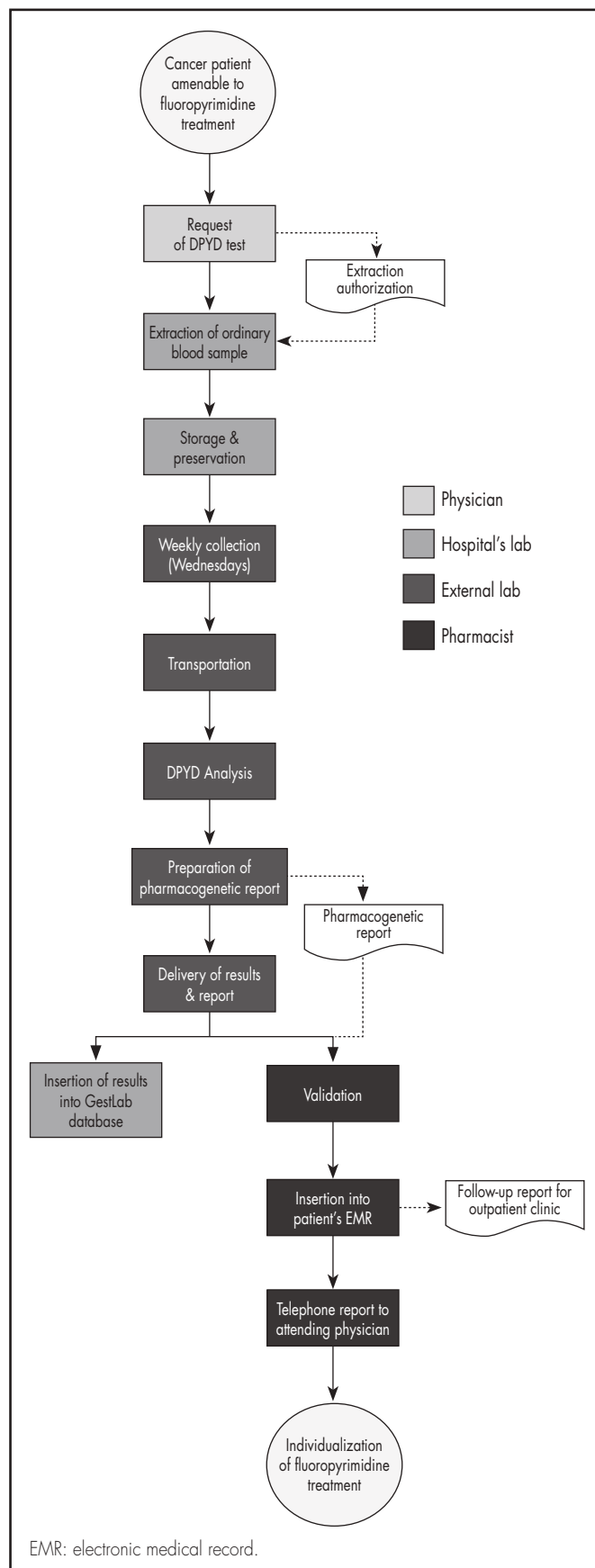
Genetic testing

Genetic tests will be carried out before initiation of chemotherapy so as to be able to individualize the patients' treatment according to the result obtained. Blood samples will be extracted on working days and will remain in the hospital's laboratory until they are analyzed. Once a week they will be sent to the external laboratory in charge of the analysis. The process is described in figure 1.

Patients will be recruited in the order in which they report to their oncology appointment. Once treatment with fluoropyrimidines has been decided, the oncologist will request the DPYD test by selecting the *DPYD testing* option on the hospital computer system. Given that patients often require an ordinary blood test before starting chemotherapy, that same blood extraction will be used for the genetic exam to avoid subjecting patients to unnecessary extractions.

Using the same circuit as for ordinary blood work, the sample will be sent to the hospital's laboratory where the collection tube will be stored. One morning a week, all the samples obtained during that week will be collected and transported to the external laboratory. Analysis of the samples will commence that same afternoon, the results being available the next morning. Once the results are available, the external laboratory will send them to the principal investigator (PI) of the study and to the hospital's pharmacy and laboratory services in the form of a previously defined standardized pharmacogenetic report jointly designed by the PI and the director of the external lab. The report will contain the results themselves, their interpretation as well as any relevant comments and dose titration recommendations. It will be required that less than 24 hours should elapse between collection of the

Figure 1. DPYD's determination process diagram.



samples at the hospital's lab and the delivery of results so that chemotherapy is not unduly delayed.

The hospital's pharmacy service and/or the PI will validate the report and introduce the information it contains into the patient's electronic medical record as a follow-up note under the patients' oncology status. They will also telephone the attending oncologist to provide them with the information directly.

Analytical techniques

The first step will be extraction and purification of genomic DNA from whole blood samples obtained by venipuncture and collected in EDTA-coated tubes. Concentration and purity will be measured by spectrophotometry. Subsequently, the 6 variants will be genotyped by real-time PCR using the TaqMan® Drug Metabolism Enzyme assay, validated in 180 individuals representing four different ethnic groups, providing a robust and reproducible signal. A StepOne thermocycler (Applied Biosystems, CA, USA) will be used with an initial denaturing step at 95° for 10 minutes followed by 40 cycles at 95° for 15 seconds and 60° for 90 seconds in 10 µl reagent volume. Finally, results will be analyzed using the StepOne v2.3 software package.

Data collection

Data will be collected through a previously designed data collection sheet, which will contain a categorization of the most common toxicities and a section for other toxicities than could be identified. All the above stated variables will be studied in both groups as this will help standardize data collection thus minimizing risks and maximizing the quality and reliability of the study.

In both groups, toxicity will always be evaluated and classified by the oncologist on the basis of CTCAE v5.0 criteria. Toxicity will be monitored from the first to the sixth treatment cycle. Once included in the study, each patient will be assigned an identification number to ensure data anonymity.

Ethical considerations

The research project itself as well as the patient information sheet and the informed consent form were approved by the hospital's Ethics Committee (code 20/006).

The hospital's Ethics Committee waived the requirement to obtain informed consent from patients in the CG given that only toxicity and treatment (dissociated and anonymized) data will be obtained from these patients as, in accordance with the International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects (CIOMS/OMS), data from these patients has to be collected retrospectively due to the fact that potentially harmful genetic variants must be identified before treatment is initiated.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the variables will be made using frequencies for qualitative variables and minimum, maximum, and mean values and standard deviation for quantitative ones. Factors associated to the presence of toxicity will be analyzed using contingency tables, applying the chi-squared test for qualitative variables and comparisons of mean values with Student's t test for the quantitative ones.

Multivariate logistic regression models will be used to estimate the strength of associations involving toxicity. Odds ratios will also be estimated, together with their 95% confidence intervals. A stepwise variable selection process will be conducted based on the Akaike Information Criterion. Goodness of fit and predictive indicators will be used. Statistical analyses will be made using the SPSS v.26 and R v.3.6.1 software packages.

Discussion

The study will seek to compare allele frequencies of a group of heterozygous patients carrying a "classic" variant of the DPYD gene, which is often dysfunctional in our patient population, with those reported in the literature (3-7%)^{1-4,12,14}. Frequencies will also be compared for gene miR-27A where, according to Meulendijks *et al.*⁷, allele frequency for the rs895819 polymorphism is 33.1%. DPYD*6 will be compared with the ranges reported in the recently published studies by Lachetta *et al.* and Del Re *et al.*^{10,14}. This will allow characterization of the studied population.

One of the main differences between the present study and those already published in the literature is related to its ambispective design. The vast majority of similar studies are retrospective and pharmacogenomic tests are performed in patients who have already developed some degree of toxicity. Prospective studies in this area are limited and often determine variants and establish polymorphism-toxicity associations without titrating the dose administered. In the present study, pharmacogenetic tests and the ensuing drug adjustment counseling will be carried out prospectively, taking advantage of the resources and clinical benefits offered by preventive genotyping.

Another important difference lies in the fact that, although numerous studies underscore the need to conduct pharmacogenetic tests, they do not evaluate the reduction in toxicity that results from implementing the genetic counseling based on the results of such tests. Following the recommendation by Henricks *et al.*², this study will be aimed at determining whether performance of pharmacogenetic tests and individualization of treatment exert a positive influence on fluoropyrimidine-related toxicity and, if so, establish the degree of toxicity reduction achieved.

In the case of rs895819 (miR-27A) and rs1801160 (DPYD*6), following the work of Lachetta *et al.* and Del Re *et al.*^{10,14} on DPYD*6, and that of Meulendijks *et al.*⁷ on miR-27A, the association between DPYD*6 and toxicity will be analyzed in an observational study to generate further evidence and validate the results obtained by these authors, hoping that in the near future a consensus can be reached about the importance of testing for those polymorphisms and, if appropriate, adjust the dose of the patients' medication accordingly.

Pharmacogenetic testing is not fully implemented in hospitals' routine practice but an increasing number of them are taking steps in that direction.

Limitations

One of the limitations of this study is its ambispective design. For ethical reasons, the data from patients in the GC will be collected retrospectively as, following the recommendations of the health authorities, the clinical guidelines and the vast evidence published, these variants must be identified before treatment is initiated, which precludes performance of prospective data gathering.

This study proposes a multidisciplinary protocol to be implemented for preventively determining DPYD variants known to be associated with a toxicity risk, tailor the treatment to each patient's genetic profile, and determine the reductions in toxicity achieved in real-life clinical practice. The protocol is meant as a useful tool in the context of personalized medicine to increase patient safety and the risk/benefit ratio of the treatment provided.

We hope to be able to contribute further evidence of the polymorphism-toxicity association by an observational study of two additional variants of the DPYD gene.

Funding

This project is being funded in part by Roche Pharmaceuticals (agreement code: SP200528001), as part of a pharmacogenetics program based on DPYD measurements. Roche has played no part in the preparation of this manuscript.

Acknowledgements

The authors would like to thank the staff of the San Juan de Alicante Hospital for their collaboration in the development of this project. Our gratitude also goes to Ancor Genetics Laboratory for having so seamlessly adapted to the dynamics and logistics systems of our hospital.

Presentation at congresses

- This project was submitted at:
- SEFH's 65th National Congress. Venue Barcelona (virtual); 20-22 October 2020. Submitted as an oral paper.
 - Symposium of the Valencian Society of Hospital Pharmacists Venue; Valencia; 18-19 September 2020.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Encouraged by the interest that this research project is attracting in many hospitals, we consider that this is the ideal time to share the protocol used with scientific community even if its results of the study are not

yet available. Waiting for the results would delay publication of the protocol and deprive many healthcare providers from a model on which to base implementation of their own pharmacogenetic testing programs. This project was submitted as an oral paper at the 65th National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Bibliography

- Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(2):210-6.
- Henricks LM, Lunenburg CATC, de Man FM, Meulendijks D, Frederix GWJ, Kienhuis E, *et al*. DPYD genotype-guided dose individualisation of fluoropyrimidine therapy in patients with cancer: a prospective safety analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(11):1459-67.
- Lunenburg CATC, van der Wouden CH, Nijenhuis M, Crommentuijn-van Rhenen MH, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, *et al*. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of DPYD and fluoropyrimidines. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):508-17.
- Pellicer M, García-González X, García MI, Blanco C, García-Alfonso P, Robles L, *et al*. Use of exome sequencing to determine the full profile of genetic variants in the fluoropyrimidine pathway in colorectal cancer patients affected by severe toxicity. *Pharmacogenomics*. 2017;18(13):1215-23.
- Loganayagam A, Arenas Hernández M, Corrigan A, Fairbanks L, Lewis CM, Harper P, *et al*. Pharmacogenetic variants in the DPYD, TYMS, CDA and MTHFR genes are clinically significant predictors of fluoropyrimidine toxicity. *Br J Cancer*. 2013;108(12):2505-15.
- Jones CM, Adams R, Downing A, Glynn-Jones R, Harrison M, Hawkins M, *et al*. Toxicity, Tolerability, and Compliance of Concurrent Capecitabine or 5-Fluorouracil in Radical Management of Anal Cancer With Single-dose Mitomycin-C and Intensity Modulated Radiation Therapy: Evaluation of a National Cohort. *Int J Radiat Oncol*. 2018;101(5):1202-11.
- Meulendijks D, Henricks LM, Amstutz U, Froehlich TK, Largiadèr CR, Beijnen JH, *et al*. Rs895819 in MIR27A improves the predictive value of DPYD variants to identify patients at risk of severe fluoropyrimidine-associated toxicity: MIR27A variants and fluoropyrimidine-associated toxicity. *Int J Cancer*. 2016;138(11):2752-61.
- Henricks LM, Opdam FL, Beijnen JH, Cats A, Schellens JHM. DPYD genotype-guided dose individualization to improve patient safety of fluoropyrimidine therapy: call for a drug label update. *Ann Oncol*. 2017;28(12):2915-22.
- López-Fernández LA. Validación de polimorfismos genéticos asociados a toxicidad al tratamiento quimioterápico en pacientes de cancer colorrectal. *Farm Hosp*. 2014;4(4):283-90.
- Del Re M, Cinieri S, Michelucci A, Salvadori S, Loupakis F, Schirripa M, *et al*. DPYD*6 plays an important role in fluoropyrimidine toxicity in addition to DPYD*2A and c.2846A>T: a comprehensive analysis in 1254 patients. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(6):556-63.
- Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al*. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.
- Raida M, Schwabe W, Häusler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Behnke D, *et al*. Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5'-splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2001;7(9):2832-9.
- Amstutz U, Farese S, Aebi S, Largiadèr CR. Dihydropyrimidine dehydrogenase gene variation and severe 5-fluorouracil toxicity: a haplotype assessment. *Pharmacogenomics*. 2009;10(6):931-44.
- Iachetta F, Bonelli C, Romagnani A, Zamponi R, Tofani L, Farnetti E, *et al*. The clinical relevance of multiple DPYD polymorphisms on patients candidate for fluoropyrimidine based-chemotherapy. An Italian case-control study. *Br J Cancer*. 2019;120(8):834-9.
- Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2020 [accessed 13/12/2020]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/seguridad-1/2020-seguridad-1/fluorouracilo-capecitabina-tegafur-y-flucitosina-en-pacientes-con-deficit-de-dihidropirimidina-deshidrogenasa/>
- Amstutz U, Offer SM, Sistonen J, Joerger M, Diasio RB, Largiadèr CR. Polymorphisms in MIR27A Associated with Early-Onset Toxicity in Fluoropyrimidine-Based Chemotherapy. *Clin Cancer Res*. 2015;21(9):2038-44.