



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 219** **Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple**
María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle
- 221** **Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro**
Javier González-Bueno, Joan Espauella-Panicot
- 223** **El primer mandamiento: no hacer suposiciones**
Joan Escarabill

Originales

- 225** **Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal**
Óscar Pascual-Marmaneu, María D. Belles-Medall, Raúl Ferrando-Piqueres, Pedro Almelo-Notari, María Mendoza-Aguilera, Tamara Álvarez-Martín
- 234** **Prevalencia y tipos de interacciones farmacológicas en pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de México**
Edmundo Vázquez-Cornejo, Sandra Ivette Román-García, Olga Morales-Ríos
- 240** **Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española**
Ignacio Marín-Jiménez, José Manuel Carrascosa, Marcelo Alejandro Guigini, Emilio Monte-Boquet
- 247** **Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH: Proyecto PRICMO**
Ramón Morillo-Verdugo, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés, María Fernández-Pacheco García-Valdecasas, Sergio Fernández-Espinola, Javier Sánchez-Rubio Ferrández, Andrés Navarro-Ruiz; en representación del grupo de trabajo del Proyecto PRICMO (Anexo I)
- 253** **Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2**
Ana Murgadella-Sancho, Berta Gracia-García, José Loureiro-Amigo, Ana Coloma-Conde, Laura Losa-López, Ana Puebla-Villaescusa

Original breve

- 258** **Estudio comparativo de las visitas a urgencias por intoxicaciones por opiáceos en dos periodos**
August Supervía, Raquel Fortea, Carmen Petrus, Patricia Gallardo, Carlos Clemente, Mónica Marín-Casino

Artículos especiales

- 262** **Cooperación farmacéutica en el establecimiento de un laboratorio de producción de medicamentos en un campamento de refugiados**
María Elena del Cacho-del Cacho, Mohamed Lamin-Abdi, Muly Masoud-Mohamed, Victoria Luanco-Berdiel, Montse Cofan-Pujol, Salama Azman-Hosein, Genis Castells-Lao, Carlos Codina-Jané; en representación del Equipo de trabajo del Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la (Anexo I)
- 268** **Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. Proyecto Pharmaconectados**
Ramón Morillo-Verdugo, Ana Álvarez-Díaz, María Queralt Gorgas-Torner, José Luis Poveda-Andrés, Fernando Mugarza-Borque, Jesús Díaz-Olmo
- 277** **Sevoflurano tópico: una experiencia galena**
F. Dámaso Fernández-Ginés, Manuel Gerónimo-Pardo, Manuel Cortiñas-Sáenz

Protocolo

- 282** **Análisis de riesgos mediante modelos *big data* del uso de medicamentos peligrosos en Unidades de Hospitalización a Domicilio: protocolo de estudio**
Mari A. Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Luis M. Álvarez-Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero



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

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de opinión. Incluye comentarios sobre artículos originales publicados en el mismo número de la revista, sobre temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general o sobre temas que recientemente hayan sido objeto de controversia o cambios significativos. Se harán por encargo del comité editorial o previa solicitud de los autores o autoras interesados y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con la dirección de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo de la farmacoterapia o el desarrollo profesional de la farmacia hospitalaria. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a la comunidad científica una visión general del con-

tenido 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 metanálisis, 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.

Para su redacción se recomienda utilizar la guía CARE (CAse REport) guidelines <https://www.care-statement.org/> y el checklist CARE (CAse REport) <https://www.care-statement.org/checklist>

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/prospero/), 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	8
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: <http://dare.uvu.vu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Para la redacción de manuscritos sobre ensayos clínicos, indicar que se han seguido todas las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponibles en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir estas guías:

- Guía STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observacionales (transversales, casos y controles, y cohortes), disponible en: <http://www.strobe-statement.org/>

- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <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.agreestrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv33n2/O213-9111-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/>
- CARE (*CAsE REport*) *guidelines*. Guía para redactar casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *checklist*. Listado para revisión de la redacción de casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>
- Recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* sobre casos clínicos, disponible en <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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/ih/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

- **Primer documento**, que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- **Segundo documento** con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- **Figuras.**
- **Se admite el envío de material suplementario.**

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 **artículos originales de proyectos de investigación multicéntricos o ensayos clínicos**, se podrá considerar un mayor número de autores del establecido en las Normas de publicación si la solicitud es razonablemente justificada y se cumplen los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud a la Dirección de la revista argumentando el incremento en el número de autores establecido. El Comité Editorial tomará de forma colegiada una decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

Se recomienda a los autores y autoras que revisen cuidadosamente el listado y el orden de la autoría antes de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de sus nombres debe hacerse antes de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación de la dirección de la revista. Para

solicitar este cambio, el autor o autora de correspondencia enviará a la atención del Editor o Editora: a) el motivo que justifica la petición de modificación de la autoría; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores y autoras manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor o autora, debe incluirse también la confirmación de la persona afectada.

El comité editorial tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de la autoría en un manuscrito ya aceptado solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el comité editorial evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión *online*, cualquier petición de cambio aprobada por el comité editorial daría lugar a una fe de erratas.

La solicitud de los autores para designar igual contribución o compartir posiciones de autoría, por ejemplo, dos primeros autores, puede ser considerada si es razonablemente justificada dentro de los criterios de autoría establecidos por el ICMJE. Los autores deberán enviar una solicitud escrita a la atención del Editor/a, quien tomará decisión al respecto, comunicándose por escrito a los autores.

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 que un gran número de autores 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 cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de que se cumplen los requisitos para la autoría:

http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc

Financiación: Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «sin financiación».

Agradecimientos: Se expresarán a aquellas personas o entidades que hayan contribuido claramente a hacer posible el trabajo (contribuciones que no justifican la inclusión como autor). Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

Conflicto de interés: Todos los artículos que se envíen a *Farmacia Hospitalaria* deben contener una declaración de los posibles conflictos de interés de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de interés pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Al enviar el manuscrito, se debe indicar por escrito, de forma breve, si existe alguno de estos conflictos. La dirección podrá requerir a los autores que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses se deberá hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial y se cumplimentará en el apartado «Financiación y conflicto de intereses» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. <http://www.icmje.org/conflicts-of-interest/>

- Deberá indicarse si el trabajo ha sido previamente presentado a algún congreso o reunión científica. Opcionalmente si ha obtenido algún premio o mención.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Con el fin de facilitar la valoración anónima de todos los trabajos se recomienda no incluir, ni en esta página ni en el texto, datos que identifiquen la autoría o la procedencia del trabajo.

Resumen: En consonancia con las normas de *Farmacia Hospitalaria*, todos los trabajos deben contener un resumen en español y en inglés.

El resumen debe poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él y estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo.

Debido a que los resúmenes son la única parte sustantiva del artículo indexado en muchas bases de datos electrónicas y la única parte disponible en todos los artículos, los autores o autoras deben asegurarse de que reflejen con precisión el contenido del artículo. La información en el resumen y texto debe ser coherente y no diferir.

Debe evitarse el uso de abreviaturas, excepto aquellas ampliamente conocidas. Se recomienda utilizar frases cortas y evitar las frases subordinadas. Redactar en pasado, exceptuando las conclusiones.

El resumen debe proporcionar el contexto o los antecedentes para el estudio y debe indicar el propósito del mismo, los procedimientos básicos (selección de las personas participantes, diseño del estudio, mediciones, métodos analíticos), los hallazgos principales (en función del tamaño del efecto específico y su importancia estadística y clínica, si es posible) y las principales conclusiones. Debe enfatizar aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones, tener en cuenta limitaciones importantes y no sobreinterpretar los hallazgos.

Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados y conclusiones.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de cinco a ocho palabras clave, en español y en inglés, que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. La única excepción serán las editoriales y cartas al director, que pueden o no 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.

En los proyectos de investigación, los autores deberán incluir en el manuscrito: identificación del Comité de Ética de la Investigación (CEI)/Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), el número de registro del protocolo del estudio y fecha del dictamen del CEI/(CEI).

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-Bonmati E, Vázquez A, et al.; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

- Monje-Agudo P, Borrego-Izquierdo Y, Robustillo-Cortés MA, Jiménez-Galán R, Calvo-Cidoncha E, Morillo-Verdugo R. Encuesta de valoración de la satisfacción de los pacientes con la atención farmacéutica recibida en las consultas de farmacia hospitalaria: Proyecto EVASAF. *Farm Hosp*. 2013;37(Supl 1):S1-7.

3. Artículos pendientes de publicación:

- Olivera-Fernández R, Fernández-Ribeiro F, Piñeiro-Corralles G, Crespo-Díaz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autores/as. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
 - Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 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 oficiales. *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/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

La persona que ostenta la autoría es responsable de garantizar el derecho a la privacidad de los y las pacientes, protegiendo su identidad, tanto en la redacción de su artículo como en las imágenes. Se deberá informar de que los datos o imágenes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario, y que el estudio ha sido aprobado por el CEIC. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de métodos.

La publicación de casos clínicos y series de casos precisa la obtención del consentimiento informado del paciente por escrito previo al envío del manuscrito a la revista, con el objetivo de proteger la intimidad y promover la autonomía de los pacientes.

El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado del paciente por escrito. No enviará ninguna copia de éste a la revista.

La hoja de información al paciente para obtener su consentimiento informado debe redactarse de acuerdo con las recomendaciones del Committee on Publication Ethics (COPE) para la obtención del consentimiento informado del paciente previo a la publicación de casos clínicos y series de casos: <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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 5.
Septiembre-Octubre 2021

Editoriales

- 219 Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple
María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle
- 221 Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro
Javier González-Bueno, Joan Espauella-Panicot
- 223 El primer mandamiento: no hacer suposiciones
Joan Escarrabill

Originales

- 225 Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal
Óscar Pascual-Marmaneu, María D. Belles-Medall, Raúl Ferrando-Piqueres, Pedro Almela-Notari, María Mendoza-Aguilera, Tamara Álvarez-Martín
- 234 Prevalencia y tipos de interacciones farmacológicas en pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de México
Edmundo Vázquez-Cornejo, Sandra Ivette Román-García, Olga Morales-Ríos
- 240 Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española
Ignacio Marín-Jiménez, José Manuel Carrascosa, Marcelo Alejandro Guigini, Emilio Monte-Boquet
- 247 Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH: Proyecto PRICMO
Ramón Morillo-Verdugo, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés, María Fernández-Pacheco García-Valdecasas, Sergio Fernández-Espínola, Javier Sánchez-Rubio Ferrández, Andrés Navarro-Ruiz; en representación del grupo de trabajo del Proyecto PRICMO (Anexo I)
- 253 Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2
Anna Murgadella-Sancho, Berta Gracia-García, José Loureiro-Amigo, Ana Coloma-Conde, Laura Losa-López, Ana Puebla-Villaescusa

Original breve

- 258 Estudio comparativo de las visitas a urgencias por intoxicaciones por opiáceos en dos periodos
August Supervía, Raquel Fortea, Carmen Petrus, Patricia Gallardo, Carlos Clemente, Mónica Marín-Casino



Sumario *(cont.)*

Volumen 45. Número 5.
Septiembre-Octubre 2021

Artículos especiales

262 Cooperación farmacéutica en el establecimiento de un laboratorio de producción de medicamentos en un campamento de refugiados

María Elena del Cacho-del Cacho, Mohamed Lamin-Abdi, Muly Masoud-Mohamed, Victoria Luanco-Berdiel, Montse Cofan-Pujol, Salama Azman-Hosein, Genis Castells-Lao, Carlos Codina-Jané; en representación del Equipo de trabajo del Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la (Anexo I)

268 Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial.

Proyecto Pharmaconectados

Ramón Morillo-Verdugo, Ana Álvarez-Díaz, María Querali Gorgas-Torner, José Luis Poveda-Andrés, Fernando Mugarza-Borque, Jesús Díaz-Olmo

277 Sevoflurano tópico: una experiencia galena

F. Dámaso Fernández-Ginés, Manuel Gerónimo-Pardo, Manuel Cortiñas-Sáenz

Protocolo

282 Análisis de riesgos mediante modelos *big data* del uso de medicamentos peligrosos en Unidades de Hospitalización a Domicilio: protocolo de estudio

Mari A. Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Luis M. Álvarez-Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 45. Number 5.
September-October 2021

Editorials

- 219 CAR T-cells in patients with multiple myeloma 219
María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle
- 221 Tailored care in frail patients with multimorbidity:
future prospects
Javier González-Bueno, Joan Espauella-Panicot
- 223 The first commandment: do not take anything for granted
Joan Escarrabill

Originals

- 225 Serum levels of infliximab and adalimumab are associated
with deep remission in inflammatory bowel disease
*Óscar Pascual-Marmaneu, María D. Belles-Medall, Raúl Ferrando-Piqueres,
Pedro Almela-Notari, María Mendoza-Aguilera, Tamara Álvarez-Martín*
- 234 Prevalence and types of drug interactions in hospitalized
pediatric patients in Mexico City
Edmundo Vázquez-Cornejo, Sandra Ivette Román-García, Olga Morales-Ríos
- 240 Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators
of biosimilars use across specialty physicians and hospital
pharmacists: A national survey
*Ignacio Marín-Jiménez, José Manuel Carrascosa, Marcelo Alejandro Guigini,
Emilio Monte-Boquet*
- 247 Application of the CMO methodology to the improvement
of primary adherence to concomitant medication in people
living with-HIV. The PRICMO Project
*Ramón Morillo-Verdugo, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés,
María Fernández-Pacheco García-Valdecasas, Sergio Fernández-Espínola,
Javier Sánchez-Rubio Ferrández, Andrés Navarro-Ruiz; on behalf of the research
group PRICMO Project (Appendix I)*
- 253 Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2
pneumonia
*Anna Murgadella-Sancho, Berta Gracia-García, José Loureiro-Amigo,
Ana Coloma-Conde, Laura Losa-López, Ana Puebla-Villaescusa*

Brief original

- 258 Comparative study of visits to Hospital Emergency Department
for opioid overdose in two periods
*August Supervía, Raquel Fortea, Carmen Petrus, Patricia Gallardo,
Carlos Clemente, Mónica Marín-Casino*



Contents *(cont.)*

Volume 45. Number 5.
September-October 2021

Special articles

262 Pharmaceutical humanitarian assistance in the establishment of a drug compounding laboratory in a refugee camp

María Elena del Cacho-del Cacho, Mohamed Lamin-Abdi, Muly Masoud-Mohamed, Victoria Luanco-Berdiel, Montse Cofan-Pujol, Salama Azman-Hosein, Genis Castells-Lao, Carlos Codina-Jané; on behalf of the members of staff of the Embarek Fakal.la compounding laboratory (Appendix I)

268 Patient and health practitioner perceptions about the role of hospital pharmacists along the care continuum: the Pharmaconectados Project

Ramón Morillo-Verdugo, Ana Álvarez-Díaz, María Queralto Gorgas-Torner, José Luis Poveda-Andrés, Fernando Mugarza-Borque, Jesús Díaz-Olmo

277 Topical sevoflurane: a galenic experience

F. Dámaso Fernández-Ginés, Manuel Gerónimo-Pardo, Manuel Cortiñas-Sáenz

Protocol

282 Assessing the risk of using hazardous drugs in Hospital-at-Home Units: a big data study protocol

Mari A. Bernabeu-Martínez, Pedro García-Salom, Amparo Burgos-San José, Luis M. Álvarez-Sabucedo, Carmina Wanden-Berghe, Javier Sanz-Valero



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple

CAR T-cells in patients with multiple myeloma

María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle

Hospital Universitario de Salamanca, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer (Universidad de Salamanca-Consejo Superior de Investigaciones Científicas), CIBERONC, Salamanca. España.

Autor para correspondenciaMaría Victoria Mateos Manteca
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca. España.Correo electrónico:
mvmateos@usal.esRecibido el 19 de julio de 2021;
aceptado el 26 de julio de 2021.
Early Access date (09/01/2021).

DOI: 10.7399/fh.11800

Cómo citar este trabajo

Mateos MV, González-Calle V. Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple. Farm Hosp. 2021;45(5):219-20.

El mieloma múltiple (MM) es la segunda enfermedad hematológica maligna por orden de frecuencia tras el linfoma no Hodgkin. Su incidencia es de 4-5 casos nuevos por cada 100.000 habitantes y año, y la mediana de edad al diagnóstico supera los 65 años¹.

Aunque sigue siendo hoy una enfermedad incurable, el mejor conocimiento de su biología, junto con la introducción de nuevos fármacos, ha condicionado una mejoría sustancial de la supervivencia global.

Los inhibidores de proteasoma (IP) (bortezomib, carfilzomib e ixazomib), los fármacos inmunomoduladores (IMiD) (talidomida, lenalidomida y pomalidomida) junto con los anticuerpos monoclonales, especialmente los dirigidos contra CD38 (anti-CD38), son fármacos clave que han ido moviéndose de las últimas líneas de tratamiento a las primeras, y combinándose entre ellos para generar combinaciones triples o cuádruples, sin olvidar el trasplante autólogo como estrategia de consolidación en los pacientes candidatos a recibirlo. Todo esto hace que la mediana de supervivencia libre de progresión tras la primera línea de tratamiento en el MM sea de 5-6 años. Sin embargo, la mayoría de los pacientes recaen y, en el momento actual, los IP y los IMiD de segunda generación se utilizan en el momento de la recaída, con anticuerpos monoclonales si el paciente no los recibió en la primera línea, y condiciona que entre la primera y la tercera línea de tratamiento los pacientes con MM hayan recibido las tres clases de fármacos principales y sean, en muchas ocasiones, refractarios a ellos, por lo que se genera una necesidad médica no cubierta².

Se ha realizado un estudio observacional y prospectivo —LocoMMotion— para evaluar cuáles son los tratamientos de rescate en 226 pacientes con MM triple expuestos, observando que hay más de 80 regímenes diferentes de rescate con una tasa global de respuestas del 20%. Con éste y otros estudios retrospectivos se confirma que no hay un estándar de tratamiento para los pacientes con MM triple expuestos y que, por tanto, necesitan estrategias de tratamiento diferentes³.

Han surgido nuevos fármacos con un mecanismo de acción diferente como melflufen, selinexor o nuevos IMiD en otros, pero a pesar de estos agentes, todavía es necesario disponer de nuevas estrategias, y los agentes de maduración de las células B (BCMA), surgen como una nueva diana prometedora en el MM. BCMA, son universal y específicamente expresados en las células plasmáticas, por lo cual son una diana óptima para diferentes estrategias, siendo una de las más prometedoras el uso de antígenos quiméricos de los receptores de las células T (CAR-T) contra el mismo⁴.

Idecabtagene vicleucel o ide-cel es el primer linfocito T-CAR que acaba de recibir la aprobación positiva de las autoridades europeas para pacientes con MM en recaída/refractarios que hayan sido expuestos al menos

a tres terapias diferentes, incluyendo IP, IMiD y anti-CD38 y refractario a la última línea de tratamiento. La justificación son los resultados de eficacia reportados en el estudio pivotal KarMMa, que incluyó 128 pacientes con MM, la mayoría (84%) triple refractarios y tras una mediana de seis líneas previas, y fueron tratados con entre 150 y 450 millones de linfocitos T-CAR⁵. El 73% de los pacientes respondieron y un 33% alcanzaron respuesta completa, con una mediana de duración de la respuesta de 10,9 meses y que llegó a 21,5 meses en los pacientes en respuesta completa. La supervivencia global fue de 24,8 meses, mantenida en pacientes mayores de 65 años, pacientes con características de alto riesgo e independientemente del número de líneas previas. Cita-cel o ciltacabtagene autoleucel será el segundo linfocito T-CAR en ser aprobado; ha sido evaluado en el ensayo CARTITUDE-1, donde 97 pacientes con características similares a la población descrita para el KarMMa recibieron una dosis fija de $0,72 \times 10^6$ /kg y un 98% de los pacientes respondieron y el 80% alcanzó respuesta completa. A los 18 meses de seguimiento, el 66% de los pacientes permanecían vivos y libres de progresión y el 81% vivos⁶.

Estos resultados de eficacia respaldan la necesidad médica no cubierta que los pacientes con MM presentan cuando han sido expuestos a las tres clases de fármacos convencionales —IP, IMiD y anti-CD38— y justifican, por tanto, su uso.

El perfil de toxicidad no es banal, aunque con el proceso de aprendizaje se observa que es manejable bajo la supervisión de profesionales especializados y en el contexto de un equipo multidisciplinar. El síndrome de liberación de citocinas aparecerá en la mayoría de los pacientes —un día tras la administración de ide-cel y siete tras la de cita-cel—, pero será grado 1-2 en la mayoría de los casos y se resuelve con tratamiento de soporte (tocilizumab y esteroides, si precisan). La neurotoxicidad es menos frecuente que el síndrome de liberación de citocinas y le sigue en el tiempo, con resolución igualmente con tratamiento de soporte. Las citopenias son



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.

frecuentes y, consecuentemente, hay que prestar atención a las infecciones, lo que requiere las profilaxis adecuadas.

Estos estudios suponen el punto de partida para el uso de terapia T-CAR en MM y, aunque por el momento no se observe una fase de meseta en las curvas de supervivencia, los resultados no tienen precedente en comparación con cualquier estrategia nueva de tratamiento evaluada en MM.

¿Es candidato a terapia T-CAR cualquier paciente con MM en recaída expuesto ya a 1P, IMiD y anti-CD38? El proceso de selección incluye no sólo la exposición previa a los tratamientos convencionales, sino otros requisitos relacionados con su estado general, comorbilidades, reserva medular, función cardíaca, respiratoria y renal, así como neurológica, lo que supone que un equipo multidisciplinar evalúe al paciente, sin olvidar el soporte familiar y social requerido también para este proceso.

¿Se pueden administrar en cualquier centro? El Ministerio de Sanidad es el responsable de la selección de centros y en el momento actual existen ocho o nueve centros en España que los administran. Esta restricción es, probablemente, adecuada a corto o medio plazo para garantizar la seguridad de los pacientes a través de un proceso de aprendizaje por parte de los centros seleccionados y podrá expandirse en el futuro a otros centros.

¿Se pueden mejorar los resultados de la terapia T-CAR en MM? Hay abiertas múltiples líneas de investigación para mejorar los resultados de eficacia y están centradas en⁷: a) optimizar el producto de aféresis candidato a ser manipulado, seleccionando linfocitos T para aumentar la expansión de los mismos y su persistencia; b) utilizar linfocitos T-CAR sin ningún residuo murino, los que se denominan *fully human*, para evitar inmunogenicidad y mejorar la seguridad; c) crear linfocitos T-CAR duales para aumentar la especificidad; d) optimizar el proceso de manufacturación a través de

plataformas sin virus que acortaría y optimizaría el proceso; e) generar linfocitos T-CAR alogénicos de donantes sanos.

¿Cuáles son las alternativas terapéuticas? Existen anticuerpos monoclonales frente a BCMA, bien conjugados con citotóxicos —como es el caso de belantamab mafodotina, ya aprobado para estos pacientes⁸—, o biespecíficos, todavía en investigación y que redirigen a los linfocitos T al nicho tumoral para su activación y ejercer el efecto antitumoral⁹. Las tres estrategias anti-BCMA son eficaces y habrá que considerar las características del paciente, de su enfermedad y su entorno familiar y social para elegir la más apropiada. *A priori*, pacientes con enfermedad de rápido crecimiento y que no pueden esperar la manufacturación serían candidatos a un anticuerpo conjugado o biespecífico para controlar la enfermedad. En el futuro, las tres estrategias podrían, incluso, ser complementarias y para ello se abre otra vía importante de investigación enfocada en los mecanismos de resistencia a la terapia T-CAR centrada tanto en la diana como en el potencial agotamiento de los linfocitos T. Afortunadamente, hay nuevas dianas más allá de BCMA, como GPRC5d, FCRH5, CD38 y SLAMF7, en investigación.

La terapia T-CAR en MM es, hoy por hoy, muy prometedora y ha llegado para quedarse, con resultados positivos en pacientes con MM en recaídas precoces y con ensayos planeados en la primera línea frente al clásico trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos.

Para garantizar el acceso de esta terapia disruptiva en el MM se precisa un equipo multidisciplinar donde una vez más la farmacia hospitalaria es esencial en todos los pasos de este proceso, como la elección del mejor tratamiento puente durante la manufacturación, la linfodepleción, el tratamiento de soporte y, por supuesto, garantizar la trazabilidad de los linfocitos T-CAR desde su extracción hasta su administración, en colaboración con las unidades de aféresis de los servicios de hematología.

Bibliografía

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al*. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Perrot A, van de Donk NWCJ, Goldschmidt H, *et al*. LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥3 prior lines of therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):8041-8041. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8041
- Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:1821.
- Munshi NC, Anderson LDJ, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, *et al*. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
- Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, *et al*. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):8005-8005. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8005
- Van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e446-61.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, *et al*. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-21.
- Dalla Palma B, Marchica V, Catarozzo MT, Giuliani N, Accardi F. Monoclonal and Bispecific Anti-BCMA Antibodies in Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 2020;9(9).



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

CAR T-cells in patients with multiple myeloma**Linfocitos T-CAR en pacientes con mieloma múltiple**

María-Victoria Mateos, Verónica González-Calle

University Hospital of Salamanca, Salamanca Biomedical Research Institute, Molecular and Cellular Cancer Institute (University of Salamanca-Higher Council for Scientific Research), CIBERONC, Salamanca. Spain.

Author of correspondenceMaría Victoria Mateos Manteca
Paseo de San Vicente, 58-182
37007 Salamanca. Spain.Email:
mvmateos@usal.esReceived 19 July 2021;
Accepted 26 July 2021.
Early Access date (09/01/2021).
DOI: 10.7399/fh.11800**How to cite this paper**Mateos MV, González-Calle V. CAR T-cells in patients with multiple myeloma. *Farm Hosp.* 2021;45(5):219-20.

With an incidence of 4-5 new cases per 100,000 inhabitants, multiple myeloma (MM) is the second most frequent malignant hematological condition after non-Hodgkin lymphoma. Mean age at diagnosis exceeds 65 years of age¹.

Although MM remains an incurable disease, a better understanding of the condition's biological underpinnings together with the introduction of new drugs has resulted in a significant improvement in overall survival (OS).

Proteasome inhibitors (PIs) such as bortezomib, carfilzomib and ixazomib, as well as immunomodulatory drugs (IMiDs) such as thalidomide, lenalidomide and pomalidomide, together with monoclonal antibodies, particularly those targeted against CD38, have played a key role, moving from the later lines of treatment to the frontline, either on their own or in triple or quadruple combinations. Mention should also be made for autologous stem cell transplant as a consolidation strategy in amenable patients. As a result of these strategies, median progression-free survival (PFS) of MM patients following first-line treatment has increased to 5-6 years. Nevertheless, the majority of MM patients sooner or later will experience a relapse, with second-generation PIs and IMiDs currently being used for relapsing patients, combined with monoclonal antibodies especially if they are naïve for this drug class. This means that MM patients are typically administered three main kinds of drugs between the first and the third line. The fact that many of them are refractory to those drugs results in the emergence of an unmet medical need².

LocoMMotion is a prospective observational study that was carried out in 226 MM patients triple exposed and most of them three drug class refractory to determine the salvage treatments for this patient population in the real life outside of clinical trials. The study identified over 80 different regimens with an overall response rate of 20%. This and other retrospective studies have confirmed that there is no gold standard for MM patients triple exposed/refractory and that these patients therefore need different treatment strategies³.

New drugs have emerged such as melflufen or selinexor and new IMiDs, among others, that have a different mechanism of action but in spite of these agents, there is still need for new approaches and B-cell maturation agent (BCMA) emerged as a very promising target in MM. BCMA is universally and specifically expressed in plasma cells, which makes it an optimal target for different approaches and one of the most promising-one is the use of chimeric antigen receptor T-cells (CAR-T) against it⁴.

Idecabtagene vicleucel, also known as ide-cel, is the first CART to be approved by the European Medicines Agency for relapsing MM patients

who have been exposed to at least three different treatments including PIs, IMiDs and antiCD38s and who have been shown to be refractory to the last line of treatment. The efficacy of the new drug has been demonstrated by the results of KarMMa, a pivotal study including 128 MM patients, most of them (84%) triple refractory who, following a median of six previous lines of treatment, and treated with between 150 and 450 million CAR T-cells⁵. Seventy-three percent of patients responded to the treatment and 33% achieved complete response that persisted a median of 10.9 months (21.5 months in patients with complete response). OS was 24.8 months and was maintained regardless of the presence of some specific features like to be older than 65 years or presenting with high risk features. In addition, the efficacy was comparable in patients who had received at least four prior lines or more than four. Ciltacabtagene, also known as cilta-cel, will be the second CAR T to be approved, following the CARTITUDE-1 trial where 97 patients of similar characteristics as those of patients in the KarMMa trial received a fixed 0.72 x 10⁶/Kg dose of the drug. Ninety-eight percent of patients in this trial responded and 80% achieved a complete response. At 18 months' follow-up, 81% of patients were alive, and 66% were both alive and progression-free⁶.

These results indicate that these drugs are likely to be able to cover the unmet needs of MM patients exposed to the three conventional drug classes, i.e. PIs, IMiDs and anti-CD38s. Their use therefore seems warranted.

Although the drugs' toxicity profile is not negligible, side effects can be managed with an appropriate learning process and close supervision by specialized pharmacists within the context of a multidisciplinary team. Most patients are apt to develop cytokine release syndrome (CRS) one day after administration of ide-cel and seven days after administration of cilta-cel, but most of them will only present with grade 1-2, which tends to resolve with appropriate support treatment (tocilizumab and corticosteroids, as needed). Neurotoxicity, which is less frequent than CRS, tends to manifest itself



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.

after the appearance of CRS and also resolves unevenly with support treatment. Cytopenias are also quite common, as well as infections and they should be managed with adequate prophylaxis.

The above-mentioned studies have kickstarted the use of CAR T-cell therapy in MM patients and, even if survival curves have not yet shown signs of plateauing, the results achieved so far are much better than those obtained with any other MM treatment strategy.

Are all relapsing MM patients already exposed to PIs, IMiDs and anti-CD38s amenable to CAR T-cell therapy? Patient selection criteria should include not only previous exposure to conventional treatments, but also other factors such as the patients' general health status, comorbidities, bone marrow reserve status and heart, respiratory, renal and neurologic function, which require for the patient to be evaluated by a multidisciplinary team, who should also consider the family and social support required.

Can the treatment be administered at any clinic? In Spain, the Ministry of Health is responsible for designating the centers that can apply this treatment, with eight or nine centers having been appointed so far. This restriction is sensible for the short-to-medium term as it ensures patient safety, all designated centers being required to undergo an appropriate learning process. In the future, the number of eligible centers is likely to be expanded.

Can the results of CAR T-cell therapy be improved in MM patients? Multiple research projects are underway to improve the efficacy of CAR T-cell therapy⁷. These seek to: a) optimize the apheresis product to be manipulated by selecting T-cells capable of increasing their expansion and persistence; b) utilize CAR T-cells devoid of any so-called "fully human" murine residues to minimize immunogenicity and enhance patient safety; c) create dual CAR T-cells to increase specificity; d) use viral-free platforms to optimize and shorten the manufacturing process; e) generate allogenic CAR T-cells from healthy donors.

What are the therapeutic alternatives? Effective anti-BCMA monoclonal antibodies have been developed either conjugated with cytotoxic agents, such as the recently approved belantamab mafodotin⁸, or in bispecific form. The latter, still under investigation, are intended to redirect T-cells to the tumor niche where they are activated to unleash their anti-tumor effect⁹. Although all three anti-BCMA agents have shown themselves to be effective, the final choice will depend on the patients' characteristics, the type of disease they have and their family and social circumstances. In principle, patients with fast developing conditions who cannot wait for the manufacturing process to be completed would be better suited to a conjugated or a bispecific antibody, which would help control their disease. In the future, the three strategies could become complementary, which should open new research avenues directed at looking into the mechanisms that drive resistance to T-cell therapy, focusing both on the target and on the potential exhaustion of T-cells. Luckily, new targets have been identified, apart from BCMA, such as GPRC5d, FCRH5, CD38, SLAMF7, which are currently under investigation.

CAR T-cell therapy holds huge promise for MM patients and, as such, is here to stay. There are several clinical trials ongoing in which CART are being evaluated in first relapses and even in the setting of newly diagnosed patients.

Making this ground-breaking therapy available to MM patients requires a multidisciplinary team, where hospital pharmacists should play an essential role. Indeed, hospital pharmacists should be active across all the different stages of the process, including selecting the best bridging therapy during product manufacturing and patient lymphodepletion, instituting support treatment and, of course, ensuring traceability of CAR T-cells from harvest to administration. In summary, hospital pharmacists are key players in the multidisciplinary team through the journey the patients have to follow for the CART administration.

Bibliography

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046-60.
- Dimopoulos MA, Moreau P, Terpos E, Mateos MV, Zweegman S, Cook G, *et al*. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up(†). *Ann Oncol*. 2021;32(3):309-22.
- Mateos MV, Weisel K, De Stefano V, Perrot A, van de Donk NWCJ, Goldschmidt H, *et al*. LocoMMotion: A prospective, non-interventional, multinational study of real-life current standards of care in patients with relapsed/refractory multiple myeloma (RRMM) receiving ≥3 prior lines of therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):8041-8041. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8041
- Cho SF, Anderson KC, Tai YT. Targeting B Cell Maturation Antigen (BCMA) in Multiple Myeloma: Potential Uses of BCMA-Based Immunotherapy. *Front Immunol*. 2018;9:1821.
- Munshi NC, Anderson LDJ, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, *et al*. Idecabtagene vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med*. 2021;384(8):705-16.
- Usmani SZ, Berdeja JG, Madduri D, Jakubowiak AJ, Agha ME, Cohen AD, *et al*. Ciltacabtagene autoleucel, a B-cell maturation antigen (BCMA)-directed chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy, in relapsed/refractory multiple myeloma (R/R MM): Updated results from CARTITUDE-1. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15_suppl):8005-8005. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8005
- Van de Donk NWCJ, Usmani SZ, Yong K. CAR T-cell therapy for multiple myeloma: state of the art and prospects. *Lancet Haematol*. 2021;8(6):e446-61.
- Lonial S, Lee HC, Badros A, Trudel S, Nooka AK, Chari A, *et al*. Belantamab mafodotin for relapsed or refractory multiple myeloma (DREAMM-2): a two-arm, randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(2):207-21.
- Dalla Palma B, Marchica V, Catarozzo MT, Giuliani N, Accardi F. Monoclonal and Bispecific Anti-BCMA Antibodies in Multiple Myeloma. *J Clin Med*. 2020;9(9).



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro

Tailored care in frail patients with multimorbidity: future prospects

Javier González-Bueno^{1,2}, Joan Espauella-Panicot^{2,3}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic), Vic (Barcelona). España. ²Grupo de Investigación en Cronicidad de la Cataluña Central (C3RG). Universitat de Vic/Universitat Central de Catalunya, Vic (Barcelona). España. ³Servicio de Geriatría, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic) & Hospital Universitari de la Santa Creu (Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic), Vic (Barcelona). España.

Autor para correspondencia

Javier González-Bueno
 Servicio de Farmacia
 Consorci Hospitalari de Vic.
 c/ Francesc Pla el Vigatà, 1
 08500 Vic (Barcelona). España.

Correo electrónico:
 javigbueno@gmail.com

Recibido el 21 de julio de 2021;
 aceptado el 28 de julio de 2021.
 Early Access date (09/01/2021).
 DOI: 10.7399/fh.11801

Cómo citar este trabajo

González-Bueno J, Espauella-Panicot J. Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro. Farm Hosp. 2021;45(5):221-2.

El envejecimiento progresivo de la población y el consiguiente aumento de la cronicidad son dos de los principales retos a los que se enfrentan los sistemas de salud. En este contexto, la multimorbilidad adquiere una gran relevancia por su elevada prevalencia en el paciente mayor y por su asociación con un mayor grado de discapacidad y fragilidad¹. Esta última determina un estado de vulnerabilidad ante factores estresantes, exponiendo al individuo a una situación de alto riesgo de malos resultados de salud. Paralelamente, la prevalencia de polifarmacia en el paciente mayor con multimorbilidad presenta una tendencia dramáticamente progresiva². Esto es debido no sólo al envejecimiento de la población, sino también a la aplicación sistemática en el paciente frágil con multimorbilidad de las recomendaciones procedentes de guías de práctica clínica orientadas al abordaje de pacientes con patologías crónicas aisladas. Todo lo anterior explica la especial vulnerabilidad de esta población a las repercusiones negativas de la polifarmacia, entre las que se incluyen un incremento de la exposición a prescripciones potencialmente inapropiadas y, en última instancia, un mayor riesgo de padecer acontecimientos adversos relacionados con la medicación y una mayor frecuentación sanitaria³.

La personalización del plan farmacoterapéutico representa posiblemente el ejemplo paradigmático de individualización del plan de cuidados en el paciente frágil con multimorbilidad. Ello exige la adecuada revisión de su farmacoterapia, entendida esta como una evaluación estructurada de la medicación del paciente, con objeto de optimizar su utilización y mejorar los resultados en salud⁴. La revisión de la medicación promueve la prescripción apropiada, es decir, aquella para la que existe una indicación clara y basada en la evidencia, cuyos beneficios son superiores a sus riesgos, es bien tolerada, además de coste-efectiva⁵. Con este objetivo, se han desarrollado diferentes herramientas de utilidad, entre las que destacamos los denominados criterios explícitos, basados en recomendaciones estándares en forma de listas cerradas de medicamentos, y los modelos de práctica clínica, que complementan el conocimiento previo con una valoración geriátrica integral⁶. La revisión de la medicación reviste por tanto una complejidad variable en función de si incorpora en la toma de decisiones información clínica y farmacológica o si, por el contrario, también es sensible a los valores y preferencias del paciente⁴. Esto último requerirá ser capaces de capturar la experiencia del paciente respecto al abordaje de

su enfermedad y también al conocimiento y manejo de su plan terapéutico. De este modo, trataremos de alcanzar los mejores resultados posibles en relación con un determinado plan farmacoterapéutico⁷.

En los últimos años, la disponibilidad de evidencia científica que avale la utilidad de la optimización de la farmacoterapia en pacientes frágiles con multimorbilidad ha tenido un carácter exponencial. Al mismo tiempo, los profesionales sanitarios implicados en el cuidado de estos pacientes hemos adquirido una sensibilidad progresiva sobre la importancia de su autonomía y la toma compartida de decisiones como elementos necesarios para la personalización de su plan farmacoterapéutico.

En tales circunstancias nace el concepto de prescripción eficaz (del inglés, *effective prescribing*), entendido como el proceso mediante el cual un proveedor de salud selecciona el mejor régimen terapéutico para lograr los objetivos clínicos y centrados en el paciente después de analizar la información compartida para la toma de decisiones. La prescripción eficaz también permite que el paciente comprenda cómo, cuándo y por qué debe tomarse cada medicamento⁸. El concepto de prescripción eficaz, adoptado institucionalmente en el entorno sanitario escocés⁹, se encuentra íntimamente ligado al de adecuación de la prescripción, no tratándose sin embargo de conceptos intercambiables. Y es que el primero también considera la discusión de soluciones a las barreras percibidas por los pacientes para la recogida y administración de los medicamentos que forman parte de un plan de tratamiento acordado¹⁰. Es decir, la prescripción eficaz supone implícitamente la consideración de la adherencia terapéutica como elemento necesariamente ligado a la adecuación de la prescripción.



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

En coherencia con la aproximación previa, hemos de contemplar como prescripciones potencialmente inapropiadas aquellas relacionadas con medicamentos que el paciente no desea o no es capaz de administrarse tal y como han sido prescritos⁹. Por tanto, los valores y preferencias del paciente, así como sus capacidades, han de ser contemplados en el transcurso de la revisión de su farmacoterapia al igual que son habitualmente considerados otros elementos de decisión como su situación clínica y funcional, o su esperanza de vida y objetivos terapéuticos. Ello supone un cambio en nuestra visión, de un enfoque centrado en la enfermedad a otro centrado en el paciente.

¿Cómo podemos abordar esta nueva realidad? ¿Son útiles las herramientas y elementos de decisión aplicados hasta el momento en la práctica asistencial del paciente frágil con multimorbilidad?

A nuestro criterio, los modelos de práctica clínica que incorporan una valoración geriátrica integral representan un recurso preferente^{9,11}, al facilitar la armonización terapéutica, basándose en una toma de decisiones compartida e individualizada. La armonización terapéutica persigue el equilibrio entre la capacidad del paciente, resultado de sus recursos y habilidades y, su carga terapéutica, definida como la percepción de esfuerzo del paciente para su autocuidado y su impacto en su bienestar¹². De este modo, un desequilibrio ocasionado por un aumento excesivo en su carga terapéutica, o bien una merma en sus capacidades funcionales, cognitivas y/o sociales, determinará un mayor riesgo de falta de adherencia y, en última instancia, peores resultados en salud¹³. Disponemos de herramientas para medir la carga terapéutica del paciente mayor con multimorbilidad¹³. Esta información, junto con las características clínicas del paciente, podría en un futuro permitirnos identificar pacientes especialmente vulnerables a la falta de adherencia y por tanto más susceptibles de beneficiarse de estrategias orientadas a conseguir una prescripción eficaz.

Asimismo, hemos de asegurarnos de que las estrategias de revisión de la farmacoterapia que empleemos nos permiten una toma compartida de decisiones. Sus implicaciones para el éxito de una prescripción eficaz son múltiples. Por un lado, el consenso en la toma de decisiones proporciona un beneficio adicional en la mejora de la adherencia terapéutica, al potenciar el conocimiento del paciente y su grado de satisfacción con las decisiones terapéuticas acordadas¹⁴. Por otro lado, la toma compartida de decisiones es un elemento crítico en toda intervención que contemple acciones de desprescripción, dado que la actitud del paciente respecto a este tipo de intervención no ha de estar necesariamente ligada a si el medicamento afectado representa o no una prescripción potencialmente inapropiada¹⁵.

En todo caso, las estrategias previas no han de obviar la figura del cuidador principal, dada la frecuente dependencia de los pacientes con multimorbilidad para la gestión domiciliar de su medicación. Además, el cuidador principal puede influir directamente en la adherencia terapéutica del paciente, resultado de trasladar sus capacidades y valores y creencias a la gestión de la medicación del paciente que está siendo cuidado.

Nos encontramos, por tanto, en un momento de madurez respecto a nuestro conocimiento y experiencia en la optimización de la medicación del paciente frágil con multimorbilidad, y de reflexión acerca del camino que hemos de proseguir en el futuro próximo. Con independencia de las tendencias terminológicas que podamos acabar adoptando durante los próximos años, es clara la necesidad de integrar en nuestra práctica clínica aquellas aproximaciones que satisfagan las necesidades de una verdadera atención centrada en la persona. Su implementación eficaz a través de la transformación de nuestra práctica clínica representa un auténtico reto. La consecución de este objetivo supondrá la integración efectiva del farmacéutico de hospital de perfil clínico en los equipos asistenciales, así como la alineación de nuestros objetivos con aquellos que verdaderamente importan a los pacientes.

Bibliografía

1. Nguyen QD, Wu C, Odden MC, Kim DH. Multimorbidity patterns, frailty, and survival in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(8):1265-70. DOI: 10.1093/gerona/gly205
2. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-larrea V, *et al*. Evolution of polypharmacy in a Spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(4):433-43. DOI: 10.1002/pds.4956
3. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May 18. DOI: 10.1111/bcp.14870
4. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWF, *et al*. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199-208. DOI: 10.1007/s11096-018-0696-7
5. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):1-11. DOI: 10.1007/s00228-013-1575-8
6. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, *et al*. Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;67(1):172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
7. Beuscart JB, Knol W, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, *et al*. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med*. 2018;16(1):1-9. DOI: 10.1186/s12916-018-1007-9
8. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, *et al*. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ Couns*. 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
9. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government [consultado 19/07/2021]. Disponible en: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>
10. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, Phansalkar S, Slight SP, Her QL, *et al*. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. *Patient Educ Couns*. 2014;97(3):310-26. DOI: 10.1016/j.pec.2014.08.021
11. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/fh.10961
12. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, *et al*. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2012;3:39-49. DOI: 10.2147/prom.s34681
13. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM. Assessing the Burden of Treatment. *J Gen Intern Med*. 2017;32(10):1141-5. DOI: 10.1007/s11606-017-4117-8
14. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, *et al*. Recommendations for Providers on Person-Centered Approaches to Assess and Improve Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
15. Achterhof AB, Rozsnyai Z, Reeve E, Jungo KT, Floriani C, Poortvliet RKE, *et al*. Potentially inappropriate medication and attitudes of older adults towards deprescribing. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240463. DOI: 10.1371/journal.pone.0240463



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Tailored care in frail patients with multimorbidity: future prospects

Personalizando la atención al paciente frágil con multimorbilidad: un camino de futuro

Javier González-Bueno^{1,2}, Joan Espauella-Panicot^{2,3}

¹Department of Pharmacy, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic), Vic (Barcelona), Spain. ²Central Catalonia Chronicity Research Group (C³RG), Universitat de Vic/Universitat Central de Catalunya, Vic (Barcelona), Spain. ³Department of Geriatrics, Hospital Universitari de Vic (Consorci Hospitalari de Vic) & Hospital Universitari de la Santa Creu (Fundació Hospital de la Santa Creu de Vic), Vic (Barcelona), Spain.

Author of correspondence

Javier González-Bueno
Servicio de Farmacia
Consorci Hospitalari de Vic.
c/ Francesc Pla el Vigatà, 1
08500 Vic (Barcelona), Spain.

Email:
javigbueno@gmail.com

Received 21 July 2021;
Accepted 28 July 2021.
Early Access date (09/01/2021).
DOI: 10.7399/fh.11801

How to cite this paper

González-Bueno J, Espauella-Panicot J. Tailored care in frail patients with multimorbidity: future prospects. *Farm Hosp.* 2021;45(5):221-2.

Progressive ageing of the population and the ensuing higher incidence of chronic conditions are two of the main challenges facing health systems. Against this background, multimorbidity becomes an important factor given its high prevalence in elderly patients and its association with higher levels of disability and frailty¹. The latter results in increased vulnerability following stressful events and predisposes individuals to poor health outcomes. At the same time, polypharmacy in elderly patients tends to increase dramatically². This is due not only to ageing as such, but also to the systematic application to frail patients with multimorbidity of the recommendations provided by clinical guidelines geared towards patients with single chronic conditions. These factors explain the particular vulnerability of these individuals to the negative effects of polypharmacy, including an increased exposure to potentially inappropriate prescribing, and ultimately, a higher risk of suffering medication-related adverse events and unplanned hospital admissions³.

Tailored pharmacotherapy is possibly a prime example of individualized care in frail patients with multimorbidity. This could be achieved through a medication review, defined as a structured evaluation of patient's medicines with the aim of optimizing medicines use and improving health outcomes⁴. Medication review aims to foster judicious prescribing practices, i.e., prescribing drugs for which there is a clear evidence-based indication, whose benefits outweigh their risks and which are well-tolerated and cost-effective⁵. With that goal in mind, several useful tools have been developed, among them the so-called explicit criteria, which are based on standard recommendations in the form of closed medication lists, and models or frameworks, which combine prior knowledge with a comprehensive geriatric assessment⁶. The complexity of medication review is therefore variable as it depends on whether the decision-making process includes clinical data and medication history, and whether it is sensitive to the patients' values and preferences⁴. The latter requires the ability to capture the patients' experience with respect to how their condition is being managed and their own level of expertise concerning their pharmacotherapy. This will help achieve the best possible outcomes with respect to a given therapeutic plan⁷.

The availability of scientific evidence backing the use of medication optimization in frail patients with multimorbidity has increased exponentially in the last few years. At the same time, healthcare providers involved in the care of these patients have become increasingly aware of the importance

of promoting their autonomy and shared decision-making as a requirement for personalizing their therapeutic plan.

This is how the term effective prescribing came about. Effective prescribing is the process by which a provider selects the best medication regimen for accomplishing clinical and patient-centered goals after weighing shared decision-making information. Effective prescribing also results in patient's understanding of how, when, and why the medication is to be taken⁸. Medication appropriateness and effective prescribing are both close but not interchangeable terms. The latest, which has been institutionally adopted by the Scottish Government⁹, additionally considers discussion of solutions to patients' perceived barriers to obtaining and taking medications that are part of an agreed-upon treatment plan¹⁰. In this way, medication adherence and medication appropriateness are necessarily linked through effective prescribing.

Accordingly, prescriptions including drugs that patients reject or cannot be self-administered as prescribed should be considered potentially inappropriate⁹. Therefore, when performing a medication review, it is important to take into consideration patients' values and preferences, as well as their abilities, as those factors are as critical for decision-making as the patients' clinical and functional status, their life expectancy or their therapeutic goals. This requires switching our perspective from a disease-centered to a patient-centered.

How are we to embrace this new reality? Are the decision-making tools commonly applied to frail patients with multimorbidity fit for purpose?

In our opinion, frameworks that incorporate a comprehensive geriatric assessment should be the preferred choice^{9,11}, as they facilitate therapeutic harmonization on the basis of shared and individualized decision making.



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.

Therapeutic harmonization is intended to strike a balance between the patient capacity, i.e. patients' ability to access and use care and to enact self-care, and their burden of treatment, defined as the workload of health care as well as its impact on patient functioning and well-being². In this context, an imbalance caused by an overwhelming burden of treatment or a reduction in the patients' functional, cognitive and/or social capacity will entail a higher medication non-adherence risk and, ultimately, poorer health outcomes³. Tools are currently available to measure the burden of treatment of elderly patients with multimorbidity³. This information, together with that on patient's clinical characteristics, could in the future allow identification of patients who are particularly vulnerable to medication non-adherence and, therefore, more likely to benefit from strategies geared towards effective prescribing.

It is likewise essential to ensure that the strategies used to review patients' pharmacotherapy allow for shared decision making given the latter's multiple implications for the success of effective prescribing. On the one hand, consensual decision-making provides an additional benefit as it improves medication adherence by enhancing patient knowledge and patient satisfaction with treatment choices⁴. On the other hand, shared decision-making is a critical ingredient for any intervention that considers drug deprescribing as the patients' attitude towards a drug deprescribing will not be necessarily

related to whether the drug represents a potentially inappropriate medication or not⁵.

Moreover, the above-mentioned strategies should not make us overlook the role of the patients' main caregiver, especially considering how dependent patients with multimorbidity tend to be on such persons for managing their medications at home. In addition, caregivers may exert a direct influence on medication adherence as they apply their capacities, values and beliefs to managing the medications of the patients they take care of.

We are therefore at a time where we have gained a significant understanding and experience of how to optimize pharmacotherapy in frail patients with multimorbidity and possess a clear idea of what should be the road forward. Aside from the terms we may be using in the future, there is a clear need to integrate into our routine clinical practice such approaches as may help us achieve the goal of a truly patient-centered care. We cannot be oblivious to the fact, however, that effective implementation of such strategies will entail a challenge as they must involve a transformation of the way we do our clinical practice. Achieving this goal will allow an effective integration of clinical hospital pharmacists into multidisciplinary care teams and a closer alignment of our goals with those that really matter to our patients.

Bibliography

1. Nguyen QD, Wu C, Odden MC, Kim DH. Multimorbidity patterns, frailty, and survival in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(8):1265-70. DOI: 10.1093/gerona/gly205
2. Hernández-Rodríguez MÁ, Sempere-Verdú E, Vicens-Caldentey C, González-Rubio F, Miguel-García F, Palop-larrea V, et al. Evolution of polypharmacy in a Spanish population (2005-2015): A database study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29(4):433-43. DOI: 10.1002/pds.4956
3. Mekonnen AB, Redley B, de Courten B, Manias E. Potentially inappropriate prescribing and its associations with health-related and system-related outcomes in hospitalised older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2021 May 18. DOI: 10.1111/bcp.14870
4. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, Leikola S, Horvat N, van Mil JWV, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199-208. DOI: 10.1007/s11096-018-0696-7
5. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KE, Lampert ML. Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):1-11. DOI: 10.1007/s00228-013-1575-8
6. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, et al. Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2018;67(1):172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
7. Beuscart JB, Knol WV, Cullinan S, Schneider C, Dalleur O, Boland B, et al. International core outcome set for clinical trials of medication review in multi-morbid older patients with polypharmacy. *BMC Med*. 2018;16(1):1-9. DOI: 10.1186/s12916-018-1007-9
8. McMullen CK, Safford MM, Bosworth HB, Phansalkar S, Leong A, Fagan MB, et al. Patient-centered priorities for improving medication management and adherence. *Patient Educ Couns*. 2015;98(1):102-10. DOI: 10.1016/j.pec.2014.09.015
9. Scottish Government Polypharmacy Model of Care Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing 3rd Edition, 2018. Scottish Government [accessed 07/19/2021]. Available at: <https://www.therapeutics.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/04/Polypharmacy-Guidance-2018.pdf>
10. Kuntz JL, Safford MM, Singh JA, Phansalkar S, Slight SP, Her QL, et al. Patient-centered interventions to improve medication management and adherence: A qualitative review of research findings. *Patient Educ Couns*. 2014;97(3):310-26. DOI: 10.1016/j.pec.2014.08.021
11. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Molist-Brunet N, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C. Patient-centered prescription model to improve therapeutic adherence in patients with multimorbidity. *Farm Hosp*. 2018;42(3):128-34. DOI: 10.7399/th.10961
12. Eton DT, Ramalho de Oliveira D, Egginton JS, Ridgeway JL, Odell L, May CR, et al. Building a measurement framework of burden of treatment in complex patients with chronic conditions: a qualitative study. *Patient Relat Outcome Meas*. 2012;3:39-49. DOI: 10.2147/prom.s34681
13. Spencer-Bonilla G, Quiñones AR, Montori VM. Assessing the Burden of Treatment. *J Gen Intern Med*. 2017;32(10):1141-5. DOI: 10.1007/s11606-017-4117-8
14. Bosworth HB, Fortmann SP, Kuntz J, Zullig LL, Mendys P, Safford M, et al. Recommendations for Providers on Person-Centered Approaches to Assess and Improve Medication Adherence. *J Gen Intern Med*. 2017;32(1):93-100. DOI: 10.1007/s11606-016-3851-7
15. Achterhof AB, Rozsnyai Z, Reeve E, Jungo KT, Floriani C, Poortvliet RKE, et al. Potentially inappropriate medication and attitudes of older adults towards deprescribing. *PLoS One*. 2020;15(10):e0240463. DOI: 10.1371/journal.pone.0240463



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

El primer mandamiento: no hacer suposiciones**The first commandment: do not take anything for granted**

Joan Escarrabill

Experiència de pacients & Atenció a la cronicitat, Espai d'Intercanvi d'Experiències (*Living Lab*), Hospital Clínic, Barcelona. España.**Autor para correspondencia**Joan Escarrabill
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona. España.Correo electrónico:
escarrabill@clinic.catRecibido el 17 de agosto de 2021;
aceptado el 25 de agosto de 2021.
Early Access date (09/08/2021).

DOI: 10.7399/fh.11827

Cómo citar este trabajoEscarrabill J. El primer mandamiento: no hacer suposiciones. *Farm Hosp.* 2021;45(5):223-4.

La calidad de la atención sanitaria se ha abordado desde distintas perspectivas desde hace más de 60 años. Muir Gray¹ describe cómo en los últimos años se ha producido un cambio de paradigma muy significativo en la definición de calidad. Nadie duda de la necesidad de evaluar la estructura, el proceso y el resultado (Donabedian), de la efectividad (Cochrane) o de la seguridad. Sin embargo, en estos momentos parece claro que es preciso añadir la perspectiva de paciente en la definición de calidad. Porter² afirma que la atención sanitaria de calidad debe aumentar el valor desde la perspectiva del paciente. Hablar de valor de un servicio implica un cambio de paradigma radical: el valor lo define quien recibe el servicio, no quien lo presta. En estos momentos, la experiencia de paciente se ha convertido en el tercer pilar de la calidad³. La atención de calidad debe ser segura (es una condición *sine qua non*: una atención insegura no puede ser de calidad), efectiva (debe producir algún beneficio objetivo) y debe incrementar el valor desde la perspectiva del paciente.

El trabajo de Morillo-Verdugo *et al.*⁴ tiene todo el sentido, porque se refiere a los elementos nucleares de la calidad asistencial, analizándolos desde la perspectiva del paciente. En primer lugar, queda claro que no hay especialistas en complejidad. La complejidad únicamente puede abordarse a partir de equipos multidisciplinares. Un ejemplo de colaboración interdisciplinar es la implicación del farmacéutico en el modelo de "prescripción centrada en la persona"^{5,6}. La falta de coordinación tiene consecuencias en forma de errores de medicación, especialmente en pacientes con multimorbilidad y polimedicación y cuando se producen cambios en la prescripción⁷.

El segundo aspecto importante de este artículo es el interés por evaluar la experiencia del paciente. Tener en cuenta la perspectiva del paciente es fundamental y todavía lo es más llevarlo a la práctica de una manera sistemática⁸. Disponemos de herramientas para evaluar la experiencia del paciente y, sobre todo, para evaluar el impacto de las intervenciones⁹.

El tercer aspecto importante de este trabajo es la identificación de problemas prácticos. En un artículo reciente publicado en *The Economist*¹⁰ se analizaban aprendizajes en el curso de la pandemia COVID. Se destacaban cuatro elementos muy importantes. El primero era la autoorganización. La pandemia ha puesto en evidencia la necesidad de organizar la atención a partir de la coordinación de los recursos locales (la autoorganización implica aceptar un cierto grado de variabilidad, constatada en el artículo citado). El segundo elemento de aprendizaje es el enfoque a las necesidades. En el trabajo se identifican bien las necesidades de

los pacientes: información, trato personalizado, educación terapéutica o colaboración. El tercer aspecto importante es el de la atención a distancia, también señalado por los pacientes.

Finalmente, el último aprendizaje que señala el artículo citado es la necesidad de ir deprisa. En nuestro contexto quizás surgen dudas sobre la capacidad de responder de una manera rápida a necesidades que no son acuciantes pero sí importantes, como las intervenciones a partir de equipos multidisciplinares.

En referencia a las distintas maneras de trabajar de los equipos interdisciplinares, aunque pueda parecer una paradoja, la variabilidad puede ser útil. La talla única es ineficiente porque las necesidades son diversas y los recursos no son homogéneos. Las respuestas asistenciales siempre deberán ser locales. Estar atento a la variabilidad en el modelo asistencial es útil para aprender y para adoptar nuevas soluciones. Dos consideraciones sobre la variabilidad: la variabilidad del modelo asistencial debe existir, pero no debe ser "intensa" (farmacéutico o no en el equipo), y hay que minimizar la variabilidad en resultados.

La lectura del trabajo sugiere dos retos importantes. El primero alrededor de la idea de humanización. Desde hace años se pone en cuestión la bondad de la medicina "industrializada" (basada en métricas e incentivos) y se reflexiona sobre el impacto de la digitalización¹¹. El interés por la humanización de la atención que se presta a los pacientes forma parte de este movimiento. El uso de la palabra humanización me plantea dos problemas. ¿"Humanizar la atención" tiene un significado compartido? A mí me parece que no. Por este motivo, bajo el paraguas de la "humanización" habría que analizar aspectos muy específicos para definirla: la proximidad, como sugería Pere Casaldàliga (1928-2020), la amabilidad, la conversación o el respeto a la pluralidad para integrar mundos diversos en un espacio



común. Éstos pueden ser algunos de estos elementos que ayuden a compartir el concepto de "humanización". El segundo aspecto es muy subjetivo. Humanizar la atención puede dar la impresión de que "nosotros" (profesionales sanitarios) mejoramos la atención al paciente. Si se habla de humanización debe ser para impregnar a todo el ecosistema. Por lo tanto, también debe mejorar el trato que las organizaciones dan a los profesionales. No se puede mejorar la experiencia del paciente si no se mejora la experiencia de los profesionales. En este contexto, en los resultados de la encuesta se evidencian aspectos a mejorar con un fuerte impacto en el trato, como la necesidad de clarificar los roles profesionales del farmacéutico de hospital y de mejorar sus habilidades comunicativas.

Finalmente, es muy importante determinar el punto de vista desde el que se hace la aproximación a la evaluación de la experiencia de pacientes con el fin de identificar correctamente a todos los posibles implicados. Las asociaciones de pacientes son una fuente de conocimiento muy importante. Si el análisis se hace desde la perspectiva de las políticas de salud, las asociaciones pueden ser un buen interlocutor. Sin embargo, si el objetivo es mejorar servicios concretos no debemos olvidar que en nuestro medio el nivel de participación en asociaciones es muy bajo. En un estudio reciente se estima que menos del 5% de los pacientes forman parte de una asociación¹².

Para mejorar un servicio hay que escuchar al conjunto de usuarios (independientemente del hecho de estar asociados o no), además de a las asociaciones de pacientes. Dado que es difícil identificar a los "representantes" de los pacientes, es útil definir arquetipos (grupos de pacientes con necesidades comunes) y velar por garantizar la diversidad (distintas fases de la misma enfermedad) y la pluralidad (escuchar a personas con valores distintos). Es fundamental evitar el estigma y facilitar la inclusión y, desde el inicio, tener en cuenta la perspectiva de género. Escuchar la voz del paciente implica tener en cuenta, también, la perspectiva de quien hace las funciones de cuidador. Escuchar al paciente a menudo requiere emplear diversas metodologías (grupos focales, combinados con encuestas, por ejemplo). Esta aproximación es la que se utilizó en el Hospital Clínic (Barcelona) para mejorar el programa educativo para los pacientes que deben utilizar dispositivos de infusión continua de insulina¹³. El resultado final fue la mejora del programa educativo y la creación de un comité de seguimiento del mismo, en el que participan pacientes.

En definitiva, se puede abordar la perspectiva del paciente de diversas maneras, pero el primer mandamiento es no hacer suposiciones. Ante la duda, preguntar es una buena alternativa, como en el caso del trabajo de Morillo-Verdugo *et al.*⁴.

Bibliografía

- Gray JA. The shift to personalised and population medicine. *Lancet*. 2013;382:200-1.
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477-81.
- Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*. 2013;3:1-18.
- Morillo-Verdugo R, Álvarez-Díaz A, Gorgas-Torner MQ, Poveda-Andrés JL, Mugarza-Borque F, Díaz-Olmo J. Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. *Proyecto Pharma-conectados. Farm Hosp*. 2021;45(5):268-76.
- Española-Panicot J, Malist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Amblás-Novellas J, Solà-Bonada N, *et al*. Modelo de prescripción centrado en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:278-81.
- Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, García-Sánchez V, Segura-Martín LA, Codina-Jané C, *et al*. Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):990-7. DOI: 10.1007/s11096-020-01206-x
- Harper A, Kukielka E, Jones R. Medication Reconciliation Process Failures. *Patient Safety J* [Internet]. 2021 [consultado 08/07/2021];3:10-22. Disponible en: <https://patientsafetyj.com/index.php/patientsaf/article/view/medication-reconciliation-process-failures/printerfriendly>
- Delbrassine N, Dia O, Escarrabill J. The patient's perspective in the health care system. *Shared Patient Experience (SPX)* [Internet]. Brussels: SPX; 2020 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: <https://spexperience.org/en/publications/>
- Escarrabill J, Almazán C, Barrionuevo-Rosas L, Moharra M, Fité A, Jiménez J. Elementos clave que influyen en la experiencia del paciente Patients reported experience measurements (PREM) [Internet]. Barcelona: Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Catalunya; 2020 [consultado 08/07/2021]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5048/elements_clau_influeixen_experiencia_pacient_2020_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y
- How COVID-19 unleashed the NHS. The pandemic has brought forth a wave of innovation [Internet]. *The Economist* (11/19/2020) [consultado 08/07/2021]. Disponible en: <https://www.economist.com/britain/2020/12/03/how-covid-19-unleashed-the-nhs>
- Rich Joseph. Doctors, Revolt! [Internet] *The New York Times*. Feb. 25, 2018, Section SR, Page 12 of the New York edition [consultado 08/07/2021]. Disponible en: <https://www.nytimes.com/2018/02/24/opinion/sunday/doctors-revolt-bernard-lown.html>
- Mugarza Boque F (editor). *Asociaciones de pacientes. Análisis España 2020* [Internet]. Madrid. Propatients & Cátedra del paciente; 2020; p. 54 [consultado 08/08/2021]. Disponible en: https://propatients.com/wp-content/uploads/2021/07/MappingAAPP_Ebook_ProPatients.pdf
- Quirós C, Jansà M, Viñals C, Giménez M, Roca D, Escarrabill J, *et al*. Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66:117-23.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

The first commandment: do not take anything for granted

El primer mandamiento: no hacer suposiciones

Joan Escarrabill

Experiència de pacients & Atenció a la cronicitat, Espai d'Intercanvi d'Experiències (*Living Lab*), Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Joan Escarrabill
Hospital Clínic
C/ Villarroel, 170
08036 Barcelona. Spain.

Email:
escarrabill@clinic.cat

Received 17 August 2021;
Accepted 25 August 2021.
Early Access date (09/08/2021).
DOI: 10.7399/fh.11827

How to cite this paper

Escarrabill J. The first commandment: do not take anything for granted. *Farm Hosp.* 2021;45(5):223-4.

The quality of healthcare has been analyzed from different standpoints over the last 60 years. In Muir Gray's¹ view, a very significant paradigm shift has occurred in the last few years regarding the definition of quality. Although there is undoubtedly a need to evaluate the structure, the process and the result (Donabedian) of effectiveness (Cochrane) and of safety, it seems nowadays clear that a definition of quality cannot ignore the patient's perspective. Porter² claims that high-quality healthcare must be seen by the patient as a value-adding service. Considering the value of the service provided involves a radical paradigm shift as value is defined by the recipient rather than by the provider of the service. The patient's experience has now become the third pillar of quality³. High-quality care must be safe (a *sine qua non* condition as unsafe care cannot be associated with quality), effective (it must result in some objective benefit) and value-adding from the patient's perspective.

The study by Morillo-Verdugo *et al.*⁴ makes perfect sense as it deals with the foundational elements of quality in healthcare, analyzing them from the patient's point of view. In the first place, the authors make it clear that there can be no specialists in complexity. Complex cases can only be successfully approached by multidisciplinary teams. An example of interdisciplinary cooperation is the involvement of pharmacists in the so-called "patient-centered prescription model"^{5,6}. Lack of coordination has its consequences as it results in medication errors, particularly in polymedicated patients with multiple morbidities and in cases where changes are made to the prescription⁷.

The second noteworthy aspect about the article is its interest in evaluating the patient's experience. Although taking into consideration the patient's viewpoint is of the essence, it is even more crucial to systematically use the patient's feedback to adjust clinical practice⁸. Tools are available to evaluate the patient's experience and, above all, to evaluate the impact of health providers' interventions⁹.

The third virtue of the paper by Morillo-Verdugo *et al.*⁴ is its spot-on identification of practical problems. A recent article in *The Economist*¹⁰ on the lessons learned from the COVID-19 pandemic highlighted a few very important elements. The first one was self-organization. The pandemic has brought to the fore the need to organize healthcare based on coordination of local resources, self-organization requiring acceptance of a certain degree of variability, which the authors describe. The second teaching is the importance to focus on the patients' needs. The article provides a clear-headed identification of the patients' needs: information, personal

treatment, therapeutic education, and collaboration. The third important aspect is the possibility of remote care, also pointed out by the patients in Morillo-Verdugo *et al.*¹⁰. The last lesson mentioned by the article is the need to move fast.

In the Spanish context, there may be a certain amount of uncertainty as to our ability to respond fast to needs which may not be critically urgent, but which are nevertheless important, such as interventions by multidisciplinary teams. Paradoxical as it may seem, a certain variability in the way multidisciplinary teams do their job could be of use. A one-size-fits-all approach is inefficient because needs are diverse, and resources are not homogeneous. Healthcare responses should always be local. Attention to variations in the healthcare model may be helpful along the learning process and lead to the adoption of new solutions. Two considerations about variability are in order here: although the healthcare model must be variable, variability should not be "intense" (whether there is a pharmacist on the team or not) and the variability of results should be minimized.

Two important challenges emerge from the article. The first one has to do with the idea of humanization. The advantages of the "industrialized" medical model (based on metrics and incentives) have been called into question for many years and a profound reflection is taking place at the present time on the impact of digitization¹¹. The interest in humanizing the care provided to patients is part of this movement. Use of the term humanization makes me ask myself two questions. The first one is whether the expression "humanizing care" has a shared meaning. I personally do not think it does. In my view, "humanization" should be defined by very specific traits, such as *proximity*, as suggested by Pere Casaldàliga (1928-2020), *kindness*, *conversation* and *respect of plurality*, which are key to integrate diverse worlds in a common space. These could be some of the elements



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.

allowing a shared understanding of the term “humanization”. The second aspect is highly subjective. When speaking about “humanizing” care we could be giving the impression that we, as healthcare providers, are the ones that improve the care provided to patients. However, “humanization” should “impregnate” the whole ecosystem and, as such, it should also result in an improvement of the treatment given by organizations to professionals. Improving the patients’ experience is not possible if the professionals’ experience is not improved too. Against this background, the results of the survey carried out by the Morillo-Verdugo *et al.* points to a few aspects that need improving, such as the treatment given to patients and the need to clarify the professional role of hospital pharmacists and to enhance their communication skills.

Finally, it is essential to determine the point of view from which the patients’ experience should be evaluated to permit a correct identification of all the players that should be involved. Patient associations are a very important source of knowledge. If the analysis is carried out from the point of view of health policies, associations may constitute valuable interlocutors. Nevertheless, the degree of participation of patient associations in Spain is too low to actually make meaningful a change in specific services. A recent

study estimated that less than 5% of patients are members of an association¹². Improving a service also requires listening to all its users (regardless of whether they are members of an association or not) as well as patient associations. Given the difficulties inherent in identifying patient “representatives”, it is essential to define archetypes (groups of patients with common needs) and guarantee a high level of diversity (different phases of the same disease) and plurality (listening to people with different values). It is essential to avoid stigmatization, promote inclusion, and see things from a gender perspective from the outset. Listening to the patient’s voice also means taking into consideration the point of view of caregivers. Listening to patients often requires using a wide range of strategies (focus groups combined with surveys, for example). This approach was used by the Hospital Clínic in Barcelona to improve their program aimed at educating insulin pump users¹³. The final result was an improvement of the educational program and the creation of a follow-up committee with the participation of patients.

In a nutshell, the patients’ perspective can be approached in different ways, but the first commandment should be to never to take anything for granted. When in doubt, asking questions is usually a good alternative, as exemplified by the work by Morillo-Verdugo *et al.*⁴.

Bibliography

1. Gray JA. The shift to personalised and population medicine. *Lancet*. 2013;382:200-1.
2. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477-81.
3. Doyle C, Lennox L, Bell D. A systematic review of evidence on the links between patient experience and clinical safety and effectiveness. *BMJ Open*. 2013;3:1-18.
4. Morillo-Verdugo R, Álvarez-Díaz A, Gorgas-Torner MQ, Poveda-Andrés JL, Mugarza-Borque F, Díaz-Olmo J. Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. *Proyecto Pharma-conectados. Farm Hosp*. 2021;45(5):268-76.
5. Espauella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, Ambllàs-Novellas J, Solà-Bonada N, *et al.* Modelo de prescripción centrada en la persona para mejorar la adecuación y adherencia terapéutica en los pacientes con multimorbilidad. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2017;52:278-81.
6. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, González-Bueno J, García-Sánchez V, Segura-Martín LA, Codina-Jané C, *et al.* Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. *Int J Clin Pharm*. 2021;43(4):990-7. DOI: 10.1007/s11096-020-01206-x
7. Harper A, Kukielka E, Jones R. Medication Reconciliation Process Failures. *Patient Safety J* [Internet]. 2021 [accessed 08/07/2021];3:10-22. Available at: <https://patientsafetyj.com/index.php/patientsaf/article/view/medication-reconciliation-process-failures/printer-friendly>
8. Delbrassine N, Dia O, Escarrabill J. The patient’s perspective in the health care system. *Shared Patient Experience (SPX)* [Internet]. Brussels: SPX; 2020 [accessed 08/07/2021]. Available at: <https://spexperience.org/en/publications/>
9. Escarrabill J, Almazán C, Barrionuevo-Rosas L, Moharra M, Fité A, Jiménez J. Elementos clave que influyen en la experiencia del paciente Patients reported experience measurements (PREM) [Internet]. Barcelona: Agencia de Calidad y Evaluación Sanitarias de Cataluña. Departamento de Salud. Generalitat de Cataluña; 2020 [accessed 08/07/2021]. Available at: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5048/elements_clau_influeixen_experiencia_pacient_2020_cas.pdf?sequence=5&isAllowed=y
10. How COVID-19 unleashed the NHS. The pandemic has brought forth a wave of innovation [Internet]. *The Economist* (11/19/2020) [accessed 08/07/2021]. Available at: <https://www.economist.com/britain/2020/12/03/how-covid-19-unleashed-the-nhs>
11. Rich Joseph. Doctors, Revolt! [Internet] *The New York Times*. Feb. 25, 2018, Section SR, Page 12 of the New York edition [accessed 08/07/2021]. Available at: <https://www.nytimes.com/2018/02/24/opinion/sunday/doctors-revolt-bernard-lown.html>
12. Mugarza Boque F (editor). *Asociaciones de pacientes. Análisis España 2020* [Internet]. Madrid. Propatients & Cátedra del paciente; 2020; p. 54 [accessed 08/08/2021]. Available at: https://propatients.com/wp-content/uploads/2021/07/MappingAAPP_Ebook_ProPatients.pdf
13. Quirós C, Jansà M, Viñals C, Giménez M, Roca D, Escarrabill J, *et al.* Experiences and real life management of insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2019;66:117-23.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal

Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with deep remission in inflammatory bowel disease

Óscar Pascual-Marmaneu¹, María D. Belles-Medall¹, Raúl Ferrando-Piqueres¹, Pedro Almela-Notari², María Mendoza-Aguilera¹, Tamara Álvarez-Martín¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. España. ²Servicio de Aparato Digestivo, Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. España.

Autor para correspondencia

Óscar Pascual Marmaneu
Avda. Hermanos Bou, n.º13, 6.º A
12003 Castellón. España.

Correo electrónico:
oscar_pas69@hotmail.com

Recibido el 19 de octubre de 2020;
aceptado el 17 de mayo de 2021.
Early Access date (08/18/2021).
DOI: 10.7399/fh.11574

Cómo citar este trabajo

Pascual-Marmaneu O, Belles-Medall MD, Ferrando-Piqueres R, Almela-Notari P, Mendoza-Aguilera M, Álvarez-Martín T. Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Farm Hosp.* 2021;45(5):225-33.

Resumen

Objetivo: La remisión profunda, definida como remisión clínico-analítica y curación de la mucosa, es el objetivo terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En este estudio se define el punto de corte óptimo de concentración valle de infliximab y adalimumab asociado a remisión profunda en fase de mantenimiento. El objetivo secundario es evaluar las covariables relacionadas con las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral y la remisión profunda.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó 120 y 122 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab y adalimumab. La proteína C reactiva < 5 mg/l y la calprotectina fecal < 100 µg/g se consideró para remisión analítica. En la enfermedad de Crohn, la remisión clínica se definió mediante puntuación Harvey Bradshaw < 5; la curación de la mucosa por puntuación endoscópica simple para enfermedad de Crohn < 3; en colitis ulcerosa, por índice total de Mayo < 3 e índice subendoscópico de Mayo < 2. Se realizó un análisis por curva de eficacia diagnóstica para determinar el *cutoff* asociado a remisión profunda. Las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral se clasificaron en cuartiles. Se utilizó la prueba χ^2 y Kruskal-Wallis para comparar variables discretas o continuas. Se realizó una regresión

Abstract

Objective: Deep remission defined by clinical-biomarker remission and mucosal healing has emerged as a new therapeutic target in inflammatory bowel disease. The aim of this study was to define an optimal cut-off concentration for infliximab and adalimumab during maintenance therapy associated with deep remission. The secondary objective, was to evaluate the influence of variables on anti tumor necrosis factor-alpha concentrations and deep remission.

Method: Retrospective study including 120 and 122 patients inflammatory bowel disease diagnosed who received maintenance therapy with infliximab and adalimumab. Biomarker remission was considered by C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g. Crohn's disease clinical remission was defined by a Harvey Bradshaw score < 5 and mucosal healing by a simple endoscopic score for Crohn's disease < 3. In ulcerative colitis, it was defined as a Mayo total score < 3 and Mayo endoscopic subscore < 2. Receiver operating characteristic test was performed to determine drug concentration thresholds associated with deep remission. Anti tumor necrosis factor-alpha concentrations were classified into quartiles. χ^2 and Kruskal-Wallis test were used to compare discrete and continuous variables between quartile groups. Multivariate

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Adalimumab; Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Monitorización terapéutica farmacocinética; Farmacocinética.

KEYWORDS

Infliximab; Adalimumab; Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis ulcerative; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics.



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.

logística multivariante para identificar las características de pacientes y serológicas asociadas a remisión profunda.

Resultados: Las concentraciones de antígeno de necrosis tumoral fueron superiores en remisión profunda en comparación con los que no la alcanzaron en infliximab (4,4; rango intercuartílico: 3,3-6,5 versus 2,3; rango intercuartílico: 1,1-4,2 µg/ml; $P < 0,005$) y adalimumab (6,3; rango intercuartílico: 4,2-8,2 versus 3,9; rango intercuartílico: 2,4-5,5 µg/ml; $P < 0,005$). Se identificó un *cutoff* de 3,1 µg/ml en infliximab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,72), y 6,3 µg/ml en adalimumab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,75). Los factores asociados a concentraciones más elevadas de infliximab fueron: elevado índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa de enfermedad inflamatoria intestinal, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g. En adalimumab, concentraciones más altas se relacionaron con coadministración de inmunosupresores, bajo índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g. Se identificó calprotectina fecal < 100 µg/g, proteína C reactiva < 5 mg/l, infliximab $\geq 3,1$ µg/ml y adalimumab $\geq 6,3$ µg/ml como factores asociados a remisión profunda.

Conclusiones: Las concentraciones valle de infliximab y adalimumab, proteína C reactiva < 5 mg/l y calprotectina fecal < 100 µg/g se asocian a remisión profunda. Se identifican concentraciones *cutoff* de 3,1 y 6,3 µg/ml en infliximab y adalimumab, respectivamente, como predictoras de remisión profunda.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) son dos de los principales tipos de enfermedad intestinal inflamatoria (EII). Aunque aún se desconoce su etiología, los estudios realizados han encontrado altas concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) tanto en pacientes con EC como en aquellos con CU en comparación con el grupo control¹. De ello se desprende que la terapia con anti-TNF es efectiva a la hora de inducir y mantener la remisión clínica y la curación de la mucosa (CM).

Adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) son fármacos anti-TNF de primera línea utilizados en caso de respuesta inadecuada a tratamiento convencional en pacientes con EII activa de moderada a severa. Aunque en los últimos años se han sumado nuevos fármacos biológicos (ustekinumab, vedolizumab, etc.) o inhibidores de JAK como tofacitinib² a las opciones farmacológicas dirigidas al tratamiento de la EII, las líneas disponibles tras el fracaso de los agentes anti-TNF son limitadas.

Sin embargo, entre un 10 y un 30% de los pacientes con EII tratados con agentes anti-TNF no responden a la terapia de inducción (ausencia de respuesta primaria), mientras que el 23-46% de los pacientes en remisión pierden respuesta durante el tratamiento (pérdida de respuesta secundaria). El mecanismo más habitualmente implicado en el desarrollo de la pérdida de respuesta es la formación de anticuerpos contra los agentes anti-TNF, que interfieren con la fijación del TNF, aceleran el aclaramiento de los fármacos y se asocian con menores niveles plasmáticos y una duración más corta de la respuesta³. La tasa de pérdida de respuesta a los 12 meses oscila entre el 23% y el 46% en pacientes con EC tratados con IFX o ADA⁴. Por consiguiente, alrededor del 25% de los pacientes con EC experimenta una pérdida de respuesta a IFX durante el primer año del tratamiento de mantenimiento⁵. Además, el perfil farmacocinético de los agentes anti-TNF varía enormemente de un paciente a otro en función de múltiples factores como el nivel de albúmina en sangre, el género, el índice de masa corporal (IMC), la presencia de inflamaciones sistémicas y la administración concomitante de agentes inmunosupresores⁶.

Concentraciones plasmáticas elevadas de estos agentes anti-TNF se han correlacionado con mejores resultados clínicos⁷. Dado que el gasto sanitario relacionado con la EII se ha atribuido principalmente a los costes farmacológicos⁸, la monitorización terapéutica de los fármacos administrados podría desempeñar un papel importante a la hora de reducir los costes sanitarios sin menoscabo de la eficacia⁹. La remisión profunda (RP), definida como remisión según biomarcadores, remisión clínica o CM, se ha convertido en una nueva diana terapéutica en el contexto de la EII¹⁰. No obstante, no se ha definido aún un punto de corte óptimo de concentración de IFX y ADA por encima del cual pueda afirmarse que se ha producido una RP.

El objetivo de este estudio fue definir un punto de corte óptimo de concentración valle de IFX y ADA durante la terapia de mantenimiento

logística regression was performed to identify patient characteristics and serological factor C-reactive protein rs associated with deep remission.

Results: Anti tumor necrosis factor-alpha concentrations were higher in patients with deep remission, in infliximab (4.4, interquartile range: 3.3-6.5 vs 2.3, interquartile range: 1.1-4.2 µg/mL, $P < 0.005$) and adalimumab (6.3, interquartile range: 4.2-8.2 vs 3.9, interquartile range: 2.4-5.5 µg/mL, $P < 0.005$). A Receiver operating characteristic test identified a concentration threshold of 3.1 µg/mL in infliximab (area under the Receiver operating characteristic test curve, 0.72) and 6.3 µg/mL in adalimumab (area under receiver operating characteristic test curve, 0.75) associated with deep remission. Factors associated with the highest quartiles of serum infliximab concentration were: elevated body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, C-reactive protein < 5 mg/L, and fecal calprotectin < 100 µg/g. In adalimumab, higher quartiles were related to concomitant immunosuppressants, low body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, and C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g. Multivariate regression identified fecal calprotectin < 100 µg/g, C-reactive protein < 5 mg/L, infliximab ≥ 3.1 µg/mL and adalimumab concentrations ≥ 6.3 µg/mL as factors significantly associated with deep remission.

Conclusions: Trough infliximab and adalimumab concentrations, C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g are associated with deep remission during maintenance therapy. Cutoff point of 3.1 and 6.3 g/mL for infliximab and adalimumab respectively, were identified as deep remission predictors.

asociada con RP en pacientes con EII. El objetivo secundario fue evaluar la influencia de variables sociodemográficas, clínicas, farmacológicas y de biomarcador sobre las concentraciones de anti-TNF y sobre la RP.

Métodos

Diseño del estudio, definiciones y población estudiada

Se trata de un estudio retrospectivo observacional unicéntrico que incluyó pacientes con EC y CU tratados con IFX o ADA en el Hospital General Universitario de Castellón entre diciembre de 2013 y diciembre de 2020. Todos los pacientes consecutivos incluidos respondieron al tratamiento de inducción con IFX o ADA, siendo tratados mediante una estrategia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento de IFX osciló entre 5 y 10 mg/kg, administrados cada 6 a 8 semanas. La dosis de ADA fue de 40 mg y se administró de forma semanal o quincenal.

La cohorte fue sometida a un examen endoscópico y a monitorización terapéutica farmacocinética. Se realizaron evaluaciones endoscópicas 5 días antes de la medición de las concentraciones valle de IFX y ADA. La evaluación de la actividad clínica de la enfermedad y las determinaciones serológicas se realizaron el día en que se midieron las concentraciones mínimas de IFX y ADA. Se excluyeron aquellos pacientes cuya dosificación no fue estable durante los 3 meses anteriores o los 30 días anteriores a la medición de las concentraciones valle de IFX o de ADA, respectivamente. Los datos analíticos y de tratamiento se obtuvieron a partir de las historias clínicas electrónicas de los pacientes hasta marzo de 2021. El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética de la Investigación del Departamento.

Definiciones de remisión profunda

Se definió la DP como una remisión tanto analítica como clínica, que asimismo debía estar acompañada de CM. Para la remisión analítica, la PCR debía ser inferior a < 5 mg/l y la calprotectina fecal (CF) < 100 µg/g. En la EC, se consideró que se había alcanzado la remisión clínica si la puntuación en la escala de Harvey Bradshaw (HB) era < 5 ; para la CM, el índice endoscópico simple para EC (SES-CD) debía ser < 3 . El estudio diagnóstico en pacientes con patología del íleon se realizó con la ayuda de estudios de enterorresonancia magnética. En CU, se requirió una puntuación total en la escala Mayo < 3 y, para la CM, el índice subendoscópico de Mayo debía ser < 2 .

Monitorización terapéutica farmacocinética

Las muestras séricas de IFX y ADA fueron recogidas de forma rutinaria y sistemática por el área de farmacocinética del departamento de farma-

cia. Las muestras se extrajeron justo antes de la siguiente administración de IFX o ADA (concentración valle) en tubos separadores de suero. Tras el centrifugado (1.500 x g durante 10 minutos), el suero se distribuyó en alícuotas en dos tubos Eppendorf de polietileno debidamente identificados y se almacenó a -20°C hasta su análisis. La monitorización terapéutica farmacocinética se realizó en estado estacionario, durante el tratamiento de mantenimiento, extrayéndose las muestras a partir de la semana 30 tras el comienzo del tratamiento con anti-TNF.

La concentración valle de anti-TNF y de anticuerpos frente a IFX (AAI) y ADA (AAA) se midió mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas *lisa-Tracker*® automatizado y clínicamente validado (Theradiag Laboratories®). Esta técnica mide las concentraciones de inhibidores del TNF- α libre y de anticuerpos antifármaco libres¹¹. El límite más bajo para la detección de concentraciones valle fue de $0,3\ \mu\text{g}/\text{ml}$ para anti-TNF y de $10\ \text{ng}/\text{ml}$ para los anticuerpos antifármaco.

Variables y serología basales

Se registraron las variables basales como el sexo, la edad en el momento del diagnóstico, el diagnóstico, el grado de fistulización perianal, la puntuación en la clasificación de Montreal de CU y EC, y la administración o no de tratamiento biológico previo. La duración de la terapia anti-TNF, el tratamiento biológico previo, el tratamiento concomitante con corticoides e inmunomoduladores, la presencia de hábito tabáquico, el peso, el IMC, los valores de PCR, CF, DR, remisión clínica, CM y las variables bioquímicas (hemoglobina, recuento de leucocitos, neutrófilos, plaquetas, albúmina) se determinaron el día de la extracción de muestras para el control terapéutico farmacocinético.

Análisis estadístico

Las características demográficas se representaron con medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para las variables continuas y mediante frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. En cuanto a las concentraciones plasmáticas de IFX y ADA, se realizó un análisis de las características operativas del receptor (ROC) utilizando la RP como variable de clasificación para calcular la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo, el valor predictivo negativo, la razón de probabilidades y el área bajo de la curva ROC (AUROC) con el valor p asociado. Las concentraciones de ADA e IFX de los grupos se compararon mediante la prueba U de Mann-

Whitney según la RP. Los niveles de RP se relacionaron con los incrementos en las concentraciones de anti-TNF mediante la prueba de chi cuadrado. Las concentraciones de anti-TNF se clarificaron en cuartiles. La prueba de chi cuadrado y la de Kruskal-Wallis se utilizaron para comparar las variables discretas o continuas entre los grupos de cuartiles. La prueba de chi-cuadrado y la de Mann-Whitney se utilizaron para realizar una evaluación univariante encaminada a determinar las variables categóricas o cuantitativas asociadas con la RP, respectivamente. Se llevó a cabo una regresión logística binaria multivariante, que incluyó las variables del análisis univariante realizado previamente con un valor de $p < 0,1$, tras aplicar el método regresivo de Wald para identificar las variables independientes asociadas con la RP. Los resultados se expresaron en términos de ratios de probabilidades, con intervalos de confianza del 95%. El valor de p debía ser $< 0,05$ para que los resultados fueran considerados estadísticamente significativos. El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa informático STATA (versión 14,0).

Resultados

Población del estudio

Se incluyeron 120 y 122 pacientes tratados con IFX y ADA, respectivamente. La mayoría de los pacientes mostraron remisión analítica de conformidad con sus niveles de PCR $< 5\ \text{mg}/\text{l}$ (IFX, $n = 95$, 79,2%) (ADA, $n = 80$, 65,6%) y CF $< 100\ \mu\text{g}/\text{g}$ (IFX, $n = 80$, 66,7%) (ADA, $n = 72$, 59,0%). La RP se alcanzó en 52 de los 120 (43,3%) pacientes tratados con IFX y en 52 de los 122 (42,6%) tratados con ADA. Las características de la enfermedad y de los pacientes se recogen en la tabla 1.

Concentraciones de anti-TNF y remisión profunda

Las concentraciones medianas (RIC) de anti-TNF fueron significativamente más altas en pacientes en RP que en los que no la alcanzaron, tanto para los pacientes tratados con IFX (4,4; RIC: 3,3-6,5 versus 2,3; RIC: 1,1-4,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$; $p < 0,05$) como en aquellos tratados con ADA (6,3; RIC: 4,2-8,2 versus 3,9; RIC: 2,4-5,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$; $P < 0,05$). El análisis de la curva ROC identificó umbrales de concentración asociados con RP estadísticamente significativos de $3,1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ para IFX y de $6,3\ \mu\text{g}/\text{ml}$ para ADA (figura 1). Las concentraciones séricas de anti-TNF más elevadas se asociaron con tasas más altas de RP en pacientes tratados tanto con IFX como ADA (figura 2). Los factores asociados con los cuartiles de las concentraciones séricas de anti-TNF se enumeran en la tabla 2. Los factores asociados con una mayor

Figura 1. Curva ROC para las concentraciones valle de infliximab y adalimumab en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (con remisión profunda versus sin remisión profunda).

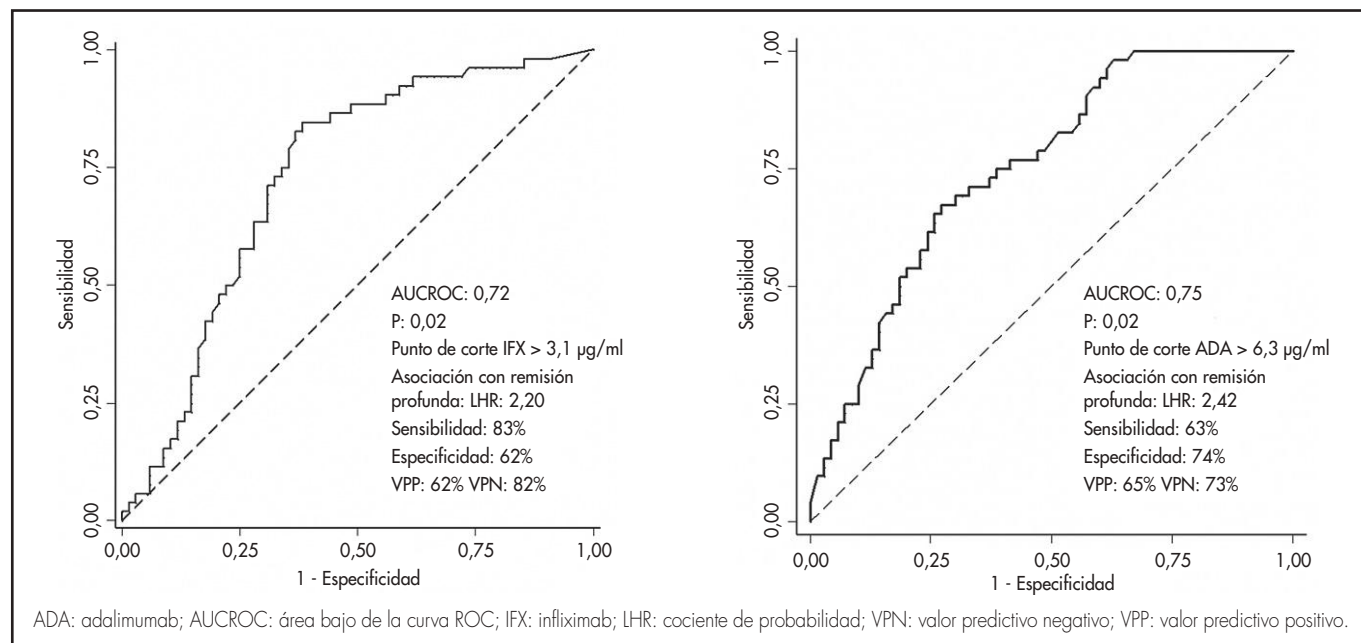


Tabla 1. Características de los pacientes

Anti-TNF	Infliximab	Adalimumab
N	120	122
Varones (%)	83 (69,2)	67 (54,9)
Edad al momento del diagnóstico, mediana (RIC) (año)	35 (24-46)	33 (22-48)
Edad al momento de medir el nivel valle de anti-TNF, mediana (RIC) (año)	43 (34-55)	40 (36-52)
Duración del tratamiento anti-TNF MTF, mediana (RIC) (mes)	10,9 (7,1-16,7)	26,3 (11,1-46,7)
Enfermedad de Crohn (%)	89 (74,2)	102 (83,6)
Cirugía previa por EI, n (%)	37 (30,8)	51 (41,8)
Fistulización perianal EC (%)	36/89 (40,4)	50/102 (49,0)
EC localización†, (%): L1;L2;L3	24/89 (27); 17/89 (19); 48/89 (54)	31/102 (30); 11/102 (11); 60/102 (59)
Comportamiento EC† (%): B1; B2; B3	39/89 (44); 22/89 (25); 28/89 (31)	44/102 (43); 21/102 (21); 37/102 (36)
Extensión de la CU† (%): E1; E2; E3	1/31 (3); 16/31 (52); 14/31 (45)	0/20 (0); 12/20 (60); 8/20 (40)
Tratamiento previo con biológicos (%)	44 (36,7)	28 (22,9)
Intensificación de dosis	48 (40,0)	60 (49,2)
Corticoides concomitantes (%)	18 (15,0)	17 (13,9)
Inmunomoduladores concomitantes (%)	58 (48,3)	55 (45,1)
Tabaquismo (%)	20 (16,7)	30 (24,6)
Peso, mediana (RIC) (kg)	76,2 (66,8-88,3)	75,1 (64,5-85,8)
IMC, mediana (RIC) (kg/m²)	23,9 (20,0-27,8)	23,6 (21,1-26,2)
PCR < 5 mg/l (%)	95 (79,2)	80 (65,6)
CF < 100 µg/g (%)	80 (66,7)	72 (59,0)
RP	52 (43,3)	52 (42,6)
Remisión clínica	62 (51,7)	55 (45,1)
CM	56 (46,7)	60 (49,2)
Variables bioquímicas		
Hemoglobina, mediana (RIC) (g/dl) (n ¼ 100)	13,8 (11,6-14,7)	13,1 (11,8-14,5)
Recuento de leucocitos, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 97)	8,2 (5,7-10,5)	8,3 (5,6-10,7)
Neutrófilos, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 92)	5,2 (3,5-7,4)	5,6 (3,7-7,5)
Plaquetas, mediana (RIC) (10 ⁹ /l) (n ¼ 100)	320 (270-401)	340 (288-430)
Albumina, mediana (RIC) (g/l) (n ¼ 98)	4,2 (4,0-4,5)	4,1 (4,0-4,3)

Anti-TNF: antígeno de necrosis tumoral; CF: calprotectina fecal; CM: curación de la mucosa; CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; IMC: índice de masa corporal; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PRC: proteína C reactiva; RIC: rango intercuartílico; RP: remisión profunda.

†Clasificación de Montreal de la Enfermedad de Crohn. Localización: L1 íleon terminal, L2 colon, L3 ileocólica y L4 tracto digestivo alto. Comportamiento: B1 no estenosante no fistulizante, B2 estenosante, y B3 fistulizante.

‡Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa: E1 proctitis ulcerosa, E2 colitis ulcerosa izquierda y E3 colitis ulcerosa extensa.

Figura 2. Tasas de remisión profunda por incrementos de concentraciones valle de 3 µg/ml en infliximab y adalimumab. (Los valores p indican la comparación entre distintas concentraciones). Prueba de chi cuadrado (asociación lineal por lined).

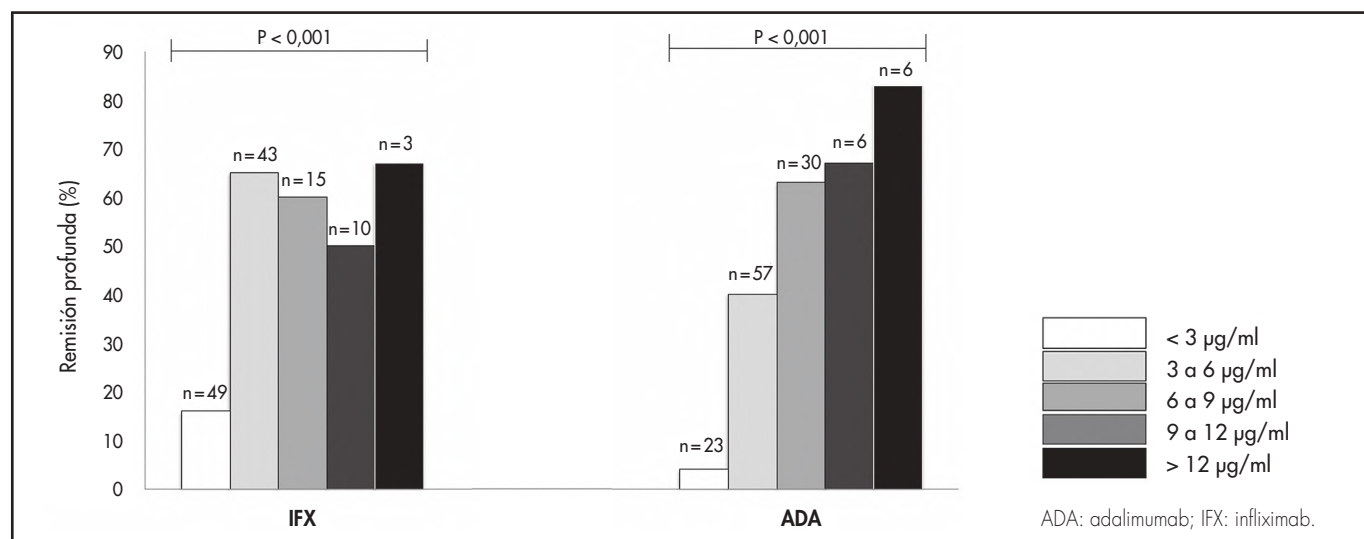


Tabla 2. Resumen de factores que influyen sobre las concentraciones séricas de infliximab y adalimumab

Concentración de infliximab		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 30)	Q3 (n = 30)	Q4 (n = 30)	P ^a
Varones (%)		21 (70,0)	18 (60,0)	20 (66,7)	24 (80)	0,402
Edad en el momento de MTF, mediana (RIQ) (años)		42,5 (31,9-50,2)	41,3 (30,7-54,1)	42,5 (35,2-52,5)	53,9 (34,6-56,6)	0,391
Duración de IFX, mediana (RIQ) (meses)		12,0 (7,2-16,0)	9,2 (7,1-19,5)	7,1 (7,0-10,6)	12,2 (7,1-28,6)	0,092
Enfermedad de Crohn ^b (%)		24 (80,0)	22 (73,3)	21 (70,0)	22 (73,3)	0,843
Fistulización perianal EC (%)		10/24 (41,7)	8/22 (36,4)	11/21 (52,4)	7/22 (31,8)	0,554
Cirugía previa por EI (%)		14 (46,7)	12 (40,0)	6 (20,0)	5 (16,7)	0,027
Localización EC (%):	L1	5/24 (20,8)	6/22 (27,3)	7/21 (33,3)	6/22 (27,3)	0,827
	L2	3/24 (12,5)	5/22 (22,7)	5/21 (23,8)	4/22 (18,2)	0,758
	L3	14/24 (58,3)	10/22 (45,5)	11/21 (52,4)	13/22 (59,1)	0,782
Comportamiento EC (%):	B1	7/24 (29,2)	8/22 (36,4)	12/21 (57,1)	12/22 (54,6)	0,162
	B2	4/24 (16,7)	6/22 (27,3)	7/21 (33,3)	5/22 (22,7)	0,615
	B3	9/24 (37,5)	6/22 (27,3)	5/21 (23,8)	8/22 (36,4)	0,705
Extensión de la CU (%):	E1	0/6 (0,0)	0/8 (0,0)	0/9 (0,0)	1/8 (12,5)	0,396
	E2	2/6 (33,3)	3/8 (37,5)	5/9 (55,6)	6/8 (75,0)	0,355
	E3	1/6 (16,7)	3/8 (37,5)	5/9 (55,6)	5/8 (62,5)	0,318
Intensificación dosis de IFX		10 (33,3)	16 (53,3)	14 (46,7)	8 (26,7)	0,135
Inmunomoduladores concomitantes (%)		14 (46,7)	12 (40,0)	15 (50,0)	17 (56,7)	0,629
Corticoides concomitantes (%)		7 (23,3)	6 (20,0)	3 (10,0)	2 (6,7)	0,256
Peso, mediana (RIQ) (kg)		73,2 (61,8-80,3)	73,8 (63,7-82,3)	76,4 (69,5-89,3)	79,2 (70,3-90,6)	0,080
IMC basal, mediana (RIQ), kg/m²		21,3 (18,1-25,5)	22,7 (18,8-25,7)	24,5 (23,8-27,9)	26,8 (25,4-30,2)	0,021
Albúmina, mediana (RIQ), g/l		4,0 (3,9-4,2)	4,2 (4,1-4,5)	4,3 (4,2-4,5)	4,3 (4,3-4,6)	0,062
PCR < 5 mg/l (%)		18 (60,0)	22 (73,3)	27 (90,0)	28 (93,3)	0,004
CF < 100 µg/g		11 (36,7)	18 (60,0)	24 (80,0)	27 (90,0)	<0,001
AAI (%)		7 (23,3)	-	-	-	-
Concentración de adalimumab		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 31)	Q3 (n = 31)	Q4 (n = 30)	P ^a
Varones (%)		17 (56,7)	16 (51,6)	16 (51,6)	18 (60,5)	0,891
Edad en el momento de medir nivel valle ADA, mediana (RIQ) (años)		39,5 (36,9-48,2)	46,1 (35,13-60,9)	37,5 (33,2-43,1)	39,7 (34,7-48,7)	0,410
Duración ADA, mediana (RIQ) (meses)		34,8 (17,2-59,8)	23,4 (13,0-40,0)	15,7 (7,3-30,1)	22,0 (9,1-47,7)	0,864
Enfermedad de Crohn ^b (%)		24 (80,0)	28 (90,3)	24 (77,4)	26 (86,7)	0,498
Fistulización perianal EC (%)		16/24 (66,7)	14/28 (50,0)	12/24 (50,0)	8/26 (31,7)	0,091
Cirugía previa por EI (%)		13 (26,7)	20 (45,2)	10 (41,9)	8 (53,3)	0,014
Localización EC [†] (%):	L1	6/24 (25,0)	11/28 (39,3)	5/24 (20,8)	9/26 (34,6)	0,452
	L2	2/24 (8,3)	5/28 (17,9)	2/24 (8,3)	2/26 (7,7)	0,570
	L3	18/24 (75,0)	17/28 (60,7)	15/24 (62,5)	10/26 (38,5)	0,065
Comportamiento EC [†] (%):	B1	9/24 (37,5)	13/28 (46,4)	14/24 (58,3)	8/26 (30,8)	0,229
	B2	6/24 (25,0)	3/28 (10,7)	6/24 (25,0)	6/26 (23,2)	0,505
	B3	8/24 (33,3)	11/28 (39,3)	7/24 (29,2)	11/26 (42,3)	0,769
Extensión de la CU [‡] (%):	E1	0/6 (0,0)	0/3 (0,0)	0/7 (0,0)	0/4 (0,0)	-
	E2	4/6 (66,7)	2/3 (66,7)	4/7 (57,1)	2/4 (50,0)	0,949
	E3	2/6 (33,3)	0/3 (0,0)	3/7 (42,9)	¾ (75,0)	0,243
Intensificación dosis ADA		10 (33,3)	18 (58,1)	16 (51,6)	16 (51,6)	0,233
Inmunomoduladores concomitantes (%)		5 (16,7)	10 (32,3)	20 (64,5)	20 (66,7)	<0,001
Corticoides concomitantes (%)		8 (26,7)	5 (16,1)	3 (9,7)	1 (3,3)	0,059
Peso, mediana (RIQ) (kg)		80,1 (69,2-89,2)	77,7 (65,3-84,1)	74,9 (63,5-82,1)	72,3 (61,8-79,9)	0,070
IMC basal, mediana (RIQ), kg/m²		28,6 (25,3-30,6)	27,8 (22,9-31,4)	23,2 (19,8-27)	21,2 (19,4-26,8)	0,004
Albúmina, mediana (RIQ), g/l		4,1 (3,9-4,5)	4,2 (4,1-4,4)	4,2 (4,0-4,5)	4,3 (4,0-4,6)	0,073
PCR < 5 mg/l (%)		14 (46,7)	18 (58,0)	23 (74,2)	25 (83,3)	0,013
CF < 100 µg/g		9 (30,0)	18 (58,1)	20 (64,5)	25 (83,3)	<0,001
AAA (%)		5 (16,7)	-	-	-	-

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; ATI: anticuerpos frente a infliximab; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; Inmunomoduladores: tiopurina; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PCR: proteína C reactiva; FC: calprotectina fecal; RIQ: rango intercuartílico.

^aSe utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y de chi cuadrado para comparar las variables continuas y las discretas, respectivamente.

^bPorcentaje de EC frente a CU.

[†]Clasificación de Montreal de la enfermedad de Crohn. Localización: L1 íleon terminal, L2 colon, L3 ileocólica, y L4 tracto digestivo alto. Comportamiento: B1 no estenosante no fistulizante, B2 estenosante, y B3 fistulizante.

[‡]Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa: E1 proctitis ulcerosa, E2 CU izquierda, y E3 CU extensa.

concentración de IFX fueron un mayor IMC, no haber sido operado previamente por EII, concentraciones de PCR < 5 mg/l y CF < 100 µg/g. En pacientes tratados con ADA, los factores asociados con una mayor concentración del fármaco fueron la administración concomitante de inmunomoduladores, bajo IMC, no haber sido operado previamente por EII, y concentraciones de PCR < 5 mg/l y de CF < 100 µg/g.

Anticuerpos anti-TNF y remisión profunda

De todos los pacientes en tratamiento anti-TNF, sólo 7 (6%) de los que recibieron IFX y 5 (4%) de los que recibieron ADA desarrollaron AAI y AAA, respectivamente. Los niveles de anticuerpo oscilaron entre 16 y 1.440 ng/ml para los AAI y entre 12 y 672 ml para los AAA.

Factores asociados con la remisión profunda

El análisis univariante identificó los niveles de CF < 100 µg/g (p = 0,001) y de PCR < 5 mg/l (p = 0,028) y las concentraciones de IFX ≥ 3,1 µg/ml

(P < 0,001) como variables asociadas con RP en pacientes tratados con IFX. En los pacientes tratados con ADA, las variables asociadas con DP según el análisis univariante fueron CF < 100 µg/g (p = 0,001), PCR < 5 mg/l (p = 0,002), concentraciones de ADA ≥ 6,3 µg/ml (p < 0,001) y ATA positivo (p = 0,049) (Tabla 3).

Según el análisis de regresión logística binario multivariante, la RP se asoció con valores de CF < 100 µg/g (p = 0,039), PCR < 5 mg/l (p = 0,035), y concentraciones de IFX ≥ 3,1 µg/ml (P = 0,008) en pacientes tratados con IFX, y de CF < 100 µg/g (p = 0,030), PCR < 5 mg/l (p = 0,015) y concentraciones de ADA ≥ 6,3 µg/ml (p = 0,010) en pacientes tratados con ADA (Tabla 4).

Discusión

El tratamiento individualizado por objetivos (*treat-to-target*) se ha definido como nueva estrategia terapéutica encaminada a optimizar los resultados clínicos. El estudio demostró que unas concentraciones más elevadas

Tabla 3. Análisis univariante de las variables basales que influyen sobre la remisión profunda

Variables basales	IFX			ADA			
	RP* (N = 52)	Sin RP (N = 68)	P	RP (N = 52)	No RP (N = 70)	P	
Varones, (%)	35 (67,3)	48 (70,6)	0,700	30 (57,7)	37 (52,9)	0,596	
Edad en el momento de medir nivel valle anti-TNF, mediana (RIQ) (años)	44 (32-56)	42 (30-55)	0,569	40 (32-56)	41 (31-60)	0,580	
Duración enfermedad: mediana (RIQ), (años)	7,8 (2,2-12,1)	8,5 (2,8-12,5)	0,721	6,9 (4,8-10,1)	7,2 (4,7-12,2)	0,489	
Enfermedad de Crohn (%) ^a	36 (69,2)	53 (77,9)	0,280	46 (88,5)	56 (80,0)	0,212	
Fistulización perianal EC (%)	11/36 (30,6)	25/53 (47,2)	0,117	20/46 (43,5)	30/56 (53,6)	0,310	
Cirugía previa por EII (%)	18 (34,6)	19 (27,9)	0,433	20 (38,5)	31 (44,3)	0,519	
Localización EC (%):	L1	10/36 (27,8)	14/53 (26,4)	0,537	14/46 (30,4)	17/56 (30,4)	0,310
	L2	8/36 (22,2)	9/53 (17,0)		4/46 (8,7)	7/56 (12,5)	
	L3	21/36 (58,3)	27/53 (50,9)		24/46 (52,2)	36/56 (64,3)	
Comportamiento EC (%)	B1	15/36 (41,7)	24/53 (45,3)	0,652	19/46 (41,3)	25/56 (44,6)	0,587
	B2	9/36 (25,0)	13/53 (24,5)		8/46 (17,4)	13/56 (23,2)	
	B3	12/36 (46,2)	16/53 (30,2)		18/46 (39,1)	19/56 (33,9)	
Extensión CU (%)	E1	1/16 (6,25)	0/15 (0,0)	0,376	0/6 (0,0)	0/14 (0,0)	0,439
	E2	10/16 (62,5)	6/15 (40,0)		5/6 (83,3)	7/14 (50,0)	
	E3	6/16 (37,5)	8/15 (53,3)		3/6 (50,0)	5/14 (35,7)	
Intensificación dosis IFX/ADA	18 (34,6)	30 (44,1)	0,292	22 (42,3)	38 (54,3)	0,191	
Corticoides concomitantes (%)	7 (13,5)	11 (16,2)	0,680	6 (11,5)	11 (15,7)	0,510	
Inmunomoduladores concomitantes (%)	27 (51,9)	31 (45,6)	0,491	27 (51,9)	28 (40,0)	0,191	
Tratamiento previo con biológicos (%)	20 (38,5)	24 (35,3)	0,721	9 (17,3)	19 (27,1)	0,201	
Tabaquismo al iniciar IFX (%)	5 (9,6)	15 (22,1)	0,070	10 (19,2)	20 (28,6)	0,236	
Peso, mediana (RIQ) (kg)	77,2 (68,4-90,1)	74,8 (66,3-86,8)	0,180	76,1 (65,8-88,1)	73,9 (62,3-84,2)	0,191	
IMC, mediana (RIQ), kg/m ²	25,4 (23,1-29,2)	23,5 (20,4-26,2)	0,130	24,9 (22,1-27,2)	23,2 (21,8-25,9)	0,192	
Albúmina basal, mediana (RIQ), g/l	4,3 (3,9-4,5)	4,1 (3,7-4,3)	0,125	4,3 (4,0-4,6)	4,0 (3,8-4,3)	0,090	
CF basal < 100 µg/g (%)	43 (82,7)	37 (54,4)	0,001	40 (76,9)	32 (45,7)	0,001	
PCR basal < 5 mg/l (%)	46 (88,5)	49 (72,1)	0,028	42 (80,8)	38 (54,3)	0,002	
Inmunogenicidad (AAI o AAA)	1 (1,9)	6 (8,8)	0,112	0 (0,0)	5 (7,1)	0,049	
Concentración de IFX ≥ 3,1 µg/ml	43 (82,7)	27 (39,7)	< 0,001	-	-	-	
Concentración de ADA ≥ 6,3 µg/ml	-	-	-	27 (51,9)	13 (18,6)	<0,001	

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; AAI: anticuerpos frente a infliximab; CU: colitis ulcerosa; IMC: índice de masa corporal; Inmunomoduladores: tiopurina; MTF: monitorización terapéutica farmacocinética; PCR: proteína C reactiva; FC: calprotectina fecal; RIQ: rango intercuartílico.

^aPorcentaje de EC versus CU.

*La remisión profunda se definió como una combinación de remisión clínica, normalización de biomarcadores y remisión endoscópica.

Tabla 4. Variables asociadas con la remisión profunda

Marcadores pronósticos	Infliximab					
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
CF < 100 µg/g	5,8	(1,8-20,6)	0,001	4,4	1,3-15,7	0,039
PCR < 5 mg/l	4,7	(1,2-19,8)	0,028	4,1	1,1-14,2	0,035
IFX ≥ 3,1 µg/ml	6,3	(2,2-22,5)	< 0,001	5,3	1,5-17,7	0,008
Marcadores pronósticos	Adalimumab					
	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	OR	IC 95%	P	OR	IC 95%	P
CF < 100 µg/g	6,9	(2,3-25,3)	0,001	5,3	1,6-18,5	0,030
PCR < 5 mg/l	7,1	(1,3-26,1)	0,002	4,9	1,3-15,8	0,015
ADA ≥ 6,3 µg/ml	6,6	(3,4-26,8)	< 0,001	5,8	2,6-16,8	0,010
AAA	0,8	(0,6-1,0)	0,049			

AAA: anticuerpos frente a adalimumab; ADA: adalimumab; CF: calprotectina fecal; IC: intervalo de confianza; IFX: infliximab; OR: razón de probabilidades; PCR: proteína C reactiva.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante que incluyó variables procedentes del análisis univariante con un valor de $p < 0,1$, tras la aplicación del método regresivo de Wald para identificar las variables independientes asociadas con la remisión profunda.

de IFX y ADA durante la terapia de mantenimiento en pacientes con EI se asociaban con mayores tasas de RP.

La monitorización terapéutica de los agentes anti-TNF se ha asociado con normalización de biomarcadores y remisión clínica. En un estudio de 1.487 muestras procedentes de 483 pacientes, una concentración de IFX > 2,9 µg/ml estuvo asociada con un nivel de PCR < 5 mg/l¹². Un metanálisis¹³ de 22 estudios demostró que una concentración valle de IFX más elevada se relaciona con remisión clínica y que un punto de corte de concentración de IFX por encima de 2 µg/ml supone una mayor probabilidad de remisión clínica. De igual modo, mayores concentraciones de ADA se han asociado con mejores resultados clínicos. Un metanálisis¹⁴ que incluye siete estudios observacionales, una revisión sistemática, un metanálisis y un análisis *post hoc* de los resultados de un ensayo clínico sugieren que el rango de concentraciones de ADA varía según cada diana, postulando una concentración de 4,8 µg/ml como punto de corte para la remisión clínica.

Los análisis de regresión logística univariantes y multivariantes realizados en este estudio muestran una fuerte correlación entre las concentraciones de IFX y ADA y la RP. Específicamente, se identificó un punto de corte de concentración valle de 3,1 µg/ml para IFX y de 6,3 µg/ml para ADA. El punto de corte para la RP fue inferior al observado en otros estudios¹⁵⁻¹⁸, que proponen una ventana terapéutica de 5-10 µg/ml para IFX y de 8-12 µg/ml para ADA para alcanzar la CM. No obstante, las concentraciones valle medidas en estos estudios no se obtuvieron en estado estacionario, lo que podría explicar que propusieran un rango terapéutico más elevado. En este sentido, los puntos de corte descritos en la bibliografía son muy heterogéneos, llegando algunos estudios a proponer valores de 3,4 µg/ml⁹ para IFX y de 4,9 µg/ml para ADA²⁰. Este estudio incluyó un alto porcentaje de pacientes que habían sido sometidos a intervención quirúrgica a causa de EI, sin que se observaran diferencias en materia de RP a pesar de que presentarían menores concentraciones de anti-TNF. Los anti-TNF han demostrado una alta eficacia en la prevención de recidiva endoscópica de EC²¹. Sorrentino *et al.*²² sugirieron que, aunque las dosis más bajas de IFX daban lugar a menores concentraciones del fármaco en plasma, también conseguían mantener la remisión clínica y endoscópica en este tipo de pacientes. Aunque nuestro estudio identificó un punto de corte específico asociado a la RP, el rango de concentraciones asociado con la RP fue bastante amplio, oscilando entre 0 y 14,4 µg/ml, y entre 2,36 y 15,6 µg/ml para IFX y ADA, respectivamente. De esto se deduce la necesidad de individualizar las concentraciones diana tanto de IFX como de ADA. Un nivel de IFX de hasta 3,1 µg/ml produjo un incremento en la tasa de RP, mientras que concentraciones más altas del fármaco no se asociaron con un incremento mucho mayor de la RP. En el caso de ADA, puesto que niveles altos del fármaco en sangre (>12 µg/ml) consiguen aumentar la RP, es posible que algunos pacientes requieran con-

centraciones aún más altas para obtener mejores resultados. En este sentido, Plevris *et al.*²³ explican que son necesarias concentraciones más altas de ADA para el cierre de una fístula. Sin embargo, puesto que sólo seis pacientes de este estudio lograron esas concentraciones, no se pudieron extraer conclusiones en ese aspecto.

En línea con la evidencia disponible, se identificaron niveles de PCR < 5 mg/l²⁴ y de CF < 100 µg/g²⁵ como predictores independientes de RP. Además, un alto IMC, la ausencia de operaciones previas por EI, y unas concentraciones de PCR < 5 mg/l y de CF < 100 µg/g en pacientes tratados con IFX, así como la coadministración de inmunomoduladores, un bajo IMC, la ausencia de cirugías previas por EI, y unas concentraciones de PCR < 5 mg/l, y de CF < 100 µg/g en pacientes tratados con ADA, tienen una influencia positiva en la consecución de concentraciones valle más altas. La influencia del IMC estuvo en consonancia con la descrita en un estudio farmacocinético²⁶ de 24 pacientes tratados con IFX. En dicho estudio, un IMC elevado se correlacionó con concentraciones postinfusión más altas. Sin embargo, dichas concentraciones no se correlacionaron con una mayor tasa de respuesta, lo que sugiere que las concentraciones del fármaco en sangre no se correlacionaron con las concentraciones observadas en los tejidos. En el caso de ADA, Sánchez *et al.* demostraron en un estudio farmacocinético prospectivo que el IMC desempeñaba un papel en el aparente aclaramiento de ADA y era una variable significativa en la farmacocinética del fármaco²⁷.

A diferencia de lo descrito en otros estudios²⁸, la administración de inmunomoduladores en estos pacientes no demostró estar correlacionada con las concentraciones de IFX. No obstante, en un estudio retrospectivo multicéntrico²⁹, la retirada del tratamiento con inmunomoduladores tras al menos 6 meses de administración de IFX no produjo una reducción de las concentraciones valle de IFX en pacientes con EC. En ese sentido, la duración mediana del tratamiento con IFX de los pacientes incluidos en este estudio, que fue de 10,9 meses, podría haber influido en la ausencia de impacto de la coadministración de inmunomoduladores en las concentraciones de IFX. Por contra, la coadministración de inmunomoduladores se asoció con concentraciones más altas de ADA, en consonancia con lo descrito por Matsumoto *et al.*³⁰ que, tras evaluar la eficacia del tratamiento con ADA con y sin azatioprina en pacientes con EC determinaron, aunque sin hallar diferencias significativas ($p = 0,084$), que la coadministración de inmunomoduladores aumentaba las concentraciones mínimas de ADA.

La inmunogenicidad fue cuantitativamente más elevada en pacientes tratados con IFX que en aquellos que recibieron ADA. De hecho, sólo 7 (6%) pacientes tratados con IFX y 5 (4%) tratados con ADA desarrollaron anticuerpos frente al fármaco. No obstante, el porcentaje de inmunogenicidad observado en la bibliografía varía, según un análisis reciente, en función del método de inmunoensayo utilizado, entre un 0% y un 79% en

pacientes tratados con IFX y entre el 0% y el 87% en aquellos tratados con ADA³¹. La presencia de anticuerpos AAI y AAA se ha asociado a una pérdida de respuesta clínica^{32,33}. En este estudio, los AAA se relacionaron negativamente con la RP en el análisis univariante, pero no en el multivariante. Además, sólo 1 de los 7 pacientes con EI con AAI y ninguno con AAA estaban en RP.

El uso de un ensayo farmacosenible que sólo detecta concentraciones de inhibidores TNF- α libres y anticuerpos antifármaco libres y es incapaz de medir anticuerpos antifármaco en presencia de inhibidores TNF- α , podría haber influido en la baja prevalencia de pacientes con inmunogenicidad positiva. Algunos ensayos de tolerancia¹¹ utilizan un tampón ácido que disocia los inmunocomplejos entre los anticuerpos antifármaco y ADA o IFX, permitiendo la determinación de los anticuerpos antifármaco que forman parte de estos inmunocomplejos. La monitorización terapéutica mediante estos kits podría mejorar la detección de la sensibilidad e inmunogenicidad, posibilitando un análisis más riguroso de la influencia de los anticuerpos antifármaco en la RP. Sin embargo, un análisis *post hoc* del ensayo TAXIT³⁴, en el que se evaluó la relevancia clínica de los AAI utilizando un ensayo de tolerancia farmacológica, determinó que sólo las altas concentraciones de AAI, que normalmente también pueden detectarse en un ensayo de sensibilidad farmacológica, persisten en el tiempo, son clínicamente relevantes y permiten un cambio de tratamiento más eficiente desde el punto de vista del coste.

El principal punto fuerte de este estudio es la evaluación sistemática de la RP, considerada como una nueva diana terapéutica, a través de biomarcadores y escalas endoscópicas. Esto lo diferencia de otros estudios que evalúan el impacto de la monitorización farmacocinética de IFX o ADA utilizando exclusivamente biomarcadores o evaluaciones clínicas o endoscópicas sin normalizar. Además, este estudio ha identificado un punto de corte óptimo de concentración valle de IFX y de ADA.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser mencionadas. Al tratarse de un estudio retrospectivo unicéntrico con datos del mundo real es imposible excluir completamente la presencia de factores de confusión. No se realizó una recogida centralizada de los datos de las endoscopias, por lo que la variabilidad interobservador puede haber influido en los resultados. La toma de muestras se realizó en distintos momentos durante el transcurso de la enfermedad, incluyéndose un alto porcentaje de pacientes con pautas intensificadas. Esto pudo haber derivado en una infraestimación de los puntos de corte, ya que aquellas concentraciones que, debido a la mala respuesta requirieron una intensificación del tratamiento, no fueron evaluadas. Además, criterios de evaluación clínicos como la hospitalización o la colectomía no fueron objeto de análisis. El nivel medio de albúmina en sangre, biomarcador clásico del aclaramiento de anti-TNF y de enteropatía, se mantuvo en rangos normales (4 g/l) y no demostró estar

relacionado con las concentraciones plasmáticas de los fármacos ni con la RP.

En suma, nuestros hallazgos ponen de manifiesto que las concentraciones valle de IFX y ADA (PCR < 5 mg/l y CF < 100 μ g/g) se asocian de manera estadísticamente significativa con la RP durante el tratamiento de mantenimiento. Cabe destacar que se encontró que un punto de corte óptimo de 3,1 para IFX y de 6,3 μ g/ml para ADA era capaz de predecir ese resultado.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Nuestros agradecimientos al Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Castellón por la colaboración en el diseño del estudio.

Conflictos de interés

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La remisión profunda, definida como remisión clínica y cicatrización de la mucosa digestiva, ha surgido como nuevo objetivo terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En este sentido, diversos estudios evalúan el impacto de la monitorización farmacocinética de infliximab y adalimumab en el abordaje de la enfermedad inflamatoria intestinal. Sin embargo, la mayoría miden la respuesta a estos antifármacos de necrosis tumoral utilizando variables intermedias como biomarcadores analíticos, criterio facultativo no estandarizado o escalas de remisión clínica. En este sentido, en este trabajo se evalúa la asociación de concentraciones séricas de infliximab y adalimumab durante la terapia de mantenimiento mediante el uso de la remisión profunda como objetivo clínico en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Este estudio aporta mayor evidencia respecto a la importancia clínica que implican las concentraciones séricas de estos antifármacos de necrosis tumoral en la remisión profunda. Se demuestra el valor añadido que supone la monitorización de los antifármacos de necrosis tumoral en los servicios de farmacia hospitalaria. Asimismo, avala la importancia de la participación del farmacéutico hospitalario en la toma de decisiones sobre estos fármacos en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

- Noguchi M, Hiwataishi N, Liu Z, Toyota T. Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;43(2):203-9. DOI: 10.1136/gut.43.2.203
- Weishof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2018;35(11):1746-62. DOI: 10.1007/s12325-018-0795-9
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e135. DOI: 10.1038/ctg.2015.63
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987-95. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. DOI: 10.1056/NEJMoa050516
- Nguyen DT, Flores S, Sassi K, Bechtold ML, Nguyen ET, Parekh NK. Optimizing the use of anti-tumor necrosis factor in the management of patients with Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):147-54. DOI: 10.1177/2040622315579621
- Arias MT, Vande Castele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):531-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.055
- Van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidler HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303376
- Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Toluoso B, Basile M, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1079-88. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy076
- Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(3):315. DOI: 10.1007/s11894-013-0315-7
- Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyngandan D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER[®] enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α Blocker ELISA kits and Promonitor[®] ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2016;20(83):1-288. DOI: 10.3310/hta20830
- Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, Stiitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10):1539-45. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307883

13. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw007
14. Hinojosa J, Muñoz F, Martínez-Romero GJ. Relationship between Serum Adalimumab Concentrations and Clinical Outcome in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):444-50. DOI: 10.1159/000499870
15. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2018;63(11):3067-73. DOI: 10.1007/s10620-018-5202
16. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, *et al*. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):550-7.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.025
17. Ritter E, Hirsch A, Isakov NF, Ron Y, Cohen NA, Maharshak N. Higher Maintenance Adalimumab Trough Levels are Associated With Achievement of Advanced Remission Targets in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001435
18. Kang B, Choi SY, Choi YO, Lee SY, Baek SY, Sohn I, *et al*. Infliximab Trough Levels Are Associated with Mucosal Healing During Maintenance Treatment with Infliximab in Paediatric Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):189-97. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijy155
19. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Almendros R, Barrio J, Lloa J, *et al*. Correlation Between Anti-TNF Serum Levels and Endoscopic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):846-54. DOI: 10.1007/s10620-018-5362-3
20. Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, *et al*. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):80-84.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.010
21. Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, González-Sueyro RC, Barrio J, Bermejo F, *et al*. Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results from the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1862-70. DOI: 10.1093/ibd/izz084
22. Sorrentino D, Marino M, Dassopoulos T, Zarifi D, Del Bianco T. Low Dose Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Long Term Follow-Up and Impact of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144900. DOI: 10.1371/journal.pone.0144900
23. Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(1):32-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001561
24. Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246-59. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11246
25. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Vavricka SR, Bruegger LE, *et al*. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9. DOI: 10.1038/ajg.2009.545
26. Scaldaferrri F, D'Ambrosio D, Holleran G, Poscia A, Petito V, Lopetuso L, *et al*. Body mass index influences infliximab post-infusion levels and correlates with prospective loss of response to the drug in a cohort of inflammatory bowel disease patients under maintenance therapy with Infliximab. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186575. DOI:10.1371/journal.pone.0186575
27. Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105369
28. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, *et al*. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-43. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.019
29. Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compennolle G, *et al*. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):514-521.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.027
30. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, *et al*. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1259-66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijw15221
31. Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, *et al*. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(3):348-65. DOI: 10.1111/cei.13112
32. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(1):40-7; quiz 48. DOI: 10.1038/ajg.2012.363
33. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(9):1122-6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x
34. Van Stappen T, Vande Castele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut*. 2018;67(5):818-26. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313071



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with deep remission in inflammatory bowel disease

Los niveles séricos de infliximab y adalimumab están asociados con remisión profunda en la enfermedad inflamatoria intestinal

Óscar Pascual-Marmaneu¹, María D. Belles-Medall¹, Raúl Ferrando-Piqueres¹, Pedro Almela-Notari², María Mendoza-Aguilera¹, Tamara Álvarez-Martín¹

¹Department of Pharmacy, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón. Spain. ²Gastroenterology Department, Hospital General Universitario de Castellón. Castellón. Spain.

Author of correspondence

Óscar Pascual Marmaneu
Avda. Hermanos Bou, n.º13, 6.º A
12003 Castellón. Spain.

Email:
oscar_pas69@hotmail.com

Received 19 October 2020;
Accepted 17 May 2021.
Early Access date (08/18/2021).
DOI: 10.7399/fh.11574

How to cite this paper

Pascual-Marmaneu O, Belles-Medall MD, Ferrando-Piqueres R, Almela-Notari P, Mendoza-Aguilera M, Álvarez-Martín T. Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with deep remission in inflammatory bowel disease. *Farm Hosp.* 2021;45(5):225-33.

Abstract

Objective: Deep remission defined by clinical-biomarker remission and mucosal healing has emerged as a new therapeutic target in inflammatory bowel disease. The aim of this study was to define an optimal cut-off concentration for infliximab and adalimumab during maintenance therapy associated with deep remission. The secondary objective, was to evaluate the influence of variables on anti tumor necrosis factor-alpha concentrations and deep remission.

Method: Retrospective study including 120 and 122 patients inflammatory bowel disease diagnosed who received maintenance therapy with infliximab and adalimumab. Biomarker remission was considered by C-reactive protein < 5 mg/L and fecal calprotectin < 100 µg/g. Crohn's disease clinical remission was defined by a Harvey Bradshaw score < 5 and mucosal healing by a simple endoscopic score for Crohn's disease < 3. In ulcerative colitis, it was defined as a Mayo total score < 3 and Mayo endoscopic subscore < 2. Receiver operating characteristic test was performed to determine drug concentration thresholds associated with deep remission. Anti tumor necrosis factor-alpha concentrations were classified into quartiles. X² and Kruskal-Wallis test were used to compare discrete and continuous variables between quartile groups. Multivariate

Resumen

Objetivo: La remisión profunda, definida como remisión clínico-analítica y curación de la mucosa, es el objetivo terapéutico en la enfermedad inflamatoria intestinal. En este estudio se define el punto de corte óptimo de concentración valle de infliximab y adalimumab asociado a remisión profunda en fase de mantenimiento. El objetivo secundario es evaluar las covariables relacionadas con las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral y la remisión profunda.

Método: Estudio retrospectivo que incluyó 120 y 122 pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal tratados con infliximab y adalimumab. La proteína C reactiva < 5 mg/l y la calprotectina fecal < 100 µg/g se consideró para remisión analítica. En la enfermedad de Crohn, la remisión clínica se definió mediante puntuación Harvey Bradshaw < 5; la curación de la mucosa por puntuación endoscópica simple para enfermedad de Crohn < 3; en colitis ulcerosa, por índice total de Mayo < 3 e índice subendoscópico de Mayo < 2. Se realizó un análisis por curva de eficacia diagnóstica para determinar el *cutoff* asociado a remisión profunda. Las concentraciones de antifactor de necrosis tumoral se clasificaron en cuartiles. Se utilizó la prueba X² y Kruskal-Wallis para comparar variables discretas o continuas. Se realizó una regresión

KEYWORDS

Infliximab; Adalimumab; Inflammatory bowel diseases; Crohn disease; Colitis ulcerative; Therapeutic drug monitoring; Pharmacokinetics.

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Adalimumab; Enfermedad inflamatoria intestinal; Enfermedad de Crohn; Colitis ulcerosa; Monitorización terapéutica farmacocinética; Farmacocinética.



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.

logistic regression was performed to identify patient characteristics and serological factors associated with deep remission.

Results: Anti-tumor necrosis factor- α concentrations were higher in patients with deep remission, in infliximab (4.4, interquartile range: 3.3-6.5 vs 2.3, interquartile range: 1.1-4.2 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $P < 0.005$) and adalimumab (6.3, interquartile range: 4.2-8.2 vs 3.9, interquartile range: 2.4-5.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, $P < 0.005$). A Receiver operating characteristic test identified a concentration threshold of 3.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in infliximab (area under the Receiver operating characteristic test curve, 0.72) and 6.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ in adalimumab (area under receiver operating characteristic test curve, 0.75) associated with deep remission. Factors associated with the highest quartiles of serum infliximab concentration were: elevated body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, C-reactive protein $< 5 \text{ mg}/\text{L}$, and fecal calprotectin $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$. In adalimumab, higher quartiles were related to concomitant immunosuppressants, low body mass index, absence of previous inflammatory bowel disease-surgery, and C-reactive protein $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ and fecal calprotectin $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$. Multivariate regression identified fecal calprotectin $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$, C-reactive protein $< 5 \text{ mg}/\text{L}$, infliximab $\geq 3.1 \mu\text{g}/\text{mL}$ and adalimumab concentrations $\geq 6.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ as factors significantly associated with deep remission.

Conclusions: Trough infliximab and adalimumab concentrations, C-reactive protein $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ and fecal calprotectin $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$ are associated with deep remission during maintenance therapy. Cutoff point of 3.1 and 6.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ for infliximab and adalimumab respectively, were identified as deep remission predictors.

Introduction

Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are the two main types of chronic inflammatory bowel disease (IBD). Although their etiology remains unknown, studies have found a high concentration of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in both CD and UC compared to controls¹. In this regard, anti-TNF is an effective therapy to induce and maintain clinical remission as well as mucosa healing (MH).

Adalimumab (ADA) and infliximab (IFX) are the first-line anti-TNF drugs in case of inadequate response to conventional treatments in patients with moderately to severely active IBD. Although pharmacological options have increased in recent years with new biologic drugs (ustekinumab, vedolizumab...) and JAK inhibitors such as tofacitinib², the available lines after failure of anti-TNF agents are limited.

However, about 10-30% of IBD patients treated with anti-TNF do not respond to induction therapy (primary non-response), while 23-46% of patients who are in remission lose response (LOR) during treatment (secondary LOR). The most common mechanism implicated in the development of LOR is the formation of antibodies against anti-TNF that interfere with TNF binding, accelerate drug clearance and correlate with lower serum drug concentrations and shorter duration of response³. The rate of LOR after 12 months ranges from 23% to 46% in CD patients treated with IFX or ADA⁴. Consequently, approximately 25% of CD patients experience LOR to IFX during the first year of maintenance therapy⁵. In addition, the pharmacokinetics of anti-TNFs are highly variable among patients and could be influenced by many factors, such as serum albumin, gender, body mass index (BMI), systemic inflammation and coadministration of immunosuppressive drugs (IMM)⁶.

Serum concentrations of these anti-TNFs have been correlated with improved clinical outcomes⁷. Since healthcare expenditure in IBD have been mainly attributed to drug treatment costs⁸, therapeutic drug monitoring (TDM) could be important in reducing healthcare costs without negatively impacting efficacy⁹. Deep remission (DR) defined as biomarker remission, clinical remission and mucosal healing has emerged as a new therapeutic target in IBD¹⁰. However, an optimal cutoff concentration of IFX and ADA predictive of DR has not been clearly defined.

The aim of this study was to define an optimal serum trough concentrations cut-off point for IFX and ADA during maintenance therapy associated with DR in IBD. The secondary objective, was to evaluate the influence of sociodemographic, clinical, pharmacological and biomarker variables on anti-TNF concentrations and DR.

Methods

Study design, definitions and patient population

This is a retrospective, observational, single-center study that included adult patients with CD or UC who received IFX or ADA at the Castellón

logística multivariante para identificar las características de pacientes y serológicas asociadas a remisión profunda.

Resultados: Las concentraciones de antifer factor de necrosis tumoral fueron superiores en remisión profunda en comparación con los que no la alcanzaron en infliximab (4,4; rango intercuartílico: 3,3-6,5 versus 2,3; rango intercuartílico: 1,1-4,2 $\mu\text{g}/\text{mL}$; $P < 0,005$) y adalimumab (6,3; rango intercuartílico: 4,2-8,2 versus 3,9; rango intercuartílico: 2,4-5,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$; $P < 0,005$). Se identificó un *cutoff* de 3,1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en infliximab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,72), y 6,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en adalimumab (área bajo la curva de eficacia diagnóstica 0,75). Los factores asociados a concentraciones más elevadas de infliximab fueron: elevado índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa de enfermedad inflamatoria intestinal, proteína C reactiva $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ y calprotectina fecal $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$. En adalimumab, concentraciones más altas se relacionaron con coadministración de inmunosupresores, bajo índice de masa corporal, ausencia de cirugía previa, proteína C reactiva $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ y calprotectina fecal $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$. Se identificó calprotectina fecal $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$, proteína C reactiva $< 5 \text{ mg}/\text{L}$, infliximab $\geq 3,1 \mu\text{g}/\text{mL}$ y adalimumab $\geq 6,3 \mu\text{g}/\text{mL}$ como factores asociados a remisión profunda.

Conclusiones: Las concentraciones valle de infliximab y adalimumab, proteína C reactiva $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ y calprotectina fecal $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$ se asocian a remisión profunda. Se identifican concentraciones *cutoff* de 3,1 y 6,3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ en infliximab y adalimumab, respectivamente, como predictoras de remisión profunda.

General University Hospital from December 2013 to December 2020. All consecutive adults included were responders to induction with IFX or ADA and were treated by maintenance strategy. The maintenance dose of IFX ranged from 5 to 10 mg/kg and ranged every 6 to 8 weeks. The ADA dose was 40 mg and was administered with a dosing interval ranging from every two weeks to every week.

The cohort population underwent endoscopic examination and TDM. Endoscopic evaluations were performed no more than 5 days prior to measurement of the minimum IFX or ADA concentration. Assessment of clinical disease activity and serology determination were performed on the day of measurement of the trough IFX or ADA concentration. Patients in whom the dose was not stable for at least 3 months on IFX and 1 month on ADA prior to the measurement of the minimum concentration were excluded. Analytical and treatment data were reviewed from patients' electronic medical records until March 2021. The study was approved by the department's Drug Research Ethics Committee.

Deep remission definitions

DR was defined as analytical and clinical remission, as well as MH. C-reactive protein (CRP) $< 5 \text{ mg}/\text{L}$ and fecal calprotectin (FC) $< 100 \mu\text{g}/\text{g}$ were criteria to analytical remission. In CD, clinical remission was defined by Harvey Bradshaw (HB) score < 5 and MH by simple endoscopic score for CD (SES-CD) < 3 . The diagnostic study was supported by magnetic enteroresonance imaging in patients with ileal disease. In UC, a Mayo total score < 3 and MH was defined by Mayo endoscopic subscore < 2 .

Therapeutic Drug Monitoring

IFX and ADA serum samples were routinely and systematically collected in the Pharmacokinetics Area of the Pharmacy Department. Samples were drawn just before the next administration of IFX or ADA (minimum concentration) in serum separator tubes. After centrifugation (1500 $\times g$ for 10 minutes), the serum was aliquoted into two labeled polypropylene Eppendorf tubes and stored at $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ until analysis. TDM was performed at steady state during maintenance treatment, and samples were drawn from week 30 of initiation of anti-TNF treatment.

Trough concentrations of anti-TNF and antibodies to IFX (ATI) and ADA (ATA) were measured using an automated, clinically validated Lisa-Tracker® enzyme-linked immunosorbent assay kit (Theradiag Laboratories®). This technique measures the concentrations of free TNF- α inhibitor and free anti-drug antibodies¹¹. The lower limit of detection for anti-TNF trough concentration was 0.3 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 10 ng/mL for anti-drug antibodies.

Baseline variables and serology

Baseline variables such as sex, age at diagnosis, diagnosis, perianal fistulizing, Montreal Classification for UC and EC, and previous biologic therapy were recorded. Duration of anti-TNF, prior biologic therapy, concomitant corticosteroids (CS) and IMM, smoking, weigh, BMI, CRP, FC, DR, clinical remission, MH, and biochemical variables (hemoglobin, white blood cell count, neutrophils, platelets, albumin) were determined on the day of TDM specimen extraction.

Statistical analysis

Demographic characteristics were provided with medians and interquartile range (IQR) for continuous variables and frequency and percentage for categorical variables. When considering serum IFX and ADA concentrations, a receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed using the DR as a classification variable to calculate sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV), likelihood ratio (LR) and area under the ROC curve (AUROC) with associated P-value. ADA and IFX concentrations were compared between groups with the Mann-Whitney U test according to DR. DR rates were compared between into concentration increments of anti-TNF using the χ^2 test. Serum anti-TNF concentrations were also classified into quartiles. The χ^2 test and Kruskal-Wallis test were used to compare discrete or continuous variables between quartile groups. The χ^2 test and Mann-Whitney test were used for univariate assessment to determine categorical or quantitative variables associated with DR, respectively. Multivariate binary logistics was performed including the variables from the univariate analysis with a P value < 0.1, following the backward Wald method to identify the independent variables associated with DR. Results were expressed as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (95% CI), and P values.

A P value of P < 0.05 was selected to consider the results statistically significant. All statistical performance was analyzed using STATA (version 14.0).

Results

Study population

120 and 122 patients treated with IFX and ADA, respectively, were included. Most patients had analytical remission according to CRP < 5 mg/L

(IFX, n = 95, 79.2%) (ADA, n = 80, 65.6%) and FC < 100 $\mu\text{g/g}$ (IFX, n = 80, 66.7%) (ADA, n = 72, 59.0%). DR was achieved in 52 of 120 (43.3%) and 52 of 122 (42.6%) patients with IFX and ADA, respectively. Disease and patient characteristics are listed in table 1.

Anti-TNF and DR concentrations

Median (IQR) anti-TNF trough concentrations were significantly higher in patients with DR compared to those without, in IFX (4.4, IQR: 3.3-6.5 vs 2.3, IQR: 1.1-4.2 $\mu\text{g/mL}$, P < .005) and ADA (6.3, IQR: 4.2-8.2 vs 3.9, IQR: 2.4-5.5 $\mu\text{g/mL}$, P < .005). A ROC curve analysis identified statistically significant concentration thresholds of 3.1 in IFX and 6.3 $\mu\text{g/mL}$ in ADA associated with DR (Figure 1). Higher serum anti-TNF concentration was associated with higher rates of DR in IFX and ADA (Figure 2). Factors associated with quartiles of serum anti-TNF concentrations are depicted in table 2. Factors associated with higher IFX concentrations were high BMI, absence of previous IBD-related surgery, CRP concentrations < 5 mg/L and FC < 100 $\mu\text{g/g}$. In ADA, concomitant IMM, low BMI, absence of previous IBD-related surgery, and CRP concentrations < 5 mg/L and FC < 100 $\mu\text{g/g}$ were associated with concomitant IMM.

Anti-TNF antibodies and DR

Of the total population receiving anti-TNF therapy, only 7 (6%) on IFX and 5 patients (4%) on ADA developed ATI and ATA, respectively. Titers ranged from 16 to 1,440 ng/mL in IFX and from 12 to 672 in ADA.

Factors associated with DR

Univariate analysis identified FC < 100 $\mu\text{g/g}$ (P = 0.001), CRP < 5 mg/L (P = 0.028), IFX concentrations ≥ 3.1 $\mu\text{g/mL}$ (P < 0.001) as variables associated with DR in IFX-treated patients. In ADA, the variables associated with DR by univariate analysis were FC < 100 $\mu\text{g/g}$ (P = 0.001), CRP < 5 mg/L (P = 0.002), concentrations ≥ 6.3 $\mu\text{g/mL}$ (P < 0.001) and positive ATA (P = 0.049) (Table 3).

Multivariate binary logistic regression analysis retained FC < 100 $\mu\text{g/g}$ (P = 0.039), CRP < 5 mg/L (P = 0.035), IFX concentrations ≥ 3.1 $\mu\text{g/mL}$ (P = 0.008) in IFX, and FC < 100 $\mu\text{g/g}$ (P = 0.030), CRP < 5 mg/L (P = 0.015) and ADA concentrations ≥ 6.3 $\mu\text{g/mL}$ (P = 0.010) in ADA associated with DR (Table 4).

Figure 1. ROC curves for trough concentrations of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease patients (deep remission vs no deep remission).

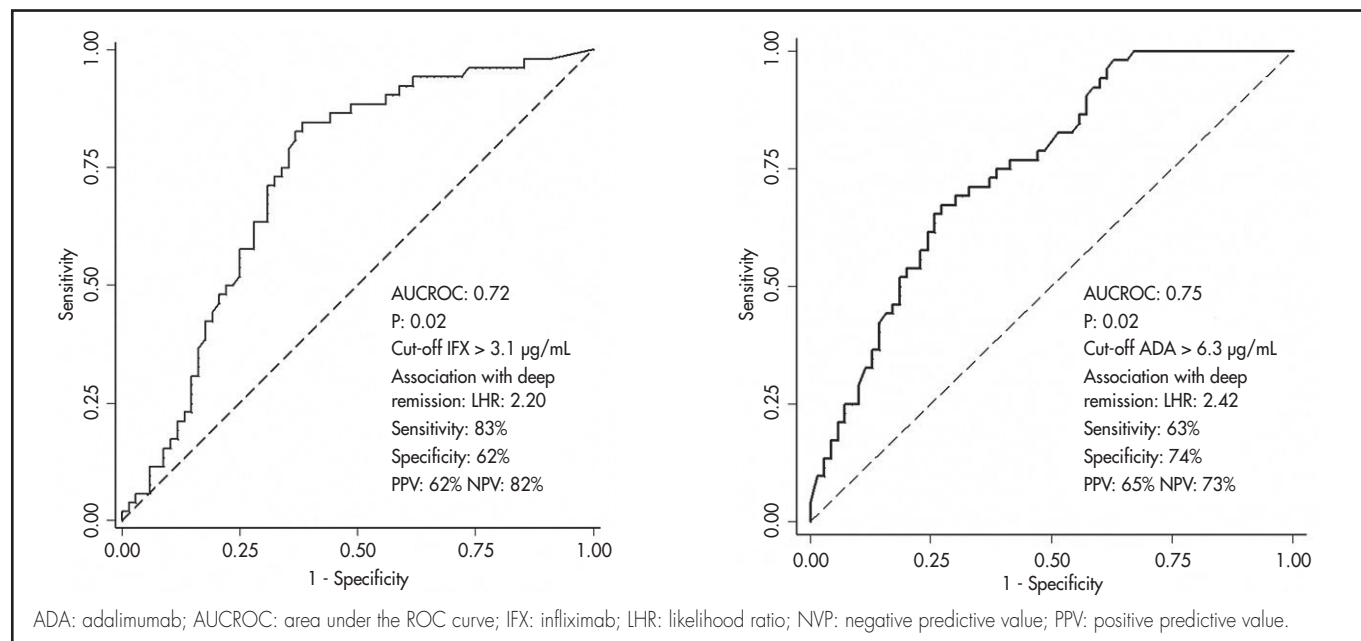


Table 1. Patient characteristics

Anti-TNF	Infliximab	Adalimumab
N	120	122
Male (%)	83 (69.2)	67 (54.9)
Age at diagnosis, median (IQR) (y)	35 (24-46)	33 (22-48)
Age at anti-TNF trough measurement, median (IQR) (y)	43 (34-55)	40 (36-52)
Anti-TNF treatment duration at TDM, median (IQR) (mo)	10.9 (7.1-16.7)	26.3 (11.1-46.7)
Crohn disease (%)	89 (74.2)	102 (83.6)
Previous IBD related surgery, n (%)	37 (30.8)	51 (41.8)
Perianal fistulising CD (%)	36/89 (40.4)	50./102 (49.0)
CD location [†] (%): L1;L2;L3	24/89 (27); 17/89 (19); 48/89 (54)	31/102 (30); 11/102 (11); 60/102 (59)
CD behavior [†] (%): B1;B2;B3	39/89 (44); 22/89 (25); 28/89 (31)	44/102 (43); 21/102 (21); 37/102 (36)
UC extent [‡] (%): E1;E2;E3	1/31 (3); 16/31 (52); 14/31 (45)	0/20 (0); 12/20 (60); 8/20 (40)
Prior biological therapy (%)	44 (36.7)	28 (22.9)
Dose intensification	48 (40.0)	60 (49.2)
Concomitant CS (%)	18 (15.0)	17 (13.9)
Concomitant IMM (%)	58 (48.3)	55 (45.1)
Smoking (%)	20 (16.7)	30 (24.6)
Weigh, median (IQR) (kg)	76.2 (66.8-88.3)	75.1 (64.5-85.8)
BMI, median (IQR) (kg/m ²)	23.9 (20.0-27.8)	23.6 (21.1-26.2)
CRP < 5 mg/L (%)	95 (79.2)	80 (65.6)
FC < 100 µg/g (%)	80 (66.7)	72 (59.0)
DR	52 (43.3)	52 (42.6)
Clinical remission	62 (51.7)	55 (45.1)
MH	56 (46.7)	60 (49.2)
Variables bioquímicas		
Hemoglobin, median (IQR) (g/dl) (n ¼ 100)	13,8 (11,6-14,7)	13,1 (11,8-14,5)
WBC, median (IQR) (10 ⁹ /L) (n ¼ 97)	8,2 (5,7-10,5)	8,3 (5,6-10,7)
Neutrophils, median (IQR) (10 ⁹ /L) (n ¼ 92)	5,2 (3,5-7,4)	5,6 (3,7-7,5)
Platelets, median (IQR) (10 ⁹ /L) (n ¼ 100)	320 (270-401)	340 (288-430)
Albumin, median (IQR) (g/L) (n ¼ 98)	4,2 (4,0-4,5)	4,1 (4,0-4,3)

BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; CS: corticosteroids; DR: deep remission; FC: fecal calprotectin; IMM: concomitant immunosuppressive; IQR: interquartile range; MH: mucosa healing; mo: months; WBC: white blood count; y: years.

[†]Montreal classification for Crohn's disease. Location: L1 ileal, L2 colonic, L3 ileocolonic, and L4 isolated upper disease. Behavior: B1 nonstricturing nonpenetrating, B2 stricturing, and B3 penetrating.

[‡]Montreal classification for extent of ulcerative colitis (UC): E1 ulcerative proctitis, E2 leftsided UC, and E3 extensive UC.

Figure 2. Rates of deep remission by trough concentrations increments of 3 µg/mL in infliximab and adalimumab (P values indicate comparison across concentrations, X² test (linear-by-linear association)).

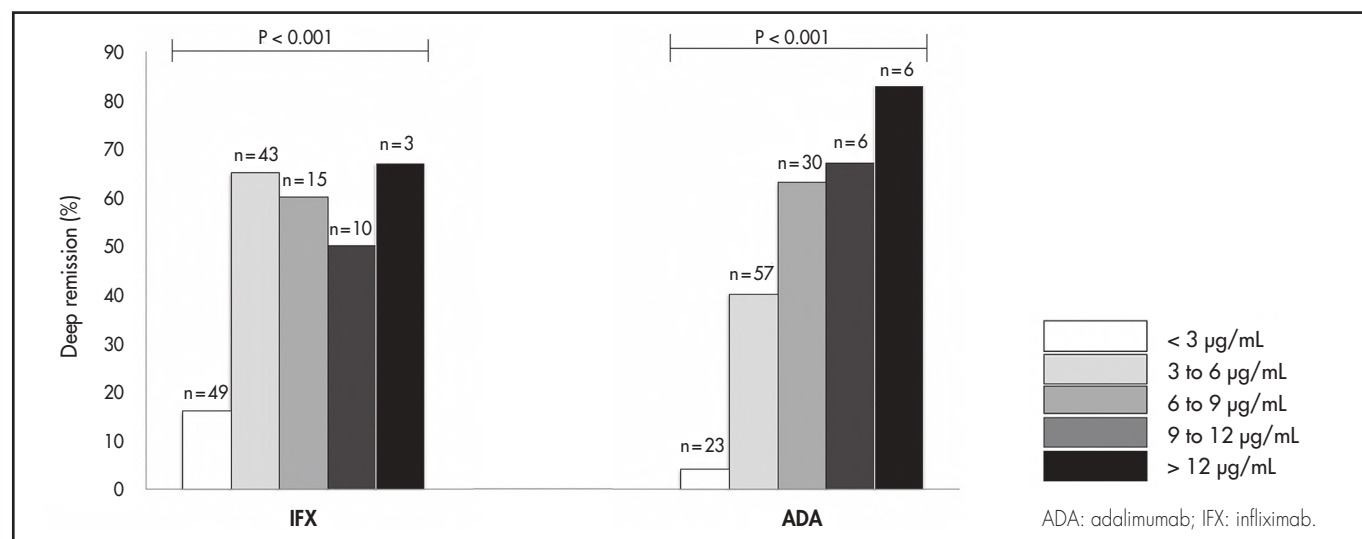


Table 2. Summary of factors associated with serum IFX and ADA concentrations quartiles.

Infliximab concentration		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 30)	Q3 (n = 30)	Q4 (n = 30)	P ^a
Male (%)		21 (70.0)	18 (60.0)	20 (66.7)	24 (80)	0.402
Age at TDM, median (IQR) (y)		42.5 (31.9-50.2)	41.3 (30.7-54.1)	42.5 (35.2-52.5)	53.9 (34.6-56.6)	0.391
IFX duration, median (IQR) (mo)		12.0 (7.2-16.0)	9.2 (7.1-19.5)	7.1 (7.0-10.6)	12.2 (7.1-28.6)	0.092
Crohn Disease ^b (%)		24 (80.0)	22 (73.3)	21 (70.0)	22 (73.3)	0.843
Perianal fistulising CD (%)		10/24 (41.7)	8/22 (36.4)	11/21 (52.4)	7/22 (31.8)	0.554
Previous IBD related surgery (%)		14 (46.7)	12 (40.0)	6 (20.0)	5 (16.7)	0.027
CD location (%):	L1	5/24 (20.8)	6/22 (27.3)	7/21 (33.3)	6/22 (27.3)	0.827
	L2	3/24 (12.5)	5/22 (22.7)	5/21 (23.8)	4/22 (18.2)	0.758
	L3	14/24 (58.3)	10/22 (45.5)	11/21 (52.4)	13/22 (59.1)	0.782
CD behavior (%):	B1	7/24 (29.2)	8/22 (36.4)	12/21 (57.1)	12/22 (54.6)	0.162
	B2	4/24 (16.7)	6/22 (27.3)	7/21 (33.3)	5/22 (22.7)	0.615
	B3	9/24 (37.5)	6/22 (27.3)	5/21 (23.8)	8/22 (36.4)	0.705
UC extent (%):	E1	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/9 (0.0)	1/8 (12.5)	0.396
	E2	2/6 (33.3)	3/8 (37.5)	5/9 (55.6)	6/8 (75.0)	0.355
	E3	1/6 (16.7)	3/8 (37.5)	5/9 (55.6)	5/8 (62.5)	0.318
IFX dose intensification		10 (33.3)	16 (53.3)	14 (46.7)	8 (26.7)	0.135
Concomitant IMM (%)		14 (46.7)	12 (40.0)	15 (50.0)	17 (56.7)	0.629
Concomitant CS (%)		7 (23.3)	6 (20.0)	3 (10.0)	2 (6.7)	0.256
Weigh, median (IQR) (kg)		73.2 (61.8-80.3)	73.8 (63.7-82.3)	76.4 (69.5-89.3)	79.2 (70.3-90.6)	0.080
Baseline BMI, median (IQR), kg/m²		21.3 (18.1-25.5)	22.7 (18.8-25.7)	24.5 (23.8-27.9)	26.8 (25.4-30.2)	0.021
Albumin, median (IQR), g/L		4.0 (3.9-4.2)	4.2 (4.1-4.5)	4.3 (4.2-4.5)	4.3 (4.3-4.6)	0.062
CRP < 5 mg/L (%)		18 (60.0)	22 (73.3)	27 (90.0)	28 (93.3)	0.004
FC < 100 µg/g		11 (36.7)	18 (60.0)	24 (80.0)	27 (90.0)	<0.001
ATI (%)		7 (23.3)	-	-	-	-
Adalimumab concentration		Q1 (n = 30)	Q2 (n = 31)	Q3 (n = 31)	Q4 (n = 30)	P ^a
Male (%)		17 (56.7)	16 (51.6)	16 (51.6)	18 (60.5)	0.891
Age at ADA trough level measurement, median (IQR) (y)		39.5 (36.9-48.2)	46.1 (35.13-60.9)	37.5 (33.2-43.1)	39.7 (34.7-48.7)	0.410
ADA duration, median (IQR) (mo)		34.8 (17.2-59.8)	23.4 (13.0-40.0)	15.7 (7.3-30.1)	22.0 (9.1-47.7)	0.864
Crohn disease ^b (%)		24 (80.0)	28 (90.3)	24 (77.4)	26 (86.7)	0.498
Perianal fistulising CD (%)		16/24 (66.7)	14/28 (50.0)	12/24 (50.0)	8/26 (31.7)	0.091
Previous IBD related surgery (%)			20 (45.2)	10 (41.9)	8 (53.3)	0.014
CD location [†] (%):	L1	6/24 (25.0)	11/28 (39.3)	5/24 (20.8)	9/26 (34.6)	0.452
	L2	2/24 (8.3)	5/28 (17.9)	2/24 (8.3)	2/26 (7.7)	0.570
	L3	18/24 (75.0)	17/28 (60.7)	15/24 (62.5)	10/26 (38.5)	0.065
CD behavior [†] (%):	B1	9/24 (37.5)	13/28 (46.4)	14/24 (58.3)	8/26 (30.8)	0.229
	B2	6/24 (25.0)	3/28 (10.7)	6/24 (25.0)	6/26 (23.2)	0.505
	B3	8/24 (33.3)	11/28 (39.3)	7/24 (29.2)	11/26 (42.3)	0.769
UC extent [†] (%):	E1	0/6 (0.0)	0/3 (0.0)	0/7 (0.0)	0/4 (0.0)	-
	E2	4/6 (66.7)	2/3 (66.7)	4/7 (57.1)	2/4 (50.0)	0.949
	E3	2/6 (33.3)	0/3 (0.0)	3/7 (42.9)	¾ (75.0)	0.243
ADA dose intensification		10 (33.3)	18 (58.1)	16 (51.6)	16 (51.6)	0.233
Concomitant IMM (%)		5 (16.7)	10 (32.3)	20 (64.5)	20 (66.7)	<0.001
Concomitant CS (%)		8 (26.7)	5 (16.1)	3 (9.7)	1 (3.3)	0.059
Weigh, median (IQR) (kg)		80.1 (69.2-89.2)	77.7 (65.3-84.1)	74.9 (63.5-82.1)	72.3 (61.8-79.9)	0.070
Baseline BMI, median (IQR), kg/m²		28.6 (25.3-30.6)	27.8 (22.9-31.4)	23.2 (19.8-27)	21.2 (19.4-26.8)	0.004
Albumin, median (IQR), g/L		4.1 (3.9-4.5)	4.2 (4.1-4.4)	4.2 (4.0-4.5)	4.3 (4.0-4.6)	0.073
CRP < 5 mg/L (%)		14 (46.7)	18 (58.0)	23 (74.2)	25 (83.3)	0.013
FC < 100 µg/g		9 (30.0)	18 (58.1)	20 (64.5)	25 (83.3)	<0.001
AAA, (%)		5 (16.7)	-	-	-	-

AAA: antibodies to adalimumab; ATI: antibodies to infliximab; BMI: body mass index; CD: Crohn's disease; CRP: C-reactive protein; CS: corticosteroids; FC: fecal; IQR: interquartile range; mo: month; IMM: thiopurines; UC: ulcerative colitis y: years.

^aThe Kruskal-Wallis and the chi-square test were used to compare continuous or discrete variables respectively.

^bPercentage of Crohn's disease versus ulcerative colitis.

[†]Montreal classification for Crohn's disease. Location: L1 ileal, L2 colonic, L3 ileocolonic, and L4 isolated upper disease. Behavior: B1 nonstricturing nonpenetrating, B2 stricturing, and B3 penetrating.

[†]Montreal classification for extent of ulcerative colitis (UC): E1 ulcerative proctitis, E2 left-sided UC, and E3 extensive UC.

Discussion

A treat-to-target approach leading to better clinical outcomes as a new therapeutic strategy. This study demonstrated that higher IFX and ADA concentrations during maintenance therapy are associated with DR in IBD.

TDM of anti-TNF agents has been associated with biomarker normalization and clinical remission. In a cohort based on a study of 1,487 samples from 483 patients, it was shown that an IFX concentration of > 2.79 µg/mL was associated with CRP < 5 mg/L¹². A meta-analysis¹³, which included 22 studies, a higher minimum serum IFX concentration was associated with clinical remission, and an IFX cutoff concentration above 2 µg/mL was associated with an increased likelihood of clinical remission. Similarly, a major ADA concentrations were associated with improved clinical outcomes. The meta-analysis¹⁴ that included seven observational studies, a systematic review, a meta-analysis, and a clinical trial post hoc analysis, suggested ranges of ADA concentrations vary by target, postulating concentrations of 4.8 µg/mL as the cutoff point for clinical remission.

In our study, univariate and multivariate logistic regression analysis shows a strong correlation between IFX and ADA concentrations and DR. Importantly, an optimal cutoff value of 3.1 µg/mL for IFX and 6.3 µg/mL for ADA trough concentrations were identified. The cutoff point related to DR was lower than that observed in others studies¹⁵⁻¹⁸ which propose a therapeutic window of 5-10 µg/mL for IFX and 8-12 µg/mL for ADA to achieve MH. However, the trough concentrations in these studies were not obtained at steady state, which could explain the higher therapeutic range proposed. In this respect, cutoff values in the literature are very heterogeneous and other studies proposed values of 3.4 µg/mL¹⁹ for IFX and 4.9 µg/mL for ADA²⁰. In this study, a huge percentage of patients with previous IBD surgery were included, and no differences in DR were observed, despite having lower anti-TNF concentrations. Anti-TNFs have shown high efficacy in preventing postoperative endoscopic recurrence of CD²¹, Sorrentino *et al.*²² suggested that lower doses of IFX, despite obtaining lower concentrations, maintained clinical and endoscopic remission in this patient profile. Although our study identified a specific cutoff point

Table 3. Univariate analysis of baseline variables associated with deep remission

Baseline variables	IFX			ADA			
	Deep remission* (N = 52)	No DR (N = 68)	P	DR (N = 52)	No DR (N = 70)	P	
Male, (%)	35 (67.3)	48 (70.6)	0.700	30 (57.7)	37 (52.9)	0.596	
Age at anti-TNF trough level measurement, median (IQR) (y)	44 (32-56)	42 (30-55)	0.569	40 (32-56)	41 (31-60)	0.580	
Disease duration: median (IQR) (y)	7.8 (2.2-12.1)	8.5 (2.8-12.5)	0.721	6.9 (4.8-10.1)	7.2 (4.7-12.2)	0.489	
Crohn disease (%) ^a	36 (69.2)	53 (77.9)	0.280	46 (88.5)	56 (80.0)	0.212	
Perianal fistulising CD (%)	11/36 (30.6)	25/53 (47.2)	0.117	20/46 (43.5)	30/56 (53.6)	0.310	
Previous IBD related surgery (%)		19 (27.9)	0.433	20 (38.5)	31 (44.3)	0.519	
CD location (%):	L1	10/36 (27.8)	14/53 (26.4)	0.537	14/46 (30.4)	17/56 (30.4)	0.310
	L2	8/36 (22.2)	9/53 (17.0)		4/46 (8.7)	7/56 (12.5)	
	L3	21/36 (58.3)	27/53 (50.9)		24/46 (52.2)	36/56 (64.3)	
CD behavior (%)	B1	15/36 (41.7)	24/53 (45.3)	0.652	19/46 (41.3)	25/56 (44.6)	0.587
	B2	9/36 (25.0)	13/53 (24.5)		8/46 (17.4)	13/56 (23.2)	
	B3	12/36 (46.2)	16/53 (30.2)		18/46 (39.1)	19/56 (33.9)	
UC extent (%)	E1	1/16 (6.25)	0/15 (0.0)	0.376	0/6 (0.0)	0/14 (0.0)	0.439
	E2	10/16 (62.5)	6/15 (40.0)		5/6 (83.3)	7/14 (50.0)	
	E3	6/16 (37.5)	8/15 (53.3)		3/6 (50.0)	5/14 (35.7)	
IFX or ADA dose intensification	18 (34.6)	30 (44.1)	0.292	22 (42.3)	38 (54.3)	0.191	
Concomitant CS (%)	7 (13.5)	11 (16.2)	0.680	6 (11.5)	11 (15.7)	0.510	
Concomitant IMM (%)	27 (51.9)	31 (45.6)	0.491	27 (51.9)	28 (40.0)	0.191	
Prior biological therapy (%)	20 (38.5)	24 (35.3)	0.721	9 (17.3)	19 (27.1)	0.201	
Smoking at infliximab initiation (%)	5 (9.6)	15 (22.1)	0.070	10 (19.2)	20 (28.6)	0.236	
Weigh, median (IQR) (kg)	77.2 (68.4-90.1)	74.8 (66.3-86.8)	0.180	76.1 (65.8-88.1)	73.9 (62.3-84.2)	0.191	
BMI, median (IQR), kg/m ²	25.4 (23.1-29.2)	23.5 (20.4-26.2)	0.130	24.9 (22.1-27.2)	23.2 (21.8-25.9)	0.192	
Baseline albumin, median (IQR), g/L	4.3 (3.9-4.5)	4.1 (3.7-4.3)	0.125	4.3 (4.0-4.6)	4.0 (3.8-4.3)	0.090	
Baseline FC < 100 µg/g (%)	43 (82.7)	37 (54.4)	0.001	40 (76.9)	32 (45.7)	0.001	
Baseline CRP < 5 mg/L (%)	46 (88.5)	49 (72.1)	0.028	42 (80.8)	38 (54.3)	0.002	
Immunogenicity (ATI or ATA)	1 (1.9)	6 (8.8)	0.112	0 (0.0)	5 (7.1)	0.049	
IFX concentration ≥ 3.1 µg/mL	43 (82.7)	27 (39.7)	< 0.001	-	-	-	
ADA concentration ≥ 6.3 µg/mL	-	-	-	27 (51.9)	13 (18.6)	<0.001	

AAA: antibodies to adalimumab; ATI: antibodies to infliximab; BMI: body mass index; CRP: C-reactive protein; CS: corticosteroids; DR: deep remission; FC: fecal; IQR: interquartile range; mo: month; IMM: thiopurines; y: years.

^aPercentage of Crohn's disease versus ulcerative colitis.

*Deep remission was defined as combination of clinical remission, biomarker normalization, and endoscopic remission.

Table 4. Variables associated with deep remission

Prognostic markers	Infliximab					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
FC < 100 µg/g	5.8	(1.8-20.6)	0.001	4.4	1.3-15.7	0.039
CRP < 5 mg/L	4.7	(1.2-19.8)	0.028	4.1	1.1-14.2	0.035
IFX ≥ 3.1 µg/mL	6.3	(2.2-22.5)	< 0.001	5.3	1.5-17.7	0.008
Prognostic markers	Adalimumab					
	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
FC < 100 µg/g	6.9	(2.3-25.3)	0.001	5.3	1.6-18.5	0.030
CRP < 5 mg/L	7.1	(1.3-26.1)	0.002	4.9	1.3-15.8	0.015
ADA ≥ 6.3 µg/mL	6.6	(3.4-26.8)	< 0.001	5.8	2.6-16.8	0.010
ATA	0.8	(0.6-1.0)	0.049			

ATA: antibodies anti adalimumab; CI: confidence intervals; CRP: C-reactive protein; FC: fecal calprotectin; OR: odds ratio.

A multivariate binary logistic was performed including variables from univariate analysis with a P value < 0.1, following Backward Wald method to identify the independent variables associated with DR.

associated with DR, the range of concentrations associated with deep remission was wide, ranging from 0 to 14.4 µg/mL and from 2.36 to 15.6 µg/mL in IFX and ADA, respectively, so the target concentration should be individualized. Infliximab level up to 3.1 µg/mL resulted in an increased DR rate, and higher drug levels were not associated with a much greater increase in DR. In the case of ADA, major levels (>12 µg/mL) lead to improve DR proportion, so some patients may require even higher concentrations to achieve better results. In this regard, Plevris *et al.*²³, explain that higher concentrations of ADA are necessary for fistula closure. However, in our study, only 6 patients achieved these concentrations, so no conclusions can be drawn.

Similarly, to the available evidence, CRP < 5 mg/L²⁴ and FC < 100 µg/g²⁵ were identified as independent factors of DR. In addition, high BMI, absence of previous IBD-related surgery, CRP < 5 mg/L, FC < 100 µg/g in IFX, and coadministration of IMM, low BMI, absence of previous IBD-related surgery, CRP < 5 mg/L, and FC < 100 µg/g in ADA positively influence to achieve higher trough concentrations. The influence of BMI was in agreement with other studies, in a pharmacokinetic study²⁶ of 24 patients receiving IFX, higher BMI correlated with higher post-infusion concentrations; although this did not correlate with a higher response rate, suggesting that circulating concentrations of the drug did not correlate with tissue concentrations. In the case of ADA, in a prospective pharmacokinetic study of Sanchez *et al.*, BMI showed influence by increasing the apparent clearance of ADA, and was a significant variable in the pharmacokinetics of ADA²⁷.

In contrast to other studies²⁸, concomitant immunomodulators did not correlate with IFX concentrations in our study. However, in a multicenter retrospective study²⁹ withdrawal of immunomodulators after at least 6 months of concomitant treatment with IFX did not reduce minimal IFX concentrations in patients with CD. In this regard, the patients included in our study had a median IFX treatment duration of 10.9 months, and could influence the lack of impact of immunomodulator coadministration on IFX concentrations. Coadministration of IMM was associated with higher ADA concentrations in our series of patients, similar to a Diamond trial³⁰, which evaluated the efficacy of ADA with and without azathioprine in CD patients, although not statistically significant (p 0.084), coadministration of IMM tended to a higher minimum ADA concentration.

Immunogenicity was numerically higher in IFX than in ADA, as only 7 (6%) in IFX and 5 patients (4%) in ADA developed antibodies to the drug. However, the percentage of immunogenicity observed in the literature is very heterogeneous and can fluctuate depending on the immunoassay method used, varying widely between 0% and 79% in IFX and 0% and 87% in ADA, according to a recent review³¹. Positive ATI and ATA have been associated with a loss of clinical response^{32,33}. In our study, ATA was negatively related to DR in univariate analysis, although it was not significant

in multivariate analysis. Furthermore, only 1 of the 7 IBD patients with ATI, and no patients with ATA were in DR.

The use of a drug-sensitive assay that only detects concentrations of free TNF-α inhibitors and free anti-drug antibodies, with an inability to measure anti-drug antibodies in the presence of TNF-α inhibitors, could influence the low prevalence of patients with positive immunogenicity. Drug-tolerant assays from other manufacturers¹ use an acidic buffer that dissociates immunocomplexes between anti-drug antibodies and ADA or IFX, allowing measurement of anti-drug antibodies that are part of these immunocomplexes. TDM using these kits could improve the sensitivity of immunogenicity detection, improving the analysis of the influence of drug antibodies on DR. However, in a post hoc analysis of the TAXIT³⁴ trial that analyzed the clinical relevance of ATIs measured by a drug tolerance assay, it concluded that only high concentration ATIs, which are usually also detected in a drug sensitivity assay, persist over time and are clinically relevant and drug switching may be more cost-effective.

The main strength of our study was the systematic evaluation of DR considered as the new therapeutic target, using biomarkers and clinical and endoscopic scales. Unlike other studies, which evaluated the impact of IFX or ADA TDM using only biomarkers, or clinical and endoscopic assessment without standardization. Importantly, we were able to identify an optimal cutoff value for minimal IFX and ADA concentrations.

Our study has several weaknesses that should be mentioned. It is a single-center, real-world retrospective study, so confounders cannot be definitively excluded. No centralized reading of endoscopies was performed and interobserver variability cannot be excluded. Sampling was performed at different times in the course of the disease and a high percentage of patients with an intensification regimen were included. This may lead to an underestimation of the cut-off points, since concentrations that, due to a poor response, implied an intensification of treatment were not evaluated. In addition, clinical outcomes, such as hospitalization or colectomy, are not analyzed. The mean albumin level, a biomarker of anti-TNF clearance and enteropathy, was normal (4 g/L) in our cohort, and was not shown to be a factor associated with plasma concentrations or deep remission.

In conclusion, our findings highlight that IFX and ADA trough concentrations, CRP < 5 mg/L and FC < 100 µg/g are associated significantly with DR during maintenance therapy. Noteworthy, an optimal cut-off of 3.1 for IFX and 6.3 µg/mL for ADA were identified for predicting this outcome.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Deep remission, defined as clinical remission accompanied by healing of the intestinal mucosa, has emerged as a new therapeutic endpoint in the management of inflammatory bowel disease. Several studies have evaluated the impact of therapeutic monitoring of infliximab and adalimumab on the treatment of inflammatory bowel disease. However, most authors measure the response to these anti-TNF drugs using surrogate variables such as analytical biomarkers, non-standardized physician evaluations, or clinical remission scales. In contrast, this

paper evaluated the association of serum concentrations of infliximab and adalimumab with the achievement of deep remission as a clinical endpoint during maintenance therapy.

The study contributes evidence on the clinical significance of the concentration of these anti-TNF drugs for the achievement of deep remission. It demonstrates the added value inherent in monitoring anti-TNF concentrations in hospital pharmacy departments. At the same time, it supports the active involvement of hospital pharmacists in the decisions about these drugs when used in the context of inflammatory bowel disease.

Bibliography

- Noguchi M, Hiwatahi N, Liu Z, Toyota T. Secretion imbalance between tumour necrosis factor and its inhibitor in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1998;43(2):203-9. DOI: 10.1136/gut.43.2.203
- Weisshof R, El Jurdi K, Zmeter N, Rubin DT. Emerging Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Adv Ther*. 2018;35(11):1746-62. DOI: 10.1007/s12325-018-0795-9
- Roda G, Jharap B, Neeraj N, Colombel JF. Loss of Response to Anti-TNFs: Definition, Epidemiology, and Management. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e135. DOI: 10.1038/ctg.2015.63
- Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987-95. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04612.x
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2462-76. DOI: 10.1056/NEJMoa050516
- Nguyen DL, Flores S, Sassi K, Bechtold ML, Nguyen ET, Parekh NK. Optimizing the use of anti-tumor necrosis factor in the management of patients with Crohn's disease. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015;6(3):147-54. DOI: 10.1177/2040622315579621
- Arias MT, Vande Castele N, Vermeire S, de Buck van Overstraeten A, Billiet T, Baert F, et al. A panel to predict long-term outcome of infliximab therapy for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):531-8. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.055
- Van der Valk ME, Mangen MJJ, Leenders M, Dijkstra G, van Bodegraven AA, Fidder HH, et al. Healthcare costs of inflammatory bowel disease have shifted from hospitalisation and surgery towards anti-TNF α therapy: results from the COIN study. *Gut*. 2014;63(1):72-9. DOI: 10.1136/gutjnl-2012-303376
- Guidi L, Pugliese D, Panici Tonucci T, Berrino A, Toluoso B, Basile M, et al. Therapeutic drug monitoring is more cost-effective than a clinically-based approach in the management of loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease: an observational multi-centre study. *J Crohns Colitis*. 2018;12(9):1079-88. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jiy076
- Zallot C, Peyrin-Biroulet L. Deep remission in inflammatory bowel disease: looking beyond symptoms. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(3):315. DOI: 10.1007/s11894-013-0315-7
- Freeman K, Connock M, Auguste P, Taylor-Phillips S, Mistry H, Shyangdan D, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of use of therapeutic monitoring of tumour necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors [LISA-TRACKER[®] enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits, TNF- α -Blocker ELISA kits and Promonitor[®] ELISA kits] versus standard care in patients with Crohn's disease: systematic reviews and economic modelling. *Health Technol Assess*. 2016;20(83):1-288. DOI: 10.3310/hta20830
- Vande Castele N, Khanna R, Levesque BG, Stitt L, Zou GY, Singh S, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut*. 2015;64(10):1539-45. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307883
- Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2016;10(5):619-25. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jiw007
- Hinojosa J, Muñoz F, Martínez-Romero GJ. Relationship between Serum Adalimumab Concentrations and Clinical Outcome in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2019;37(6):444-50. DOI: 10.1159/000499870
- Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis*. 2018;63(11):3067-73. DOI: 10.1007/s10620-018-5202
- Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(4):550-7e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.025
- Ritter E, Hirsch A, Isakov NF, Ron Y, Cohen NA, Maharshak N. Higher Maintenance Adalimumab Trough Levels are Associated With Achievement of Advanced Remission Targets in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol*. 2020. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001435
- Kang B, Choi SY, Choi YO, Lee SY, Baek SY, Sohn I, et al. Infliximab Trough Levels Are Associated with Mucosal Healing During Maintenance Treatment with Infliximab in Paediatric Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2019;13(2):189-97. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jiy155
- Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Echarri A, Almendros R, Barrio J, Lloa J, et al. Correlation Between Anti-TNF Serum Levels and Endoscopic Inflammation in Inflammatory Bowel Disease Patients. *Dig Dis Sci*. 2019;64(3):846-54. DOI: 10.1007/s10620-018-5362-3
- Roblin X, Marotte H, Rinaudo M, Del Tedesco E, Moreau A, Phelip JM, et al. Association between pharmacokinetics of adalimumab and mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(1):80-84.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2013.07.010
- Cañete F, Mañosa M, Casanova MJ, González-Sueyro RC, Barrio J, Bermejo F, et al. Adalimumab or Infliximab for the Prevention of Early Postoperative Recurrence of Crohn Disease: Results From the ENEIDA Registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2019;25(11):1862-70. DOI: 10.1093/ibd/izz084
- Sorrentino D, Marino M, Dassopoulos T, Zarifi D, Del Bianco T. Low Dose Infliximab for Prevention of Postoperative Recurrence of Crohn's Disease: Long Term Follow-Up and Impact of Infliximab Trough Levels and Antibodies to Infliximab. *PLoS One*. 2015;10(12):e0144900. DOI: 10.1371/journal.pone.0144900
- Plevris N, Jenkinson PW, Arnott ID, Jones GR, Lees CW. Higher anti-tumor necrosis factor levels are associated with perianal fistula healing and fistula closure in Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;32(1):32-7. DOI: 10.1097/MEG.0000000000001561
- Chang S, Malter L, Hudesman D. Disease monitoring in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11246-59. DOI: 10.3748/wjg.v21.i40.11246
- Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummer M, Vavricka SR, Bruegger LE, et al. Fecal calprotectin correlates more closely with the Simple Endoscopic Score for Crohn's disease (SES-CD) than CRP, blood leukocytes, and the CDAI. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(1):162-9. DOI: 10.1038/ajg.2009.545
- Scalaferrri F, D'Ambrosio D, Holleran G, Poscia A, Petito V, Lopetuso L, et al. Body mass index influences infliximab post-infusion levels and correlates with prospective loss of response to the drug in a cohort of inflammatory bowel disease patients under maintenance therapy with infliximab. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186575. DOI:10.1371/journal.pone.0186575
- Sánchez-Hernández JG, Pérez-Blanco JS, Rebollo N, Muñoz F, Prieto V, Calvo MV. Biomarkers of disease activity and other factors as predictors of adalimumab pharmacokinetics in inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*. 2020;150:105369. DOI: 10.1016/j.ejps.2020.105369
- Bortlik M, Duricova D, Malickova K, Machkova N, Bouzkova E, Hrdlicka L, et al. Infliximab trough levels may predict sustained response to infliximab in patients with Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(9):736-43. DOI: 10.1016/j.crohns.2012.10.019
- Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, Cattaert T, Vande Castele N, Compennolle G, et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):514-521.e4. DOI: 10.1016/j.cgh.2014.07.027
- Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. *J Crohns Colitis*. 2016;10(11):1259-66. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw15221
- Gorovits B, Baltrukonis DJ, Bhattacharya I, Birchler MA, Finco D, Sikkema D, et al. Immunoassay methods used in clinical studies for the detection of anti-drug antibodies to adalimumab and infliximab. *Clin Exp Immunol*. 2018;192(3):348-65. DOI: 10.1111/cei.13112

32. Nanda KS, Cheifetz AS, Moss AC. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with inflammatory bowel disease (IBD): a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):40-7; quiz 48. DOI: 10.1038/ajg.2012.363
33. West RL, Zelinkova Z, Wolbink GJ, Kuipers EJ, Stokkers PCF, van der Woude CJ. Immunogenicity negatively influences the outcome of adalimumab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(9):1122-6. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2008.03828.x
34. Van Stappen T, Vande Castele N, Van Assche G, Ferrante M, Vermeire S, Gils A. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. *Gut.* 2018;67(5):818-26. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313071



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Prevalencia y tipos de interacciones farmacológicas en pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de México

Prevalence and types of drug interactions in hospitalized pediatric patients in Mexico City

Edmundo Vázquez-Cornejo¹, Sandra Ivette Román-García², Olga Morales-Ríos¹

¹Unidad Habilitada de Apoyo al Predicamen, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México. ²Hospital General de Zona 1 A "Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México.

Autor para correspondencia

Olga Morales-Ríos
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez, n.º 162, Col. Doctores,
Alcaldía Cuauhtémoc
06720 Ciudad de México. México.

Correo electrónico:
magdalaqfb@yahoo.com.mx

Recibido el 21 de enero de 2021;
aceptado el 28 de abril de 2021.
Early Access date (07/09/2021).

DOI: 10.7399/fh.11633

Cómo citar este trabajo

Vázquez-Cornejo E, Román-García SI, Morales-Ríos O. Prevalencia y tipos de interacciones farmacológicas en pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de México. *Farm Hosp.* 2021;45(5):234-9.

Resumen

Objetivo: Las interacciones fármaco-fármaco pueden modificar el efecto terapéutico o la seguridad de los medicamentos usados en poblaciones pediátricas. Aunque el interés sobre interacciones potenciales en estos grupos etarios viene incrementando, aún es escasa la información sobre interacciones fármaco-fármaco que se manifiestan clínicamente en el paciente (reales). El propósito de este estudio fue explorar la prevalencia y características de las interacciones fármaco-fármaco potenciales y reales en pacientes ingresados en dos hospitales pediátricos de la Ciudad de México.

Método: Se llevó a cabo un estudio transversal en expedientes de pacientes atendidos en servicios críticos, oncológicos, de quemados y otros no críticos por un médico residente de pediatría en ambos hospitales. Se usó Micromedex® como fuente de datos de interacciones potenciales, luego se estimó su prevalencia por paciente, gravedad y nivel de evidencia. Adicionalmente, se determinó la causalidad de las interacciones fármaco-fármaco con diversos desenlaces clínicos de los pacientes hospitalizados mediante la Drug Interaction Probability Scale, y finalmente se clasificaron por gravedad.

Resultados: La prevalencia observada de pacientes hospitalizados con una o más interacciones fármaco-fármaco potenciales fue del 61,3% (52,5-70,4%), mientras que la prevalencia de interacciones fármaco-fármaco reales fue del 3,6% (0,1-7,1%). Entre las interacciones potenciales, el 60,5% se consideraron importantes y sólo el 5,1% contraindicadas. En general, las interacciones fármaco-fármaco potenciales fueron más comunes en los servi-

Abstract

Objective: Drug-drug interactions may modify the therapeutic effect or the safety profile of the medicines used in pediatric populations. Although interest on potential drug interactions in these age groups has increased, information on clinically relevant drug-drug interactions is still scarce. The aim of this study was to explore the prevalence and characteristics of potential and clinically relevant drug-drug interactions among pediatric patients hospitalized in two pediatric hospitals of Mexico City.

Method: A cross-sectional study was conducted on patient records in critical, oncological, burns and other non-critical services by a pediatric resident physician at both hospitals. Micromedex® was used as a source of potential drug-drug interactions data. Subsequently, each interaction's prevalence, severity and evidence level were estimated. Additionally, drug-drug interaction causality with regard to diverse clinical outcomes of hospitalized patients was determined through the Drug Interaction Probability Scale. The clinical consequences of each interaction were classified by severity.

Results: The observed prevalence of one or more potential drug-drug interactions in hospitalized patients was 61.3% (52.2-70.4%), whilst the prevalence of real drug-drug interactions was 3.6% (0.1-7.1%). Of potential drug-drug interactions, 60.5% were considered major and only 5.1% contraindicated. These were generally more common in intensive care and burn units. The main pharmacological agents involved in potential

PALABRAS CLAVE

Interacciones farmacológicas; Seguridad del paciente; Relevancia clínica; Pediatría; Reacción adversa a medicamentos; Hospitales pediátricos.

KEYWORDS

Drug interactions; Patient safety; Clinical relevance; Pediatrics; Adverse drug reaction; Pediatric hospitals.



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.

cios de cuidados intensivos y de quemados. Los principales grupos farmacológicos involucrados en interacciones potenciales fueron agentes analgésicos opioides, antibióticos y neurológicos. Cuatro interacciones reales requirieron modificación de la farmacoterapia y una prolongó la estancia hospitalaria.

Conclusiones: Las interacciones potenciales fueron comunes en los pacientes pediátricos estudiados, mientras que la frecuencia de interacciones reales fue baja; sin embargo, sus consecuencias requirieron acciones médicas adicionales a la monitorización habitual. Se requiere más información sobre las interacciones reales, aquellas referidas a faltas de eficacia podrían estar subestimadas.

Introducción

El uso de medicamentos en pacientes pediátricos es una tarea con un grado de dificultad superior que en adultos, pues el desarrollo fisiológico produce grandes cambios en la biodisponibilidad de los fármacos en el organismo^{1,2}; de tal manera que no sólo la dosificación requiere una atención particular, sino también las combinaciones de fármacos que podrían modificar el efecto de la farmacoterapia afectando la efectividad o la seguridad, es decir: la aparición de interacciones fármaco-fármaco (IFF)^{3,4}.

Cuando las IFF se manifiestan clínicamente en el paciente se denominan IFF reales (IFFr). La evidencia clínica de la manifestación de alguna IFFr, independientemente de sus mecanismos, puede consistir en la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM) o modificación del efecto terapéutico; de otra manera, una IFF es sólo potencial (IFFp)⁵.

Ciertos factores intrínsecos a los pacientes pediátricos incrementan el riesgo de presentar IFFp, como cambios súbitos en los parámetros de actividad hepática y renal, en la fisiología gástrica, permeabilidad celular, proporción de agua corporal total y grasa, los cuales afectan la farmacocinética de los fármacos. Tales cambios hacen más susceptibles a los neonatos, pues en ellos la tasa de depuración de fármacos está reducida y se prolonga el tiempo de vida media⁶. Además, otros factores como polifarmacia^{7,9}, especialmente en la adolescencia^{10,11}, estancias hospitalarias prolongadas^{7,8}, diagnósticos como neoplasias, enfermedades autoinmunes, del sistema nervioso central y enfermedades congénitas^{7,9}, atención en cuidados intensivos⁷, y recibir fármacos antineoplásicos, antiépilépticos, opioides, antibióticos, inmunosupresores, gastrointestinales diuréticos y adrenérgicos^{8,9,11,12}, también se asocian a mayor presencia de IFFp.

En años recientes el estudio de IFF se ha enfocado en pacientes pediátricos⁸⁻¹⁵, pero la información disponible sigue siendo incipiente y se restringe a IFFp o sus factores de riesgo casi en su totalidad. La prevalencia estimada de IFFp entre pacientes pediátricos que reciben dos o más medicamentos varía ampliamente, desde 1,4%¹¹ hasta 83,5%¹⁴. Dicha variabilidad refleja diversidad metodológica y el uso de distintas bases de datos para su identificación que pueden diferir en el valor predictivo, clasificación de relevancia clínica, acceso y facilidad de manejo¹⁶.

Adicionalmente, la evidencia sobre IFFr en pacientes pediátricos es escasa. En un estudio en pacientes agudos que requirieron hospitalización se observó una prevalencia considerablemente baja de IFFr de 0,009%¹⁷. Sin embargo, dicho estudio no evaluó IFF como objetivo principal, sino problemas relacionados con la medicación, y la IFFr observada no fue descrita detalladamente.

Otra limitación es la ausencia de información sobre pacientes que ingresan en servicios de atención para niños quemados, cuya complejidad en el manejo farmacológico y uso continuo de medicamentos con alto potencial de IFF merece una descripción más específica¹⁸, como se ha hecho con pacientes pediátricos en unidades de atención crítica y con diagnósticos de hematología^{7,9}. Por lo anterior, es necesario el estudio de las IFF en esos grupos, distinguiendo las particularidades del fenómeno en la práctica médica y sus implicaciones para la seguridad del paciente. De ese modo, el propósito de este estudio piloto es explorar la prevalencia y características de las IFFp e IFFr en dos hospitales pediátricos de la Ciudad de México.

Métodos

Diseño de estudio

Estudio piloto transversal que se realizó en pacientes pediátricos agudos que recibieron atención médica en diversos servicios de hospitaliza-

ción en un sólo punto del tiempo, entre mayo de 2017 y mayo de 2019. El estudio fue diseñado y dirigido por un farmacéutico.

Conclusiones: Potential drug-drug interactions were common in the pediatric patients studied, whereas the frequency of real drug-drug interactions was low. However, some drug-drug interactions required medical actions in addition to routine monitoring. More information is needed on real drug-drug interactions as those related to failed efficacy might be underestimated.

ción en un sólo punto del tiempo, entre mayo de 2017 y mayo de 2019. El estudio fue diseñado y dirigido por un farmacéutico.

Población de estudio y ámbito

Los pacientes recibieron atención en el Hospital Infantil de México Federico Gómez o el Hospital Pediátrico Tacubaya, ambos en la Ciudad de México. El primero es un Instituto Nacional de Salud de tercer nivel de atención con 229 camas, una cuarta parte de los egresos anuales son pacientes oncológicos y se realizan actividades de investigación y enseñanza. El segundo es un hospital de segundo nivel de atención con 76 camas, y que presta servicios de hospitalización y terapia intensiva para niños quemados.

Un médico residente de pediatría fue asignado a rotar en distintos servicios de ambos hospitales. En cada servicio seleccionó consecutivamente aquellos pacientes pediátricos hasta con 18 años, que ingresaron en hospitalización y que recibieron concomitantemente dos o más medicamentos durante su estancia.

Variables de estudio

La variable primaria en este estudio fue la prevalencia de IFF que se presentaron como resultado del tratamiento farmacológico recibido en hospitalización. Para explorar este fenómeno nos enfocamos en IFFp e IFFr. Las primeras se definieron como dos o más fármacos que pudieron interactuar y tuvieron el potencial de producir efectos adversos en el paciente; las segundas se definieron como dos o más fármacos que interactuaron y produjeron efectos clínicos medibles, tomando en cuenta el estado individual del paciente⁵.

Fuente de información clínica

En ambos hospitales los expedientes clínicos se elaboran manualmente en formatos prediseñados en computadora que se imprimen en papel, siguiendo la Norma Oficial Mexicana del expediente clínico. La información farmacoterapéutica y de evolución clínica en hospitalización se extrajo de los expedientes clínicos mediante un formato estructurado que se diseñó para documentar un solo periodo de hospitalización por paciente. Las variables demográficas capturadas fueron: sexo, fecha de nacimiento, peso y talla de cada paciente al ingreso, además se documentaron los diagnósticos de ingreso de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª edición (CIE-10), la duración de la estancia hospitalaria, los antecedentes de alergia a medicamentos, así como todos los medicamentos recibidos durante la estancia hospitalaria de manera concomitante, incluyendo: dosis ponderal, vía de administración y las fechas de inicio y fin de administración; al final se agruparon de acuerdo con la clasificación anatómica, terapéutica, química.

Clasificación de las interacciones fármaco-fármaco

El perfil farmacoterapéutico de cada paciente fue evaluado por el médico residente de pediatría que recolectó la información. Esta primera evaluación dio origen a una base de datos con información sobre las IFFp identificadas, el número por paciente, la gravedad, el nivel de evidencia y la descripción clínica. Posteriormente, los perfiles farmacoterapéuticos fueron evaluados independientemente por un farmacéutico, quien verificó la evaluación de las IFFp reportada por el médico residente de pediatría. Ambos utilizaron Micromedex^{®19}. La herramienta

utilizada fue Micromedex®¹⁹ por considerar la amplitud de sus atributos adecuada para el uso profesional y tener un desempeño razonable en la identificación de IFF, tal como ha sido descrito en otros estudios^{20,21}. Además, es una base de datos citada en múltiples estudios de prevalencia de IFF, ya sea como única fuente de consulta o en comparación con otras^{7,10}, y es ampliamente conocida a nivel internacional¹⁶. Las IFF fueron clasificadas por su gravedad en las siguientes categorías: "contraindicado", cuando no se recomendó el uso simultáneo de pares de fármacos; "importante", si la interacción pudo causar la muerte y/o requirió intervención médica para minimizar o evitar efectos adversos graves; "moderada", si la interacción pudo agravar la condición del paciente y/o requirió una alteración de la terapia; y "poco importante", si la interacción pudo tener efectos clínicos limitados y no requirió modificación alguna de la terapia. También se capturó el nivel de evidencia de cada interacción, pudiendo ser excelente, buena o suficiente, de acuerdo con Micromedex®.

Información sobre desenlaces clínicos

Todas las sospechas de RAM fueron documentadas, incluyendo manifestaciones clínicas, temporalidad y consecuencias; así como resultados de laboratorio, valoraciones de interconsulta y cualquier intervención médica implementada como tratamiento a dichos eventos. Se definió una RAM como una respuesta nociva a medicamentos que no es intencional y que ocurre en el rango terapéutico habitual en humanos²². Cuando el médico residente juzgó que la descripción clínica de alguna IFFp se ajustó o se relacionó con la aparición de algún evento adverso (incluyendo RAM o fallo terapéutico), se aplicó la herramienta Drug Interaction Probability Scale (DIPS)²³ para determinar la relación causal entre IFFp y la RAM; aquellas probables (5 a 8 puntos) o altamente probables (> 8 puntos) se consideraron IFFr. El resto de las sospechas de RAM no relacionadas con IFFp fueron evaluadas con el algoritmo de Naranjo con fines de documentación y reporte al sistema de farmacovigilancia local. Finalmente, las consecuencias de las IFFr se clasificaron usando las categorías de daño en la escala desarrollada por la National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)²⁴.

Análisis estadístico

La prevalencia de IFFp o IFFr se definió como la proporción de pacientes con alguna interacción con respecto a la totalidad de los pacientes con dos o más medicamentos incluidos en el estudio y multiplicada por 100.

La edad en días se calculó a través de la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso en hospitalización. Para fines descriptivos, dicha variable continua fue transformada en las siguientes categorías: < 29 días, neonatos (incluyendo prematuros); 29 días a 23 meses, lactantes; 24 meses a 71 meses, preescolar; 72 meses a 143 meses, escolar; ≥ 144 meses, adolescentes. Asimismo, se calculó el índice de masa corporal categorizado en desviaciones estándar (DE) del puntaje z (normal -1 ≤ z ≤ +1 DE, desnutrición < -1 DE, sobrepeso +2 ≥ z > +1 DE, y obesidad > +2 DE) usando el software WHO AnthroPlus, excepto para neonatos prematuros. Finalmente, la variable servicios de hospitalización fue agregada en cuatro categorías para su comparación: "cuidados intensivos" (unidades de terapia intensiva neonatal [UCIN] y pediátrica [UTIP]), "unidades de quemados" (unidad de quemados [UQ] básica, de terapia intermedia [UQI] y terapia intensiva [UQTI]), "oncología" y "otros no críticos" (cardiología, pediatría mixta, infectología, gastroenterología y nutrición). Se consideraron servicios críticos UTIP, UCIN, UQI y UQTI. Se consideró polifarmacia entre 5 y 9 medicamentos y polifarmacia excesiva ≥ 10 medicamentos.

Análisis descriptivo

Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias relativas y porcentajes, incluyendo el intervalo de confianza al 95% (IC 95%) para los estimadores de prevalencia. Por otro lado, se estudiaron las distribuciones de las variables cuantitativas a través de estimaciones de tendencia central y dispersión. En un análisis bivariado exploratorio, se compararon las variables sexo, grupos de edad, puntaje z del índice de masa corporal, número de medicamentos, días de estancia hospitalaria, número de medicamentos, presencia de RAM y tipo de diagnóstico entre dos grupos: aquellos pacientes

con al menos una IFFp y aquellos sin IFFp. Se usó la prueba de chi cuadrado (χ^2) o exacta de Fisher según fuera apropiado para variables cualitativas. Por otra parte, se empleó la prueba U de Mann-Whitney en variables cuantitativas sin distribución normal. La asociación entre variables continuas (número de medicamentos, estancia hospitalaria, número de IFFp) se estudió mediante la correlación de Spearman (r_s). En todas las pruebas se aceptó una significancia estadística del 95% ($\alpha = 0,05$) a dos colas. El análisis estadístico se realizó con SPSS versión 25.

Aspectos éticos

El protocolo fue aprobado por los Comités de Ética e Investigación Institucionales. Las RAM asociadas a IFF se reportaron a la Autoridad Nacional Reguladora de acuerdo con la normatividad correspondiente de farmacovigilancia.

Resultados

Se incluyeron 111 pacientes cuyas características se muestran en la tabla 1. Las principales causas de ingreso fueron quemaduras de segundo grado, neumonía bacteriana y neutropenia febril, las cuales representaron el 59,4% de los ingresos. En conjunto, 41 pacientes (36,9%) ingresaron en servicios críticos con diagnósticos de neumonía bacteriana (39,0%), con quemaduras (12,2%) y choque séptico (12,2%). La mediana de estancia hospitalaria fue de 11 días, con un rango entre 1 y 302 días, mientras la mediana de medicamentos concomitantes fue 5, con un rango entre 2 y 33. Sexo, grupo de edad o estado nutricional no aparecen asociados a la presencia de IFFp (Tabla 1).

Se identificaron 332 IFFp (142 pares distintos) en 68 pacientes, lo que representó una prevalencia global del 61,3% (IC 95%, 52,2-70,4%). Asimismo, se observaron cinco IFFr en cuatro pacientes, significando una prevalencia del 3,6% (IC 95%, 0,1-7,1%) entre niños que recibieron dos o más medicamentos en hospitalización.

El número de IFFp promedio en este estudio fue 4,8 por paciente. Se observó una asociación positiva entre el número total de IFFp y el número de medicamentos administrados ($r_s = 0,80$; $p < 0,001$), inclusive a través de los distintos tipos de servicios hospitalarios (Figura 1). La estancia hospitalaria no se correlacionó con el número de IFFp o la polifarmacia. Algunos pacientes en servicios no críticos tuvieron polifarmacia moderada y estancias cortas con poca variación. El 52,9% presentaron fiebre neutropénica o quemaduras menores al 10% de la superficie corporal (SC). Otros pacientes con neoplasias *de novo* tuvieron estancias muy variables y baja frecuencia de IFFp. En contraste, el 51,2% de los pacientes en servicios críticos como UTIP o UQTI ingresaron por quemaduras entre 20-60% de la

Figura 1. Distribución del número de interacciones fármaco-fármaco potenciales, número de medicamentos y duración de la estancia hospitalaria por servicio de atención.

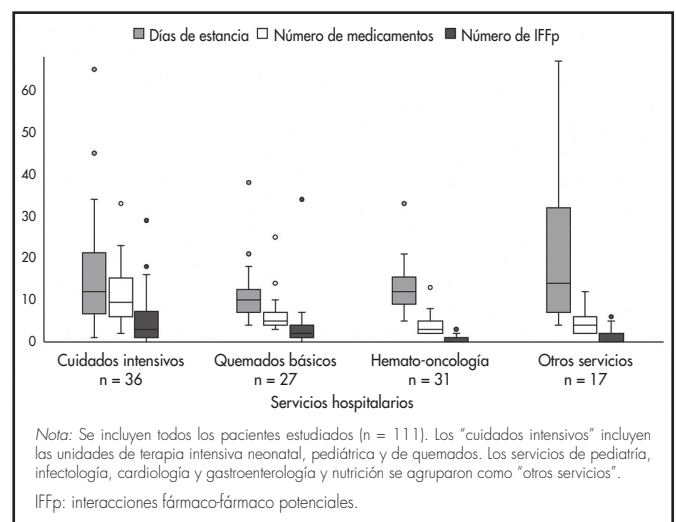


Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	Total n = 111	Sin IFFp n = 43	Con IFFp n = 68	P
Sexo, n (%)				
Masculino	59 (53,2)	20 (46,5)	39 (57,4)	0,265
Femenino	52 (46,8)	23 (53,5)	29 (42,6)	
Grupo de edad, n (%)				
Neonato	4 (3,6)	3 (7,0)	1 (1,5)	0,229
Lactante	38 (34,2)	12 (27,9)	26 (38,2)	
Preescolar	34 (30,6)	12 (27,9)	22 (32,4)	
Escolar	20 (18,0)	11 (25,6)	9 (13,2)	
Adolescente	15 (13,5)	5 (11,6)	10 (14,7)	
Puntaje Z-IMC, n (%) [†]				
Desnutrición	23 (20,7)	10 (25,0)	13 (19,4)	0,678
Normal	32 (28,8)	13 (32,5)	19 (28,4)	
Sobrepeso	19 (17,1)	5 (12,5)	14 (20,9)	
Obeso	33 (29,7)	12 (30,0)	21 (31,3)	
Diagnóstico de ingreso (CIE-10), n (%)				
Quemaduras de segundo grado	27 (24,3)	3 (7,0)	24 (35,3)	<0,001
Neumonía bacteriana	22 (19,8)	3 (7,0)	19 (27,9)	
Neutropenia febril	17 (15,3)	15 (34,9)	2 (2,9)	
Choque séptico	12 (10,8)	7 (16,3)	5 (7,4)	
Neoplasia	9 (8,1)	4 (9,3)	5 (7,4)	
Malformaciones congénitas	6 (5,4)	2 (4,7)	4 (5,9)	
Otros diagnósticos	18 (16,2)	9 (7,0)	1 (1,5)	
Servicio hospitalario, n (%)				
Cuidados intensivos	36 (32,4)	8 (18,6)	28 (41,2)	<0,001
Unidades de quemados	27 (24,3)	3 (7,0)	24 (35,3)	
Oncología	31 (27,9)	21 (48,8)	10 (14,7)	
Otros no críticos	17 (15,3)	11 (25,6)	6 (8,8)	
Estancia (días), me (RI)	11 (7-17)	11 (7-21)	11 (7-16)	0,490
Número de medicamentos, me (RI)	5 (3-9)	3 (2-4)	7 (5-13)	<0,001
Polifarmacia (medicamentos), n (%)				
2-4	44 (39,6)	33 (76,7)	11 (16,2)	<0,001
5-9	43 (38,7)	10 (23,3)	33 (48,5)	
≥ 10	24 (21,6)	0	24 (35,3)	
Presentó RAM, n (%)				
Sí	25 (22,5)	19 (44,2)	6 (8,8)	<0,001
No	86 (77,5)	24 (55,8)	62 (91,2)	

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª edición; IFFp: interacción fármaco-fármaco potencial; IMC: índice de masa corporal; me: mediana; RAM: reacción adversa a medicamentos; RI: rango intercuartílico.

[†]No se incluyen cuatro pacientes neonatos prematuros por falta de tablas de referencia.

SC o neumonías, y presentaron rangos muy variables de estancias hospitalarias, exposición a polifarmacia e IFFp (Figura 2).

Entre las 332 IFFp, se clasificaron 17 (5,1%) como contraindicadas, 201 (60,5%) importantes, 97 (29,2%) moderadas y 17 (5,1%) poco importantes. El grado de evidencia en 20 (6,0%) se consideró excelente, en 81 (24,4%) buena y en 231 (69,6%) suficiente. Sólo una entre las cinco IFFr observadas prolongó la hospitalización; el resto requirió tratamiento y una monitorización mayor que la habitual (Tabla 2).

Los antibióticos (23,4%) fueron los fármacos más prescritos, seguidos de analgésicos (19,3%), electrolitos (6,5%) y corticosteroides sistémicos (5,6%). Mientras que los principales fármacos involucrados en IFFp fueron analgésicos (22,6%), opioides (18,2%), hipnóticos sedantes (13,3%), antibióticos (13,1%), diuréticos (8,6%), antagonistas del receptor de histamina tipo 2 (6,8%) y corticosteroides sistémicos (5,1%).

Discusión

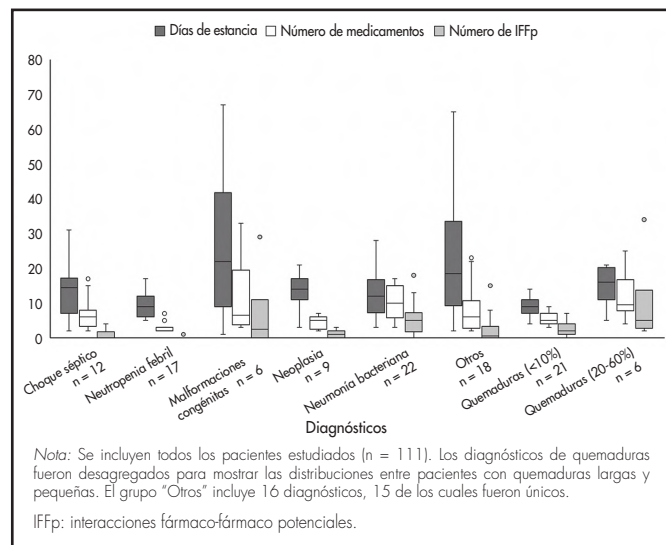
Este es el primer estudio que estima la prevalencia de IFFp e IFFr entre pacientes pediátricos quemados, oncológicos y de otras especialidades médicas. Se destaca una prevalencia del 61,3% de IFFp entre pacientes con dos o más medicamentos, considerando importantes por su severidad al 60,5%. Así, también se destaca la presencia de IFFr que produjeron

un daño temporal y requirieron una intervención médica o prolongaron la hospitalización, alcanzando una prevalencia del 3,6%.

La prevalencia de IFFp observada se encuentra dentro del rango de otros estudios con pacientes pediátricos hospitalizados, que va del 41,7% al 67,1%^{9-10,12,25}. La diversidad de fuentes de información de IFF, procesos de muestreo, especialidades médicas y grupos etarios en el universo de pacientes pediátricos, así como las posibles diferencias en patrones de prescripción entre países, hacen inapropiada cualquier comparación directa entre las estimaciones de prevalencia de IFFp. Por ejemplo: entre los estudios que incluyen pacientes pediátricos oncológicos, la proporción que presenta alguna IFFp varía entre 56,7%⁹ y 95%²⁶ en pacientes hospitalizados y 83,5%¹⁴ en ambulatorios; mientras en este estudio la proporción fue del 32,8%, lo cual podría ser resultado del muestreo no probabilístico, la baja proporción de pacientes oncológicos con polifarmacia y que sólo 3 pacientes con neoplasias ingresaron a servicios críticos.

También este es uno de los escasos estudios que evaluó IFFr. La prevalencia de IFFr reportada anteriormente en pacientes pediátricos que requirieron hospitalización fue del 0,009%¹⁷, lo cual es bastante menor que la observada en este trabajo. Esto puede deberse principalmente al sesgo de selección producido por el método de muestreo, sobrerrepresentando a los pacientes que requirieron cuidados críticos, los cuales presentaron mayor

Figura 2. Distribución del número de interacciones fármaco-fármaco potenciales, número de medicamentos y duración de la estancia hospitalaria por diagnóstico de ingreso.



polifarmacia para su manejo y estabilización^{27,27}, especialmente los niños con quemaduras¹⁸.

Por otro lado, la IFFr entre paracetamol y colestiramina, considerada poco importante en la escala de severidad de Micromedex®, requirió la modificación de la terapia analgésica al manifestarse una reducción objetiva de la efectividad. Un gran estudio con base poblacional señaló que la mayoría de las IFFp observadas involucraron reducciones de efectividad terapéutica¹³. Aunque esto sugiere que las IFFp consideradas poco importantes no deberían subestimarse en la práctica diaria, se debe tomar en cuenta que las categorías de severidad establecidas por Micromedex® no fueron comparadas con otras bases de datos, lo cual en la práctica habitual puede conducir a subestimación o sobreestimación de la evidencia sobre IFFp.

En este estudio se corroboró una correlación entre el grado de polifarmacia y el número de IFFp como en otros estudios^{3,5}, pero no con la estancia hospitalaria. El tamaño de muestra reducido y la amplísima dispersión en la duración de las estancias hospitalarias por diagnóstico impidió

tal correlación con las IFFp como en reportes previos^{7,8}. Los diagnósticos con mayor variabilidad en el tiempo de hospitalización y exposición a fármacos fueron las neumonías bacterianas inespecíficas, las neoplasias de novo, los choques sépticos y las malformaciones congénitas. Algunas predominaron más en servicios críticos como neumonías o quemaduras mayores al 20% de la SC. Sin embargo, la subrepresentación y agrupación de varios diagnósticos únicos produjo mayor dispersión entre la exposición a fármacos y la duración de la estancia hospitalaria; ejemplos fueron neuritis óptica, pancreatitis y hemorragia intraventricular, cuya gravedad y complejidad clínica fueron bastante diferentes, por lo cual se diluyó la correlación entre estancia hospitalaria e IFFp.

Otro aspecto relevante al tipo de IFFp es que los agentes analgésicos opioides, antibióticos y neurológicos están entre los tres grupos de fármacos más comúnmente involucrados en IFFp, tanto en este como en otros estudios^{7,10,11,26,28}. Estos grupos farmacológicos son ampliamente usados para el manejo de pacientes en cuidados intensivos⁷, incluyendo niños con quemaduras grandes (> 20% de la SC) en que los opioides, benzodiazepinas e hipnóticos sedantes se utilizan para el manejo del dolor, así como antibióticos en estados infecciosos complejos^{18,29}.

Dada la naturaleza exploratoria de este estudio piloto, ciertos aspectos metodológicos, como el tamaño de muestra reducido, el proceso no probabilístico para la selección de pacientes, el diseño transversal de análisis, que no permiten eliminar potenciales sesgos de confusión y selección, restringen la validez externa de nuestros resultados. Otra limitación importante fue la falta de comparación de las IFFp con una segunda fuente de información, como en otros estudios^{9,14,30}. Aunque Micromedex® se considera una fuente de información muy completa, fiable y amigable²¹, el uso de una base de datos de comparación hubiera permitido alcanzar mayor sensibilidad y precisión en la identificación de IFFp²¹, lo que aportaría mayor solidez a las estimaciones de prevalencia observadas. Por lo anterior, los resultados deben interpretarse con cautela y bajo el contexto de un estudio exploratorio, es decir, los resultados no pretenden establecer un parámetro definitivo, sino servir como punto de partida para otros trabajos. En este trabajo la participación del farmacéutico fue relevante, sin embargo, en México la farmacia hospitalaria se encuentra en desarrollo y con obstáculos para su implementación, lo que implica riesgos para la salud de los pacientes.

En conclusión, la prevalencia de IFFp identificadas con Micromedex® durante la práctica de un médico residente alcanzó al 61,3% de los pacientes pediátricos agudos que recibieron dos o más medicamentos en hospitalización. Sólo el 3,6% de los pacientes en riesgo presentó manifestaciones clínicas por IFFr causando un daño temporal. Sin embargo, hasta el 65,6% de las IFFp identificadas se consideraron importantes o contraindicadas, lo cual sugiere que es necesario un mayor énfasis en la investigación enfocada en la prevención de riesgos para la seguridad del paciente.

Tabla 2. Interacciones fármaco-fármaco con relevancia clínica

Interacción (Servicio)	Consecuencia objetiva (n)	Descripción clínica†	Gravedad‡	Nivel de evidencia†	Puntaje en DIPS (relación causal)
Salbutamol-Furosemida (UTIP)	Hipocalcemia (n = 2)	Moderada. El uso concomitante de salbutamol y diuréticos reductores de potasio puede causar cambios electrocardiográficos o hipocalcemia.	E: se requirió suplementación intravenosa de KCl.	Suficiente	7 (probable)
Digoxina-Norepinefrina (UQ-básica)	Arritmias (n = 1)	Importante. El uso concomitante puede causar un incremento en el riesgo de cardiotoxicidad (arritmias).	E: se suspendió uno de los fármacos y monitorización mayor que la habitual.	Suficiente	6 (probable)
L-asparaginasa-Vincristina (Oncología)	Pancreatitis (n = 1)	Importante. Su uso concomitante puede incrementar el riesgo de toxicidad.	F: se prolongó la estancia hospitalaria y monitorización mayor que la habitual.	Suficiente	5 (probable)
Paracetamol-Colestiramina (Oncología)	Disminución de la eficacia de paracetamol (n = 1)	Poco importante. Puede causar un decremento en la efectividad del paracetamol.	E: se requirió nueva analgesia.	Buena	6 (probable)

DIPS: Drug Interaction Probability Scale; KCl: cloruro de potasio; UQ-básica: Unidad de quemados básica; UTIP: Unidad de terapia intensiva pediátrica.

†Micromedex®.

‡National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de interés

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

- Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(4):262-76. DOI: 10.5863/1551-6776-19.4.262
- Fernández E, Pérez R, Hernández A, Tejada P, Arteta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):53-72. DOI: 10.3390/pharmaceutics3010053
- Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83-94. DOI: 10.1517/14740338.2012.631910
- Salerno SN, Burckart GJ, Huang SM, González D. Pediatric Drug-Drug Interaction Studies: Barriers and Opportunities. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1067-70. DOI: 10.1002/cpt.1234
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5
- Salem F, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN. Do children have the same vulnerability to metabolic drug-drug interactions as adults? A critical analysis of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):559-66. DOI: 10.1002/jcph.13
- Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(5):e218-28. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000684
- Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190882. DOI: 10.1371/journal.pone.0190882
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1160-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0011-1
- Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics.* 2015;135(1):e99-108. DOI: 10.1542/peds.2014-2015
- Holm J, Eiermann B, Kimland E, Mannheimer B. Prevalence of potential drug-drug interactions in Swedish pediatric outpatients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220685. DOI: 10.1371/journal.pone.0220685
- Lebowitz MB, Olson KL, Burns M, Harper MB, Bourgeois F. Drug-Drug Interactions Among Hospitalized Children Receiving Chronic Antiepileptic Drug Therapy. *Hosp Pediatr.* 2016;6(5):282-9. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0249
- Yeh ML, Chang YJ, Yeh SJ, Huang LJ, Yen YT, Wang PY, et al. Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):15-22. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016
- Balk TE, van der Sijts IH, van Gelder T, Janssen JJB, van der Sluis IM, van Leeuwen RVF, et al. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(7). DOI: 10.1002/pbc.26410
- Bebitoğlu BT, Oğuz E, Nuhağlı C, Dalkılıç AEK, Çirtlik P, Temel F, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. *Türk Pediatr Ars.* 2020;55(1):30-8. DOI: 10.14744/TurkPediatrArs.2019.60938
- Roblek T, Vauportic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131-42. DOI: 10.1007/s00228-014-1786-7
- Easton KL, Chapman CB, Brien JA. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):611-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02052.x
- Sheridan RL. Burns in Children. *J Burn Care Res.* 2017;38(3):e618-24. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000536
- IBM Micromedex®. Drug Interaction Checking [base de datos en Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health (US). [Actualizado periódicamente; consultado 15/03/2021]. Disponible en: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp.* 2009;33(3):134-46. DOI: 10.1016/S1130-6343(09)71155-9
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461
- International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1972;498:1-25.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-80. DOI: 10.1345/aph.1H423
- Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(12):2611-6.
- Oshikoya KA, Oreagba IA, Lawal S, Awodele O, Ogunleye OO, Senbanjo IO, et al. Potential drug-drug interactions in HIV-infected children on antiretroviral therapy in Lagos, Nigeria. *HIV AIDS (Auckl).* 2014;6:49-59. DOI: 10.2147/HIV.S52266
- Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):10-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.10857>
- Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(5):546-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004>
- Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un Servicio de Farmacia. *Farm Hosp.* 2014;38(4):338-63. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.4.1157>
- Sheridan RL. Burn Care for Children. *Pediatr Rev.* 2018;39(6):273-86. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0179>
- Oshikoya KA, Oreagba IA, Ogunleye OO, Lawal S, Senbanjo IO. Clinically significant interactions between antiretroviral and co-prescribed drugs for HIV-infected children: profiling and comparison of two drug databases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:215-21. DOI: 10.2147/TCRM.S44205

Aportación a la literatura científica

Es uno de los escasos estudios sobre interacciones farmacológicas que se manifiestan clínicamente en los pacientes y que ofrece un estimador de prevalencia en pacientes pediátricos en múltiples servicios de hospitalización, incluyendo unidad de quemados. Las observaciones servirán como referencia para estudios futuros e identificar prioridades en la seguridad de los pacientes.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Prevalence and types of drug interactions in hospitalized pediatric patients in Mexico City

Prevalencia y tipos de interacciones farmacológicas en pacientes pediátricos hospitalizados en la Ciudad de México

Edmundo Vázquez-Cornejo¹, Sandra Ivette Román-García², Olga Morales-Ríos¹

¹Unidad Habilitada de Apoyo al Predictamen, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. México. ²Hospital General de Zona 1 A "Dr. Rodolfo Antonio de Mucha Macías", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México. México.

Author of correspondence

Olga Morales-Ríos
Hospital Infantil de México Federico Gómez
Dr. Márquez, n.º 162, Col. Doctores,
Alcaldía Cuauhtémoc
06720 Ciudad de México. México.

Email:
magdalaqfb@yahoo.com.mx

Received 21 January 2021;
Accepted 28 April 2021.
Early Access date (07/09/2021).
DOI: 10.7399/fh.11633

How to cite this paper

Vázquez-Cornejo E, Román-García SI, Morales-Ríos O. Prevalence and types of drug interactions in hospitalized pediatric patients in Mexico City. Farm Hosp. 2021;45(5):234-9.

Abstract

Objective: Drug-drug interactions may modify the therapeutic effect or the safety profile of the medicines used in pediatric populations. Although interest on potential drug interactions in these age groups has increased, information on clinically relevant drug-drug interactions is still scarce. The aim of this study was to explore the prevalence and characteristics of potential and clinically relevant drug-drug interactions among pediatric patients hospitalized in two pediatric hospitals of Mexico City.

Method: A cross-sectional study was conducted on patient records in critical, oncological, burns and other non-critical services by a pediatric resident physician at both hospitals. Micromedex[®] was used as a source of potential drug-drug interactions data. Subsequently, each interaction's prevalence, severity and evidence level were estimated. Additionally, drug-drug interaction causality with regard to diverse clinical outcomes of hospitalized patients was determined through the Drug Interaction Probability Scale. The clinical consequences of each interaction were classified by severity.

Results: The observed prevalence of one or more potential drug-drug interactions in hospitalized patients was 61.3% (52.2-70.4%), whilst the prevalence of real drug-drug interactions was 3.6% (0.1-7.1%). Of potential drug-drug interactions, 60.5% were considered major and only 5.1% contraindicated. These were generally more common in intensive care and burn units. The main pharmacological agents involved in potential

Resumen

Objetivo: Las interacciones fármaco-fármaco pueden modificar el efecto terapéutico o la seguridad de los medicamentos usados en poblaciones pediátricas. Aunque el interés sobre interacciones potenciales en estos grupos etarios viene incrementando, aún es escasa la información sobre interacciones fármaco-fármaco que se manifiestan clínicamente en el paciente (reales). El propósito de este estudio fue explorar la prevalencia y características de las interacciones fármaco-fármaco potenciales y reales en pacientes ingresados en dos hospitales pediátricos de la Ciudad de México.

Método: Se llevó a cabo un estudio transversal en expedientes de pacientes atendidos en servicios críticos, oncológicos, de quemados y otros no críticos por un médico residente de pediatría en ambos hospitales. Se usó Micromedex[®] como fuente de datos de interacciones potenciales, luego se estimó su prevalencia por paciente, gravedad y nivel de evidencia. Adicionalmente, se determinó la causalidad de las interacciones fármaco-fármaco con diversos desenlaces clínicos de los pacientes hospitalizados mediante la Drug Interaction Probability Scale, y finalmente se clasificaron por gravedad.

Resultados: La prevalencia observada de pacientes hospitalizados con una o más interacciones fármaco-fármaco potenciales fue del 61,3% (52,5-70,4%), mientras que la prevalencia de interacciones fármaco-fármaco reales fue del 3,6% (0,1-7,1%). Entre las interacciones potenciales, el 60,5% se consideraron importantes y sólo el 5,1% contraindicadas. En general, las interacciones fármaco-fármaco potenciales fueron más comunes en los servi-

KEYWORDS

Drug interactions; Patient safety; Clinical relevance; Pediatrics; Adverse drug reaction; Pediatric hospitals.

PALABRAS CLAVE

Interacciones farmacológicas; Seguridad del paciente; Relevancia clínica; Pediatría; Reacción adversa a medicamentos; Hospitales pediátricos.



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.

drug-drug interactions were opioids analgesics and anti-infective and neurologic agents. Four clinically relevant drug-drug interactions required a regimen change and another prompted an extension of the patient's hospital stay.

Conclusions: Potential drug-drug interactions were common in the pediatric patients studied, whereas the frequency of real drug-drug interactions was low. However, some drug-drug interactions required medical actions in addition to routine monitoring. More information is needed on real drug-drug interactions as those related to failed efficacy might be underestimated.

Introduction

Use of medicines in pediatric patients entails more difficulties than in adults as physiological development brings about significant changes in the bioavailability of the drugs in the patients' body^{1,2}. As a result, special attention must be paid not only to the dosing required by each particular individual but also to any potential drug-drug interactions (DDIs) that could interfere with the effect of the therapy, negatively impacting its effectiveness and/or safety profile^{3,4}.

When DDIs appear as a clinical manifestation in the patient they are called real DDIs (rDDIs). Such clinical manifestations, regardless of their specific mechanisms, may involve the appearance of adverse drug reactions (ADRs) or a modification of the drug's therapeutic effect. DDIs without clinical manifestations are called potential DDIs (pDDIs)⁵.

There are certain factors that are specific to pediatric patients and which could increase the risk of pDDIs. These include sudden changes in hepatic and renal function parameters, in the physiology of the stomach, the patency of the cells, and the ratio of total body water to fat-free body mass, all of which tend to affect the drugs' pharmacokinetic profile. Such changes usually affect neonates more than other patient groups given that the drug clearance rate in those patients is lower, which increases the medicines' half-life⁶. Moreover, other factors such as polypharmacy^{7,9}, especially during adolescence^{10,11}; long hospital stays^{7,8}; certain conditions such as neoplasms, autoimmune diseases, diseases of the central nervous system and congenital diseases^{7,9}; admission to the intensive care unit⁷; and use of antineoplastic, antiepileptic, gastrointestinal, diuretic or adrenergic drugs, or opioids, antibiotics, or immunosuppressants^{8,9,11,12}, are also associated with a higher incidence of pDDIs.

Although multiple studies have in the last few years analyzed the occurrence of DDIs in pediatric patients^{8,15}, the information available is still scarce and almost exclusively restricted to pDDIs or their risk factors. The estimated prevalence of pDDIs among pediatric patients on two or more drugs is highly variable, ranging from 1.4%¹¹ to 83.5%¹⁴. Such variability reflects a significant methodological diversity and often results from the use of multiple data bases as DDI identification tools, which may differ in terms of predictive value, classification of clinical relevance, access, and ease of management⁶.

In addition, evidence on the occurrence of DDIs in pediatric patients is still scarce. A study of acute patients who required hospitalization showed a very low prevalence of rDDIs (0.009%)¹⁷. However, the study was not specifically geared toward evaluating DDIs but rather to an analysis of medication-related problems in general, which means that DDIs were not examined or described in great detail.

Another limitation is the lack of information on patients admitted to pediatric burn units. The challenging clinical situation of these patients, which usually requires complex pharmacotherapeutic management and the continuous use of drugs with high DDI potential, would deserve a more specific description¹⁸, along the lines of the reports on pediatric patients admitted to critical care units or on those with a hemato-oncologic diagnosis^{7,9}. As a result, study of DDIs in these patient groups is essential, distinguishing the specificities of such interactions for clinical practice and their implications for the patients' safety. The purpose of this study was therefore to explore the prevalence and characteristics of pDDIs and rDDIs in two pediatric hospitals in Mexico City.

de cuidados intensivos y de quemados. Los principales grupos farmacológicos involucrados en interacciones potenciales fueron agentes analgésicos opioides, antibióticos y neurológicos. Cuatro interacciones reales requirieron modificación de la farmacoterapia y una prolongó la estancia hospitalaria.

Conclusiones: Las interacciones potenciales fueron comunes en los pacientes pediátricos estudiados, mientras que la frecuencia de interacciones reales fue baja; sin embargo, sus consecuencias requirieron acciones médicas adicionales a la monitorización habitual. Se requiere más información sobre las interacciones reales, aquellas referidas a faltas de eficacia podrían estar subestimadas.

Methods

Study design

This was a cross-sectional pilot study of acute pediatric patients who were admitted to different hospital departments between May 2017 and May 2019. The study was designed and led by a pharmacist.

Population and setting

Patients were treated at either the Federico Gómez Children's Hospital or the Tacubaya Pediatric Hospital, both in Mexico City. The former is a third-level 229-bed teaching hospital, one-quarter of whose admissions are cancer patients. The latter is a second-level 76-bed hospital that provides hospitalization and intensive care services to burnt children.

A resident pediatrician was assigned to rotate through the different departments of both hospitals. From each department, a selection was made of pediatric patients of up to 18 years of age who were admitted for hospitalization and concomitantly received two or more medicines during their stay.

Study variables

The primary variable in this study was the prevalence of DDIs arising from the drug treatment administered during the patients' stay in hospital. To explore the phenomenon, both pDDIs and rDDIs were examined. The former were defined as potential interactions between two or more drugs, which could bring about adverse events; the latter were defined as actual interactions between two or more drugs that brought about quantifiable clinical events, taking into consideration the patients' individual status⁵.

Sources of clinical information

The information on drug therapies and on the patients' clinical evolution during their hospital stay was extracted from the medical records using a template specifically designed to document one single hospitalization period per patient. Medical records in both hospitals are filled in manually onto predesigned computer-based charts which are then printed out in paper in accordance with the Mexican Official Medical Records Standard. Demographic variables recorded included sex, date of birth, weight, and height on admission. Other variables recorded were the patients' diagnosis on admission [in accordance with the International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10)], length of hospital stay and history of drug allergies. Finally, a list of all the medicines administered concomitantly to patients during their hospital stay was drawn up with information on dose per kg of body weight, route of administration, and date of initiation and termination of administration. Medicines were then grouped in accordance with their anatomic, therapeutic, and chemical classification.

Classification of drug-drug interactions

A resident pediatrician collected information on each patient's pharmacotherapeutic profile and carried out an evaluation of the data. This first evaluation gave rise to a database with information on the identified pDDIs, the number of pDDIs per patient, pDDI severity, level of evidence, and clinical description. Subsequently, pharmacotherapeutic profiles were evaluated independently by a pharmacist, who verified the work done by

the resident pediatrician. Both investigators used Micromedex®¹⁹ as it offers a range of attributes wide enough for professional use and, according to the literature^{20,21}, has shown itself reasonably effective in identifying pDDIs. Moreover, the database has been cited in multiple studies analyzing the prevalence of DDIs, either as sole source of data or in combination with others^{7,10}, and is widely known internationally¹⁶. DDIs were classified into several categories depending on their severity: “contraindicated”, when concomitant use of certain drug pairs was not recommended; “major”, if the interaction could potentially cause death and/or required medical intervention to minimize or prevent severe adverse events; “moderate”, if the interaction could worsen the patient’s situation and/or required a change of therapy; and “minor”, if the interaction could be associated with limited clinical effects but did not require any change in therapy. The level of evidence of each interaction was also captured and rated as excellent, good, or sufficient, according to Micromedex®.

Information on clinical outcomes

All suspected ADRs were documented, including their clinical manifestations, duration, and effects, as well as the relevant lab test results, specialist referrals, and any medical intervention carried out to address such events. An ADRs was defined as a fortuitously harmful response to a drug occurring within the usual therapeutic range in humans²². When the resident pediatrician determined that the clinical description of a pDDI was compatible with the appearance of some adverse event (including ADRs or instances of therapeutic failure), the Drug Interaction Probability Scale (DIPS)²³ was applied to determine whether there was a cause/effect relationship between pDDI and ADR. When the relationship was considered likely (5 to 8 points) or very likely (> 8 points), an rDDI was considered to have occurred. ADRs not related to pDDIs were evaluated using Naranjo’s algorithm for proper documentation and reporting into the local pharmacovigilance system. Finally, consequences of rDDIs were classified on the basis of the damage categories of the scale developed by the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP)²⁴.

Statistical analysis

The prevalence of pDDIs or rDDIs was defined as the proportion of patients experiencing some interaction with respect to the group of subjects on two or three drugs, multiplied by 100.

Age was calculated based on the patients’ date of birth and their date of admission to hospitalization. For descriptive purposes, the continuous age variable was transformed into the following categories: < 29 days, neonates (including pre-term neonates); 29 days to 23 months, infants; 24 to 71 months, pre-school age; 72-143 months, school-age; ≥ 144 months, adolescents. Subjects were also classified into four categories according to their body mass index (BMI) z score: normal (-1 ≥ z ≤ +1 SD), malnourished (< -1 SD), overweight (+2 ≥ z > +1 SD), and obese (> +2 SD), using the WHO AnthroPlus software (except for preterm neonates). Finally, the hospitalization unit variable was aggregated into four categories for comparison purposes: “intensive care units” [neonatal and pediatric intensive care units (NICU and PICU, respectively)], “burn units” [basic, intermediate care and intensive care burn units (BBU, IBU and ICBU, respectively)], “oncology units” and “other non-critical units” (cardiology, pediatrics, infectious diseases, gastroenterology, and nutrition). PICU, NICU, IBU and ICBU were all considered critical units. Patients were considered to be on polypharmacy if they were taking 5-9 medications and on excessive polypharmacy if they were on ≥ 10 medications.

Descriptive analysis

Qualitative variables were expressed as relative frequencies and percentages, including a 95% confidence interval (95% CI) for prevalence indicators. Moreover, distributions of quantitative variables were analyzed using central tendency and dispersion measures. An exploratory bivariate analysis was used to compare sex, age group, BMI z score, number of medications, length of hospital stay, presence of ADRs and type of diagnosis variables between two groups: patients with at least one pDDI and those without pDDIs. The chi-squared test (χ^2) or the Exact Fisher test were used (as appropriate) for qualitative variables. In addition, the Mann-Whitney U test was

used for quantitative variables without a normal distribution. Associations between continuous variables (number of drugs, length of hospital stay, number of pDDIs) were studied by means of Spearman’s rank correlation coefficient (r_s). A statistical significance of 95% was accepted for all (two tailed) tests performed ($\alpha = 0.05$). The statistical analysis was performed using the SPSS v25 software package.

Ethical considerations

The study protocol was approved by the relevant research ethics committees. All DDI-derived ADRs were reported to the National Regulatory Authority in accordance with the applicable pharmacovigilance standards.

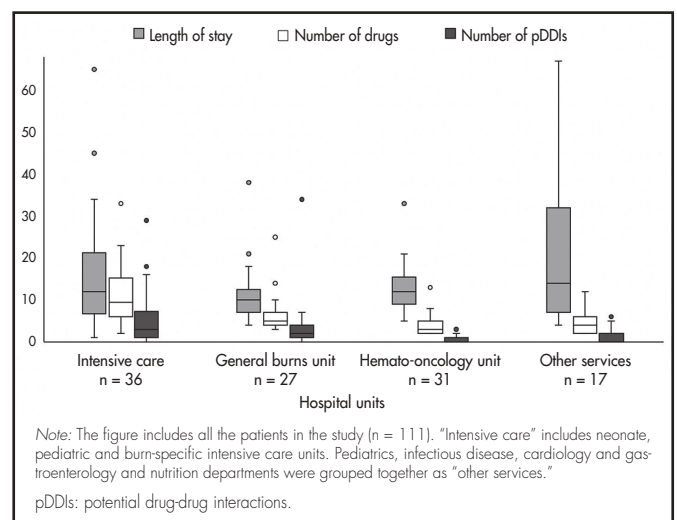
Results

A total of 111 patients were included in the study. Their characteristics are shown in table 1. The main causes for admission were second degree burns, bacterial pneumonia, and febrile neutropenia, which accounted for 59.4% of admissions. A total of 36 patients (32.4%) were admitted to the critical care unit. The main diagnoses were infection-related and included bacterial pneumonia (14.4%) and septic shock (4.5%). In addition, five patients (4.5%) presented with burns and were admitted to the UQTI. Median hospital stay was 11 days (range: 1-302 days), while the median number of concomitant medications was 5 (range 2-33). Variables such as sex, age group and nutritional status did not show themselves to be associated to the presence of pDDIs (Table 1).

A total of 332 pDDIs (142 different pairs) were identified in 68 patients, which represented an overall prevalence of 61.3% (95% CI 52.2-70.4%). At the same time, five rDDIs were observed in four patients, with a prevalence of 3.6% (95% CI 0.1-7.1%), among children who received two or more drugs while hospitalized.

The mean number of pDDIs per patient in this study was 4.8. A positive association was observed between the total number of pDDIs and the number of drugs administered ($r_s = 0.80$; $p < 0.001$) across all the hospital units under analysis (Figure 1). The length of hospital stay was not correlated with the number of pDDIs or with being on polypharmacy. Some patients admitted to non-critical units with moderate polypharmacy and short hospital stays showed similar pDDI rates. A total of 52.9% of patients presented with neutropenic fever or minor burns affecting 10% of their body surface. Other patients with *de novo* neoplasms had highly variable hospital stays and a low pDDI rates. On the other hand, 51.2% of patients admitted to critical care units such as PICU or ICBU presented with pneumonia or burns affecting 20-60% of their body surface on admission and displayed highly

Figure 1. Distribution of the number of potential drug-drug interactions, number of medicines and length of hospital stay per department.



Note: The figure includes all the patients in the study (n = 111). “Intensive care” includes neonate, pediatric and burn-specific intensive care units. Pediatrics, infectious disease, cardiology and gastroenterology and nutrition departments were grouped together as “other services.”

pDDIs: potential drug-drug interactions.

Table 1. Patients' characteristics

Variable	Total n = 111	Without pDDIs n = 43	With pDDIs n = 68	P
Sex, n (%)				
Male	59 (53.2)	20 (46.5)	39 (57.4)	
Female	52 (46.8)	23 (53.5)	29 (42.6)	0.265
Age group, n (%)				
Neonates	4 (3.6)	3 (7.0)	1 (1.5)	
Infants	38 (34.2)	12 (27.9)	26 (38.2)	
Pre-school	34 (30.6)	12 (27.9)	22 (32.4)	0.229
School-age	20 (18.0)	11 (25.6)	9 (13.2)	
Adolescent	15 (13.5)	5 (11.6)	10 (14.7)	
BMI z score, n (%) [†]				
Malnourished	23 (20.7)	10 (25.0)	13 (19.4)	
Normal	32 (28.8)	13 (32.5)	19 (28.4)	0.678
Overweight	19 (17.1)	5 (12.5)	14 (20.9)	
Obese	33 (29.7)	12 (30.0)	21 (31.3)	
Diagnosis on admission (ICD 10), n (%)				
Second degree burns	27 (24.3)	3 (7.0)	24 (35.3)	
Bacterial pneumonia	22 (19.8)	3 (7.0)	19 (27.9)	
Febrile neutropenia	17 (15.3)	15 (34.9)	2 (2.9)	<0.001
Septic shock	12 (10.8)	7 (16.3)	5 (7.4)	
Neoplasm	9 (8.1)	4 (9.3)	5 (7.4)	
Congenital malformations	6 (5.4)	2 (4.7)	4 (5.9)	
Other diagnoses	18 (16.2)	9 (7.0)	1 (1.5)	
Treating department, n (%)				
Intensive care	36 (32.4)	8 (18.6)	28 (41.2)	
Burn unit	27 (24.3)	3 (7.0)	24 (35.3)	
Oncology	31 (27.9)	21 (48.8)	10 (14.7)	<0.001
Other non-critical care units	17 (15.3)	11 (25.6)	6 (8.8)	
Length of stay (days), median (IQR)	11 (7-17)	11 (7-21)	11 (7-16)	0.490
Number of medicines, median (IQR)	5 (3-9)	3 (2-4)	7 (5-13)	<0.001
Polypharmacy (medicines), n (%)				
2-4	44 (39.6)	33 (76.7)	11 (16.2)	
5-9	43 (38.7)	10 (23.3)	33 (48.5)	<0.001
≥ 10	24 (21.6)	0	24 (35.3)	
Occurrence of ADRs, n (%)				
Yes	25 (22.5)	19 (44.2)	6 (8.8)	
No	86 (77.5)	24 (55.8)	62 (91.2)	<0.001

ADR: adverse drug reaction; BMI: body mass index; ICD-10: International Classification of Diseases, tenth edition; IQR: interquartile range; pDDI: potential drug-drug interaction.

[†]Four preterm neonates have been excluded due to lack of reference tables.

variable lengths of hospital stay, exposure to polypharmacy and pDDIs (Figure 2).

Of the 332 pDDIs, 17 (5.1%) were classified as contraindicated, 201 (60.5%) as major, 97 (29.2%) as moderate, and 17 (5.1%) as minor. The level of evidence was considered excellent in 20 cases, (6.0%), good in 81 (24.4%), and sufficient in 231 (69.6%). Only one of the five rDDIs observed resulted in an extension of the patients' hospital stay. The remainder required treatment and closer monitoring than usual (Table 2).

Antibiotics were the most usually prescribed drugs (23.4%), followed by analgesics (19.3%), electrolytes (6.5%) and systemic corticosteroids (5.6%). The drugs most frequently involved in pDDIs were analgesics (22.6%, opioids 18.2%), sedative hypnotics (13.3%), antibiotics (13.1%), diuretics (8.6%), histamine type-2 receptor antagonists (6.8%) and systemic corticosteroids (5.1%).

Discussion

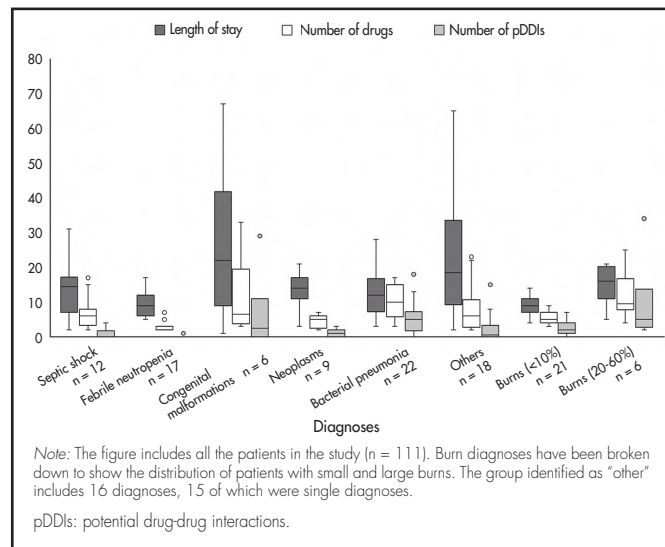
This is the first study to estimate the prevalence of pDDIs and rDDIs in pediatric patients with burns, cancer, and other medical conditions. A pDDI prevalence of 61.3% was found among patients on two or more drugs; 60.5% of those pDDIs were considered major. Moreover, a prevalence of 3.6% was observed in rDDIs that caused temporary damage and required

a medical intervention or resulted in an extension of the patients' stay in hospital.

The observed prevalence of pDDIs is aligned with the findings of other studies of hospitalized pediatric patients, which reported rates between 41.7% and 67.1%^{9,10,12,25}. Direct comparisons between the estimated pDDI prevalence rates should be avoided given the diversity of sources of information, the different sampling methods used, the wide range of medical specialties involved, and the heterogeneity of age groups in the pediatric patient universe. Moreover, prescription patterns could vary across different countries. For example, the proportion of patients with pDDIs reported in studies including pediatric cancer patients ranges from 56.7%⁹ to 95%²⁶ in inpatients and 83.5%¹⁴ in outpatients whereas in this study the proportion was 32.8%. This could be attributable to the non-probabilistic sampling method used, the low proportion of cancer patients on polypharmacy, and to the fact that only three patients with neoplasms were admitted to critical care.

This is also one of the few studies to look into the occurrence of rDDIs. The previously reported prevalence of rDDIs in pediatric patients requiring hospitalization was 0.009%¹⁷, which is significantly lower than the rate found in this analysis. This could be due to the selection bias arising from the sampling method used, whereby patients requiring critical care, especially

Figure 2. Distribution of potential drug-drug interactions, medications and lengths of hospital stay per diagnosis on admission.



children with burns who required more drugs to be properly managed and stabilized^{7,27}, were overrepresented¹⁸.

Furthermore, rDDIs between paracetamol and cholestyramine, considered minor on the Micromedex[®] severity scale, required the analgesic regimen to be modified as a result of an objective reduction in effectiveness. In a large-scale population-based study, the majority of pDDIs observed involved reductions in therapeutic effectiveness¹³. Although this suggests that theoretically minor pDDIs should not be underestimated in clinical practice, it must be borne in mind that the severity categories on the Micromedex[®] scale were not compared with those of other databases, which could lead to an under- or overestimation of the available evidence on pDDIs.

Like other studies, this analysis demonstrated the existence of a correlation between degree of polypharmacy and number of pDDIs^{3,5}, but not between degree of polypharmacy and length of hospital stay. The small sample size and the wide length-of-stay variability in patients with the same diagnosis made it impossible to establish such a correlation, which had however been found by other authors⁷⁸. Diagnoses showing the widest

length-of-stay and length-of-drug-exposure variability were unspecific bacterial pneumonia, *de novo* neoplasms, septic shock, and congenital malformations. Some of them, such as pneumonia and burns involving over 20% of body surface, were more common in critical units. However, the overrepresentation and grouping together of several single diagnoses led to a wider dispersion between drug exposure and length of hospital stay. These diagnoses included optical neuritis, pancreatitis and intraventricular hemorrhage, whose considerable severity and clinical complexity diluted the correlation between length of hospital stay and pDDI.

Another aspect found to be relevant for the type of pDDI experienced by patients was the observation in this study and in those of other authors that opioid analgesics, antibiotics and CNS drugs were among the three groups of drugs most commonly involved in pDDIs^{7,10,11,26,28}. These groups of drugs are widely used to manage patients in the critical care setting⁷, including children with large burns (> 20% of their body surface), where opioids, benzodiazepines and sedative hypnotics are used for the management of pain, and antibiotics are used to treat complex infections^{18,29}.

Given its exploratory nature, the present pilot study includes certain methodological aspects, such as the small sample size, the non-probabilistic process used for patient selection, and the cross-sectional design of the analysis, which cannot exclude potential confounding and selection biases, thereby restricting the external validity of the results obtained. Another important limitation was a failure to compare the pDDI results with a second source of information, as is usually done in other studies^{9,14,30}. Although the Micromedex[®] database is considered a very comprehensive, reliable, and user-friendly source of information²¹, use of an additional data base to compare the results would have allowed higher levels of sensitivity and accuracy in the identification of pDDIs², allowing for more robust prevalence estimations. For these reasons, the results of the study must be taken with caution and be set within the context of an exploratory study, i.e., the results are not intended to establish a definitive parameter but to serve as a starting point for further research into this area. Although the participation of a pharmacist was important in this study, hospital pharmacy as a profession is in a teething phase in Mexico and faces many obstacles to effective implementation, which on many occasions could involve risks for the patients' health.

In a nutshell, the prevalence of pDDIs as identified by means of the Micromedex[®] database by a resident physician was 61.3% among acute pediatric patients who received two or more drugs during their hospital stay. Only 3.6% of patients at risk presented with clinical manifestations resulting from rDDIs that caused temporary damage. However, up to 65.6% of pDDIs identified were considered severe or contraindicated, which suggests the need to place a greater emphasis on research into preventing risks to patient safety.

Table 2. Clinically significant drug-drug interactions

Interaction (unit)	Objective effect (n)	Clinical description [†]	Severity [‡]	Level of evidence [†]	DIPS score (causal relationship)
Salbutamol-furosemide (PICU)	Hypokalemia (n = 2)	Moderate. Concomitant use of salbutamol and potassium-sparing diuretics may cause electrocardiographic changes or hypokalemia.	E: intravenous KCl supplementation was required.	Sufficient	7 (probable)
Digoxin-Norepinephrine (BBU)	Arrhythmias (n = 1)	Major. Concomitant use of these drugs may increase the risk of cardiotoxicity (arrhythmias).	E: one of the drugs was discontinued and greater-than-usual monitoring was required.	Sufficient	6 (probable)
L-asparaginase-vincristine (oncology)	Pancreatitis (n = 1)	Major. Concomitant use of these drugs may increase the risk of toxicity.	F: length of hospitalization was extended and greater-than-usual monitoring was required.	Sufficient	5 (probable)
Paracetamol-Cholestyramine (oncology)	Decreased efficacy of paracetamol (n = 1)	Minor. Concomitant use of these drugs may decrease the effectiveness of paracetamol.	E: A new analgesic regimen was required.	Good	6 (probable)

BBU: basic burns unit; DIPS: Drug Interaction Probability Scale; KCl: Potassium chloride; PICU: pediatric intensive care unit.

[†]Micromedex[®] scale.

[‡]National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Bibliography

- Lu H, Rosenbaum S. Developmental pharmacokinetics in pediatric populations. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2014;19(4):262-76. DOI: 10.5863/1551-6776-19.4.262
- Fernández E, Pérez R, Hernández A, Tejada P, Arleta M, Ramos JT. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics.* 2011;3(1):53-72. DOI: 10.3390/pharmaceutics3010053
- Magro L, Moretti U, Leone R. Epidemiology and characteristics of adverse drug reactions caused by drug-drug interactions. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11(1):83-94. DOI: 10.1517/14740338.2012.631910
- Salerno SN, Burckart GJ, Huang SM, González D. Pediatric Drug-Drug Interaction Studies: Barriers and Opportunities. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1067-70. DOI: 10.1002/cpt.1234
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JI, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5
- Salem F, Rostami-Hodjegan A, Johnson TN. Do children have the same vulnerability to metabolic drug-drug interactions as adults? A critical analysis of the literature. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):559-66. DOI: 10.1002/jcph.13
- Dai D, Feinstein JA, Morrison W, Zuppa AF, Feudtner C. Epidemiology of Polypharmacy and Potential Drug-Drug Interactions Among Pediatric Patients in ICUs of U.S. Children's Hospitals. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(5):e218-28. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000684
- Morales-Ríos O, Jasso-Gutiérrez L, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O. Potential drug-drug interactions and their risk factors in pediatric patients admitted to the emergency department of a tertiary care hospital in Mexico. *PLoS One.* 2018;13(1):e0190882. DOI: 10.1371/journal.pone.0190882
- Fernández de Palencia Espinosa MA, Díaz Carrasco MS, Fuster Soler JL, Ruiz Merino G, De la Rubia Nieto MA, Espuny Miró A. Pharmacoepidemiological study of drug-drug interactions in onco-hematological pediatric patients. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(6):1160-9. DOI: 10.1007/s11096-014-0011-1
- Feinstein J, Dai D, Zhong W, Freedman J, Feudtner C. Potential drug-drug interactions in infant, child, and adolescent patients in children's hospitals. *Pediatrics.* 2015;135(1):e99-108. DOI: 10.1542/peds.2014-2015
- Holm J, Eiermann B, Kimland E, Mannheimer B. Prevalence of potential drug-drug interactions in Swedish pediatric outpatients. *PLoS One.* 2019;14(8):e0220685. DOI: 10.1371/journal.pone.0220685
- Lebowitz MB, Olson KL, Burns M, Harper MB, Bourgeois F. Drug-Drug Interactions Among Hospitalized Children Receiving Chronic Antiepileptic Drug Therapy. *Hosp Pediatr.* 2016;6(5):282-9. DOI: 10.1542/hpeds.2015-0249
- Yeh ML, Chang YJ, Yeh SJ, Huang IJ, Yen YT, Wang PY, et al. Potential drug-drug interactions in pediatric outpatient prescriptions for newborns and infants. *Comput Methods Programs Biomed.* 2014;113(1):15-22. DOI: 10.1016/j.cmpb.2013.07.016
- Balk TE, van der Sijts IH, van Gelder T, Janssen JJB, van der Sluis IM, van Leeuwen RWF, et al. Drug-drug interactions in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(7). DOI: 10.1002/pbc.26410
- Bebitoğlu BT, Oğuz E, Nuhoğlu Ç, Dalkılıç AEK, Çirtlik P, Temel F, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in a pediatric population. *Türk Pediatr Ars.* 2020;55(1):30-8. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.60938
- Roblek T, Vauptic T, Mrhar A, Lainscak M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(2):131-42. DOI: 10.1007/s00228-014-1786-7
- Easton KL, Chapman CB, Brien JA. Frequency and characteristics of hospital admissions associated with drug-related problems in paediatrics. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(5):611-5. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2004.02052.x
- Sheridan RL. Burns in Children. *J Burn Care Res.* 2017;38(3):e618-24. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000536
- IBM Micromedex®. Drug Interaction Checking [database at Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Watson Health (US) [Periodically updated; accessed 03/15/2021]. Available at: <https://www.micromedexsolutions.com/home/dispatch/ssl/true>
- Rodríguez-Terol A, Caraballo MO, Palma D, Santos-Ramos B, Molina T, Desongles T, et al. Calidad estructural de las bases de datos de interacciones. *Farm Hosp.* 2009;33(3):134-46. DOI: 10.1016/S1130-6343(09)71155-9
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461
- International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1972;498:1-25.
- Horn JR, Hansten PD, Chan LN. Proposal for a new tool to evaluate drug interaction cases. *Ann Pharmacother.* 2007;41(4):674-80. DOI: 10.1345/aph.1H423
- Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm.* 1991;48(12):2611-6.
- Oshikoya KA, Oreagba IA, Lawal S, Awodele O, Ogunleye OO, Senbanjo IO, et al. Potential drug-drug interactions in HIV-infected children on antiretroviral therapy in Lagos, Nigeria. *HIV AIDS (Auckl).* 2014;6:49-59. DOI: 10.2147/HIV.S52266
- Díaz-Carrasco MS, Almanchel-Rivadeneira M, Tomás-Luiz A, Pelegrín-Montesinos S, Ramírez-Roig C, Fernández-Ávila JJ. Observational study of drug-drug interactions in oncological inpatients. *Farm Hosp.* 2018;42(1):10-5. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/fh.10857>
- Santibáñez C, Roque J, Morales G, Corrales R. Características de las interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos de pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2014;85(5):546-53. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000500004>
- Sánchez Gómez E, Arco Prados Y. Revisión de las interacciones farmacológicas de los fármacos antineoplásicos orales dispensados en un Servicio de Farmacia. *Farm Hosp.* 2014;38(4):338-63. DOI: <https://dx.doi.org/10.7399/FH.2014.38.4.1157>
- Sheridan RL. Burn Care for Children. *Pediatr Rev.* 2018;39(6):273-86. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2016-0179>
- Oshikoya KA, Oreagba IA, Ogunleye OO, Lawal S, Senbanjo IO. Clinically significant interactions between antiretroviral and co-prescribed drugs for HIV-infected children: profiling and comparison of two drug databases. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:215-21. DOI: 10.2147/TCRM.S44205

Contribution to the scientific literature

This is one of the few studies looking into drug-drug interactions resulting in clinical manifestations that offers an estimation of their prevalence in pediatric patients admitted to a wide range of hospital units, including burn units. The findings of this analysis could be used as a basis for future research aimed at establishing priorities to enhance patient safety.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española

Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey

Ignacio Marín-Jiménez¹, José Manuel Carrascosa², Marcelo Alejandro Guigini³, Emilio Monte-Boquet⁴

¹Inflammatory Bowel Disease UNIT, Centro de Enfermedades Inflammatorias Mediadas por la Inmunidad, Servicio de Gastroenterología, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Servicio de Dermatología, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España. ³Fresenius Kabi España, Barcelona, España. ⁴Servicio de Farmacia, Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Autor para correspondencia

Emilio Monte-Boquet
Servicio de farmacia, UFPE
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Ada. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
monte_emi@gva.es

Recibido el 15 de febrero de 2021;
aceptado el 23 de abril de 2021.
Early Access date (07/07/2021).
DOI: 10.7399/fh.11662

Cómo citar este trabajo

Marín-Jiménez I, Carrascosa JM, Guigini MA, Monte-Boquet E. Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española. *Farm Hosp.* 2021;45(5):240-6.

Resumen

Objetivo: Analizar el conocimiento, las percepciones, la actitud, las barreras y los facilitadores sobre el uso de los biosimilares entre los médicos que manejan enfermedades inmunológicas y los farmacéuticos de hospital.

Método: Se diseñaron dos encuestas *online* anónimas, estructuradas y cerradas que se enviaron a 41 médicos (reumatólogos, dermatólogos y gastroenterólogos) y 32 farmacéuticos de hospital. Se recogieron variables sociodemográficas y relacionadas con la práctica clínica. También información sobre el nivel de conocimiento e importancia de los biosimilares, el acceso a los mismos, la actitud en la práctica clínica, y las percepciones, barreras y facilitadores con el uso de los mismos. Se realizó un análisis descriptivo.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 100% (farmacéuticos de hospital) y del 96% (médicos). Encontramos cierta falta de conocimiento sobre los biosimilares en aspectos clave como el cambio de un biológico de referencia a un biosimilar, la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad o la sustitución. Hubo una gran variabilidad en los tipos y marcas comerciales de biosimilares entre hospitales. Observamos distintas preferencias, políticas y prácticas en los hospitales en relación con el uso de biosimilares. La percepción y actitud general hacia los biosimilares fue positiva. Los biosimilares se prescribían predominantemente en pacientes sin tratamiento biológico.

Abstract

Objective: To analyze knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars uptake across physicians managing immune diseases and hospital pharmacists.

Method: Two structured and closed anonymous online surveys were designed and sent to 41 physicians (rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists) and 32 hospital pharmacists. Sociodemographic and clinical practice related variables were collected. We also gathered information about biosimilars knowledge and importance, access, attitude in clinical practice and perceptions, barriers and facilitators to biosimilars uptake. A descriptive analysis was performed.

Results: Surveys response rate was 100% (hospital pharmacists) and 96% (physicians). We found certain lack of biosimilars knowledge about key aspects including switching, extrapolation, interchangeability or substitution. There was a great variability in the types and brands of biosimilars depending on the hospital. We observed several organization preferences, policies, and practices regarding biosimilars. General perception and attitude to biosimilars was positive. If used, biosimilars were predominantly prescribed in biologic treatment-naive patients (this indication was considered adequate and participants felt comfortable with it). Reluctance

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Sustitución; Conocimiento; Percepción; Encuesta; Variabilidad; España.

KEYWORDS

Biosimilar Pharmaceuticals; Drug Substitution; Knowledge; Perception; Surveys and Questionnaires; Variability; Spain.



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

gico previo (esta indicación se consideraba adecuada y los participantes se sentían cómodos con ella). La reticencia al cambio en la práctica clínica fue común. Los principales obstáculos para el uso de biosimilares fueron la falta de confianza y de conocimientos. Los principales facilitadores del desarrollo de recomendaciones de asociaciones y sociedades científicas y la demostración de la eficacia de la intercambiabilidad. Se recogieron preocupaciones sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los biosimilares, la falta de datos en vida real, la falta de trazabilidad de los biosimilares o el riesgo de escasez de existencias de medicamentos biológicos de referencia.

Conclusiones: Actividades formativas en biosimilares y una mayor evidencia podrían ayudar a aumentar el conocimiento, comodidad y el uso de los biosimilares por parte de los prescriptores.

Introducción

Un biosimilar es un medicamento biológico muy similar a otro fármaco biológico ya aprobado (el fármaco de referencia)¹. La finalidad de un programa de desarrollo de biosimilares es demostrar, mediante una estrategia basada en la totalidad de la evidencia, que no existen diferencias clínicas significativas entre un biosimilar y su fármaco de referencia en lo relativo a estructura, función, farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad clínica, eficacia y seguridad¹. Los biosimilares deben ser aprobados por los organismos reguladores con arreglo a los mismos criterios aplicables a todos los medicamentos biológicos^{1,2}.

Debido a su complejidad y a los procesos utilizados para producirlos, los medicamentos biológicos (biosimilares o fármacos de referencia) están sujetos a cierta variabilidad molecular. Esta variabilidad inherente asociada con el proceso de fabricación de los medicamentos biológicos hace más difícil lograr estructuras moleculares idénticas, incluso entre lotes del mismo producto. La variabilidad, no obstante, está sujeta a estrictos controles por fabricantes y organismos reguladores³. De lo anterior se deduce que los biosimilares no sólo tienen que cumplir con una serie de buenas prácticas de fabricación, sino también con los mismos principios de comparabilidad que los medicamentos de referencia³.

Desde 2006, cuando las autoridades de la Unión Europea aprobaron el primer biosimilar, hasta el 31 de marzo de 2021, se ha autorizado la comercialización de 63 biosimilares¹. Los biosimilares se utilizan en distintas especialidades médicas como hematología, oncología, endocrinología, dermatología, reumatología o nefrología.

Sin embargo, varios estudios han mostrado una gran variabilidad en el uso de biosimilares en los distintos países, unas discrepancias que no obedecen a evidencias clínicas^{4,9}. Se han sugerido varias razones para explicar esta variabilidad^{4,12}, incluyendo diferencias en las políticas y prácticas aplicadas por distintos organismos, cuestiones económicas, negativa de las autoridades a aprobar un determinado medicamento, o diferencias en las estrategias de comercialización. De igual modo, se han señalado una serie de factores favorecedores o inhibidores de la aceptación de los biosimilares, como la falta de información o conocimiento de los mismos o los posibles riesgos y beneficios derivados de su administración, que podrían condicionar la aceptación de estos medicamentos por los facultativos^{4,8,10,11,13-17}.

En España, la información sobre el uso de los biosimilares en la práctica clínica y de los factores que influyen en su prescripción es escasa, si no nula. Se ha publicado que, en la actualidad, el conocimiento que poseen los médicos de atención primaria españoles sobre los biosimilares es escaso¹⁸, no existiendo aún estudios sobre su uso a nivel hospitalario. Este estudio tiene por objeto evaluar las diferencias en la aceptación de biosimilares y explorar los conocimientos, las actitudes, la práctica, las barreras y facilitadores en torno al uso de biosimilares en España. Para ello, y en línea con la mayor parte de los artículos publicados, hemos diseñado y lanzado una encuesta a escala nacional.

Métodos

Diseño de la encuesta

Entre junio y noviembre de 2020 se realizó una encuesta a escala nacional, no-intervencionista, anónima, autoadministrada y unitaria a un grupo de dermatólogos, reumatólogos, gastroenterólogos y farmacéuticos de hospital.

to switch in clinical practice was common. The main barriers to biosimilars uptake were the lack of confidence and knowledge. The main facilitators were the development of recommendations from professional associations and societies and the demonstration of interchangeability efficacy. We gathered concerns about biosimilar long term efficacy and safety, lack of real-life data, lack of biosimilars traceability or the risk of biologic reference medicines stock shortages.

Conclusions: Biosimilar education and more evidence filling current gaps might help increase prescriber knowledge, comfort and use of biosimilars.

Se eligieron estas tres especialidades médicas porque se ocupan de pacientes con enfermedades crónicas inmunomediadas y utilizan fármacos biológicos similares (actualmente cuatro biosimilares en España). Decidimos no incluir otras especialidades porque su contexto sería diferente. También incluimos a los farmacéuticos de hospital porque desempeñan un papel muy importante en el uso de biosimilares, educando a los pacientes o participando en comités de medicamentos biológicos (que también se ocupan del uso de biosimilares).

Procedimientos de la encuesta

Se creó un comité integrado por un dermatólogo, un reumatólogo, un gastroenterólogo y un farmacéutico de hospital. Los criterios de inclusión del comité fueron los siguientes: 1) estar especializado y tener experiencia demostrada en el uso de biosimilares; 2) tener ≥ 8 años de experiencia clínica y/o ≥ 5 publicaciones; 3) ser miembro de sociedades científicas.

A continuación, se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed para identificar artículos que hicieran referencia a la variabilidad en el uso de biosimilares (frecuencias, tipo de biosimilares, etc.), así como al conocimiento y las percepciones, actitudes, barreras y facilitadores en el uso de biosimilares, sin analizar ningún fármaco concreto. Utilizamos las preguntas clínicas (*clinical queries*) de PubMed, realizando también búsquedas individuales con descriptores MeSH (como *biosimilar pharmaceuticals*) y términos de texto libre (como *biosimilar* o *variability*) hasta marzo de 2020. Los resultados obtenidos, así como otras cuestiones relacionadas, incluida la metodología de los distintos estudios (la mayor parte de ellos encuestas), fueron objeto de discusión en una reunión del comité en la que se siguió el método del grupo nominal. Para esta reunión, se recurrió a un metodólogo experto para moderar el debate y ayudar en la toma de decisiones. Debido a la falta de estudios sobre el tema en España, el comité acordó recabar datos a partir de profesionales sanitarios españoles. Asimismo, se seleccionaron los puntos principales a analizar y se decidió diseñar una encuesta que se administraría a nivel nacional. Para cada uno de los ítems, se estableció un objetivo y se propusieron una serie de preguntas. Para cada pregunta, el comité buscó la formulación más correcta, utilizando preguntas formuladas en otros artículos o proponiendo preguntas originales. El metodólogo explicó las implicaciones de formular las preguntas de una manera u otra. Algunas de las preguntas finalmente incluidas son idénticas a las de otras encuestas (aunque, en su caso, adaptadas al contexto español), y otras son originales (la encuesta está disponible previa solicitud al autor principal).

Finalmente se generaron dos encuestas estructuradas y cerradas, utilizando la plataforma digital Survey-Monkey, que fueron administradas por un tercero independiente. Una de las encuestas estaba dirigida a personal médico y la otra a farmacéuticos de hospital. Ambas contenían 55 preguntas iguales. Los médicos tenían que responder seis preguntas más específicas y los farmacéuticos hospitalarios dos. Por ejemplo, se preguntó a los médicos acerca de la reacción de los pacientes al proponerseles cambiar su tratamiento biológico de referencia a un biosimilar; a los farmacéuticos hospitalarios se les preguntó por la reacción de los médicos al proponerse este mismo cambio.

Seguidamente, se envió una invitación por correo electrónico para participar en la encuesta, y recordatorios cada 4-6 semanas. La portada de la encuesta contenía información sobre los objetivos de la encuesta, así como una sección donde se solicitaba la participación voluntaria. Se entendía que al leer y responder a la encuesta los participantes daban su consentimiento a participar. Los encuestados podían revisar y cambiar sus

respuestas desplazándose hacia arriba o hacia abajo por cada página de la encuesta antes de su envío definitivo. Antes de su lanzamiento, se realizó un pequeño estudio piloto.

Destinatarios de la encuesta

Se seleccionó una muestra de conveniencia de 73 profesionales sanitarios (41 médicos, incluidos dermatólogos, reumatólogos, gastroenterólogos, y 32 farmacéuticos de hospital). Se buscaron profesionales sanitarios de todas las comunidades autónomas que trabajaran en hospitales de distintos niveles de complejidad dentro del Sistema Nacional de Salud (por ejemplo, hospitales generales, hospitales comarcales). No se aplicó ninguna restricción en cuanto a conocimientos previos, experiencia en el uso de biosimilares, participación en comités de biológicos ni ningún otro criterio relacionado con el uso de biosimilares. La selección se realizó mediante un análisis de los hospitales de cada comunidad autónoma, tras el cual el comité responsable del estudio propuso una lista de profesionales (en base a sus contactos personales o preguntando a otros compañeros).

Preguntas de la encuesta

La encuesta se dividió en seis secciones principales, cada una con una serie de preguntas. La primera sección contenía preguntas sociodemográficas y relativas a la práctica diaria como, por ejemplo, la existencia de un comité de biológicos multidisciplinar (es decir con ≥ 2 profesionales sanitarios diferentes, por ejemplo, farmacéuticos de hospital, dermatólogos, reumatólogos y gastroenterólogos). La participación del comité de biológicos se consideraba activa si éste participaba en decisiones relevantes en materia de biológicos tales como la selección de qué biológicos podían utilizarse en el hospital. En la segunda sección se preguntaba por el conocimiento de los biosimilares y sobre la importancia de ciertos aspectos de los mismos (desarrollo, biosimilitud, indicaciones sensibles, requisitos y procedimientos de aprobación, eficacia, seguridad, cambio de un fármaco

de referencia a un biosimilar, extrapolación de indicaciones, intercambiabilidad, etc.). Las preguntas de la tercera sección hacían referencia al acceso, las actitudes y las percepciones (número y tipo de biosimilares disponibles en cada hospital (se incluyeron todas las marcas comerciales disponibles en España), políticas locales y coordinación, protocolos clínicos, cuestiones formativas, prescripción, sustitución a nivel de farmacia, adherencia, impacto, satisfacción, incentivos, etc.). La cuarta sección versaba sobre las barreras a la aceptación de medicamentos biosimilares. En la quinta se preguntaba por los facilitadores de la aceptación de los biosimilares y en la sexta sobre el futuro del uso de los biosimilares, entre otras cuestiones. La encuesta estaba integrada por preguntas tipo test y preguntas en las que se solicitaba a los encuestados que valoraran su nivel de conformidad, conocimiento, comodidad o importancia de algunos temas en una escala de 1 a 5 o a 10 puntos. Al final de la mayoría de las preguntas ($n = 31$) se dejaba un espacio para comentarios.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, utilizando frecuencias, media y desviación típica, o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la distribución de la variable. Las respuestas a cada pregunta fueron resumidas como número y porcentaje de encuestados. Las comparaciones se efectuaron usando la prueba t de Student o la de χ^2 . Los comentarios de los encuestados se muestran en la sección de resultados entre comillas y en cursiva.

Resultados

Tasa de respuesta de la encuesta y características de los participantes

Las principales características de los participantes de la encuesta se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características principales de los encuestados*

	Farmacéuticos hospitalarios (n = 32)	Médicos (n = 41)	Diferencias
Tasa de respuestas	100%	96%	-
Sexo (mujeres)	52%	38%	-
Edad (años)			-
≤ 30	0,0%	2,0%	
31-40	19,3%	44,0%	
41-50	25,8%	46,0%	
51-60	41,9%	8,0%	
61-70	12,9%	0,0%	
Tipo de hospital			-
Hospital general	95%	90%	
Hospital comarcal	5%	10%	
Experiencia clínica (años) [†]	20,0 ± 8,5	22,9 ± 6,7	-
Experiencia uso biosimilares (años) [†]	7,1 ± 3,4	6,4 ± 3,9	-
CMB [‡]	55%	51%	-
CMB multidisciplinar (en hospitales que cuentan con CMB) [‡]	93%	93%	-
Participación activa en el CMB [‡]	81%	29%	p < 0,001

*Los resultados se expresan en números (porcentaje), a menos que se indique lo contrario. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La distribución de los encuestados entre las distintas comunidades autónomas fue la siguiente: Andalucía (18%), Comunidad Valenciana (10%), Murcia (2%), Extremadura (5%), Galicia (12%), Islas Baleares (7%), Cataluña (13%), Castilla-León (9%), Castilla-La Mancha (8%), Comunidad de Madrid (11%), Aragón (2%), Andorra (1%) y Asturias (1%).

[†]Media ± desviación estándar.

[‡]Algunos hospitales cuentan con un CMB en el que los miembros comentan los distintos aspectos del uso de biosimilares, incluido el desarrollo de protocolos. Un CMB multidisciplinar se ha definido como un comité en el que participan ≥ 2 profesionales sanitarios de diferentes especialidades (por ejemplo, farmacéuticos hospitalarios, dermatólogos, reumatólogos y gastroenterólogos). La participación activa del CMB se definió como una participación activa en decisiones relevantes en relación con los medicamentos biológicos, tales como sugerir cuáles de ellos deberían ser aprobados para su uso en el hospital en cuestión.

CMB: comité de medicamentos biológicos (incluye biosimilares).

Nivel de conocimiento sobre los biosimilares y su importancia

El nivel de conocimiento de los encuestados sobre los biosimilares y sobre su importancia se muestra en la tabla 2. El nivel de conocimientos en relación con los principales aspectos del desarrollo de biosimilares fue medio (en una escala del 1 al 5, media de alrededor de 3). El nivel de importancia asignado a estos aspectos del desarrollo y a los datos de la vida real fue en general alto (en una escala del 1 al 10, media de aproximadamente 8). Los participantes consideraron que la seguridad era el aspecto más importante en el desarrollo de biosimilares. Las diferencias observadas entre médicos y farmacéuticos hospitalarios fueron escasas.

Encontramos que el 23% de los farmacéuticos de hospital y el 28% de los médicos sabían lo que es una indicación sensible. Entre el 20% y el 30% de los participantes no sabían qué es la extrapolación de indicaciones, y más del 50% de los encuestados (61% de los farmacéuticos hospitalarios y un 54% de los médicos) no tenían claros los conceptos de intercambiabilidad, cambio o sustitución.

Acceso a los biosimilares, actitudes y percepciones en la práctica clínica

Se observó una gran variabilidad en el número, tipos y marcas de los biosimilares en los distintos hospitales. Muchos participantes creían que debería disponerse de más de una marca por dos razones. En primer lugar, para no quedarse sin existencias y, en segundo lugar, para estimular la competencia de medicamentos biológicos. Se encontró también que cada centro tiene sus preferencias, políticas y prácticas en relación con el uso de los biosimilares. La mayor parte de los encuestados consideraron que las principales razones para incorporar biosimilares a un centro tenían que ver con factores económicos o de eficiencia. Cabe destacar que un 28% de los médicos no conocían los criterios ni los procedimientos asociados a la incorporación de biosimilares en sus centros.

La mayoría de los encuestados (85%) señalaron su disposición a prescribir un biosimilar en pacientes sin tratamiento biológico previo. Aunque

el 55% de los participantes tiene experiencia con la extrapolación de indicaciones, los farmacéuticos de hospital se sentían significativamente más cómodos que los médicos con las extrapolaciones (74% frente al 38%) ($p = 0,039$). En este sentido, muchos afirmaron que: "Los biosimilares podrían tener distintos resultados en función de cada enfermedad. Por lo tanto, deben proporcionarse datos en cada indicación". Alrededor del 10% de los encuestados consideraba apropiado pasar de un medicamento biológico de referencia a un biosimilar. La mayoría se mostraban reacios a pasar de un biosimilar a otro biosimilar. Los participantes comentaron en este sentido: "Existen pocos datos para avalar el paso de un biosimilar a otro", "He observado una eficacia menor que no puede explicarse por un efecto placebo", "Necesitaría más tiempo de consulta para explicarle a mis pacientes la realización de un cambio de este tipo". Por último, fue significativamente mayor el número de médicos que de farmacéuticos hospitalarios con una opinión negativa de la sustitución automática de un medicamento biológico de referencia por un biosimilar a nivel de la farmacia (67% versus 16%) ($p < 0,001$). Un 22% de los encuestados manifestaron que esta práctica se realizaba en sus centros.

Las preguntas sobre los cambios de un biológico de referencia a un biosimilar revelaron que para el 72% de los encuestados estos no modifican el seguimiento habitual de los pacientes. Un 36% de los médicos indicaron que los pacientes suelen mostrarse bastante reacios/desconfiados al proponerles un cambio a un biosimilar, aunque al final suelen aceptar el cambio. Al preguntar a los farmacéuticos de hospital sobre la reacción de los médicos al proponerles este cambio, un 32% señalaron que los médicos suelen comprender y aprobar los cambios, un 32% que los médicos se suelen mostrar reacios/desconfiados pero que al final lo aceptan, y un 16% que los médicos no suelen aceptar los cambios de un biológico habitual a un biosimilar. Más del 90% de los encuestados creían que la adherencia a los biosimilares era similar a la de los biológicos de referencia. Algunos participantes sugirieron la posibilidad de que la industria farmacéutica podría influir negativamente en la confianza hacia los biosimilares.

El 23% de los farmacéuticos de hospital y el 34% de los médicos indicaron que sus centros contaban con criterios predefinidos sobre el uso de biosimilares. Algunos hospitales siguen objetivos y criterios impuestos por

Tabla 2. Nivel de conocimiento de los encuestados sobre la importancia de los principales componentes del desarrollo de los biosimilares y sobre los datos en vida real*

	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Diferencias
Nivel de conocimiento sobre biosimilares (1-5)[†]			
Características fisicoquímicas	3,1 ± 1,3	3,5 ± 0,9	-
Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	3,1 ± 1,3	3,4 ± 0,9	-
Farmacocinética y farmacodinámica	3,1 ± 1,3	3,5 ± 0,9	-
Ensayos clínicos (eficacia)	3,7 ± 1,1	4,1 ± 0,8	-
Ensayos clínicos (seguridad)	3,8 ± 1,0	4,0 ± 0,8	-
Ensayos clínicos (inmunogenicidad)	3,3 ± 1,2	3,9 ± 0,8	p = 0,016
Importancia de los biosimilares (1-10)			
Características fisicoquímicas	7,6 ± 2,3	8,0 ± 1,8	-
Estudios <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i>	8,8 ± 1,1	8,3 ± 1,5	-
Farmacocinética y farmacodinámica	8,9 ± 1,1	8,1 ± 1,6	p = 0,026
Ensayos clínicos (eficacia)	9,2 ± 1,3	9,1 ± 1,5	-
Ensayos clínicos (seguridad)	9,3 ± 1,3	9,2 ± 1,1	-
Ensayos clínicos (inmunogenicidad)	8,9 ± 1,3	8,4 ± 1,5	-
Nivel de importancia de los datos en vida real (1-10)[‡]			
Efectividad	8,8 ± 1,7	9,0 ± 1,1	-
Seguridad	9,1 ± 1,6	9,2 ± 0,9	-
Inmunogenicidad	8,4 ± 1,7	8,1 ± 1,5	-
Adherencia	7,2 ± 2,1	7,7 ± 1,6	-

*Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias significativas entre los grupos.

[†]1-5 (1 = nivel muy bajo de conocimiento a 5 = nivel muy alto de conocimiento).

[‡]1-10 (1 = nada importante a 10 = extremadamente importante).

las autoridades autonómicas, mientras que otros han establecido algunos criterios "de obligado cumplimiento" para el uso de biosimilares en pacientes que no han recibido tratamiento con biológicos de referencia, o para cambiar a todos los pacientes con infliximab (original) a este medicamento, pero biosimilar. Algunos encuestados refirieron haber recibido presiones para prescribir biosimilares, especialmente en pacientes que nunca habían recibido medicamentos biológicos de referencia. Casi un 60% de los participantes manifestaron que el director médico, o alguna otra autoridad de su centro, había propuesto la formulación de recomendaciones que priorizaran el uso de biosimilares en pacientes que nunca habían sido tratados con medicamentos biológicos de referencia, así como la incentivación de cambios de tratamiento a un biosimilar.

Por último, un 81% de los médicos admitieron estar bastante o muy satisfechos con el uso de biosimilares. La mayor parte de ellos también consideraron que su uso tenía un impacto positivo en los costes, sin que percibieran una diferencia clara (en comparación con los biológicos de referencia) en cuanto a su eficacia, efectividad, seguridad o inmunogenicidad, ni en la adherencia o satisfacción de los pacientes.

Barreras y facilitadores al uso de biosimilares

Las tablas 3 y 4 presentan las principales barreras y facilitadores relacionados con el uso de biosimilares.

El futuro de los biosimilares y otras cuestiones

Cuando se preguntó sobre si los biosimilares podrían llegar a utilizarse en primera línea de tratamiento, e incluso sustituir a los fármacos tradicionales (metotrexato, sulfasalacina, etc.), la mayor parte respondió afirmativamente.

La encuesta incluía una pregunta específica para los farmacéuticos hospitalarios en la que se les pedía que graduaran la importancia de ciertas actividades realizadas con los biosimilares, asignándoles una puntuación del 1 (sin importancia) al 10 (de gran importancia). El resultado fue el siguiente (medias): programas de apoyo al paciente $7,0 \pm 2,7$; servicio de entrega a domicilio $6,4 \pm 2,8$; telefarmacia/telemedicina $7,2 \pm 2,5$; formación en gestión hospitalaria $7,2 \pm 2,4$.

Por último, se daba a los participantes la posibilidad de manifestar otras preocupaciones que pudiesen tener en torno a los biosimilares. Además de las relacionadas con la falta de datos a largo plazo o en vida real, se mencionaron otras cuestiones como los problemas de trazabilidad de los biosimilares, o el riesgo de que se produzcan roturas de stock de los biológicos de referencia debido a que su comercialización deje de ser rentable para la empresa farmacéutica que los produce.

Discusión

Esta encuesta ha examinado por primera vez la variabilidad en el uso de biosimilares para el tratamiento de enfermedades inmunitarias como la artritis

Tabla 3. Principales barreras al uso de biosimilares y la probabilidad de superarlas*

Barrera	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Probabilidad de superación†
Falta de acceso	45%	61%	$7,3 \pm 2,6$
Falta de conocimiento	81%	89%	$7,1 \pm 2,1$
Falta de datos sólidos procedentes de ensayos clínicos	65%	72%	$5,9 \pm 2,4$
Falta de experiencia	87%	78%	$7,0 \pm 2,0$
Falta de confianza	90%	92%	$6,3 \pm 2,2$
Problemas de seguridad	42%	64%	$6,7 \pm 2,5$
Pérdida de eficacia	42%	64%	$5,8 \pm 2,1$
Problemas administrativos	48%	69%	$6,5 \pm 2,3$
Costes	45%	58%	$7,1 \pm 2,6$
Falta de coordinación, falta de acuerdo dentro del centro	77%	89%	$5,3 \pm 2,1$

*A menos que se indique lo contrario, los resultados indican el número (porcentaje) de participantes que identificaron las barreras. No se observaron diferencias significativas entre farmacéuticos de hospital y médicos. La probabilidad de superar las barreras se determinó mediante una escala de 1 (imposible) a 10 (muy probable).

†Media \pm desviación estándar.

Tabla 4. Principales facilitadores para el uso de biosimilares y la probabilidad de que éstas sean implementadas*

Facilitador	Farmacéuticos hospitalarios	Médicos	Diferencias	Probabilidad de implementación†
Recomendación de sociedades o asociaciones científicas	100%	100%	-	$7,9 \pm 1,6$
Aval de líderes de opinión	77%	86%	-	$7,5 \pm 1,7$
Datos de eficacia y seguridad de ensayos clínicos y datos en vida real (incluida la vigilancia postcomercialización)	87%	100%	-	$7,6 \pm 2,2$
Eficacia de la intercambiabilidad basada en ensayos clínicos y datos en vida real	100%	100%	-	$7,5 \pm 1,8$
Incentivos	65%	81%	-	$6,1 \pm 2,8$
Opinión del paciente	55%	69%	-	$6,2 \pm 2,8$
Acuerdo dentro del hospital	90%	89%	-	$6,5 \pm 2,3$
Transparencia pública en el establecimiento del precio de los biosimilares y de los medicamentos de referencia	52%	97%	$p < 0,001$	$6,7 \pm 2,6$
Apoyo de enfermería	39%	72%	$p = 0,020$	$6,7 \pm 1,8$
Implicación de la industria farmacéutica	45%	78%	$p = 0,024$	$6,5 \pm 2,1$

*A menos que se indique lo contrario, los resultados indican el número (porcentaje) de participantes que identificaron los facilitadores. Sólo se representan (numéricamente) las diferencias significativas entre los grupos. La probabilidad de introducir facilitadores se determinó mediante una escala de 1 (imposible) a 10 (muy probable).

†Media \pm desviación estándar.

reumatoide, la enfermedad intestinal inflamatoria o la psoriasis en España. En la Unión Europea hay actualmente más de 20 biosimilares (correspondientes a cuatro fármacos biológicos de referencia) para el tratamiento de esas enfermedades¹. El uso de biosimilares está muy extendido en España^{19,22}.

Nuestro análisis reveló que el nivel de conocimiento de los encuestados sobre las características fundamentales de los biosimilares y del marco normativo que los regula es insuficiente, especialmente teniendo en cuenta que la mayoría de los participantes llevan muchos años utilizando medicamentos biosimilares y tienen acceso a datos empíricos e información publicada por los órganos normativos^{1,23,32}. Curiosamente, el nivel de importancia de estas cuestiones fue calificado como alto. En la bibliografía se han descrito niveles variables de conocimiento de las características de los biosimilares en los profesionales sanitarios^{4,7}. Esta falta de conocimiento general se hizo aún más notoria en las preguntas específicas sobre las definiciones de conceptos como indicación sensible o extrapolación de indicaciones. Más de la mitad de los encuestados no tenían una idea clara sobre aspectos como la intercambiabilidad, el cambio o la sustitución. Por lo tanto, estos resultados ponen de manifiesto una importante necesidad de formación sobre biosimilares basada en la evidencia. Los profesionales encargados de prescribir estos medicamentos deberían tener un nivel de conocimiento de estos medicamentos muy alto para poder autárselos a sus pacientes.

A pesar de su experiencia, los médicos mostraban menor seguridad en lo relativo a la extrapolación de indicaciones. Como también se ha publicado en otros estudios, los encuestados consideran que hacen falta más datos empíricos en este sentido. Los encuestados también se mostraron inseguros en relación con los cambios, es decir, administrar un biosimilar a un paciente previamente tratado con un medicamento biológico de referencia o viceversa, y los cambios múltiples. Estas dudas han sido atribuidas por otros estudios al riesgo de efecto nocebo, a una posible menor eficacia, a una mayor inmunogenicidad del biosimilar, o a la percepción de que no está justificado prescribir un cambio únicamente por motivos económicos^{4,9,15}.

Por otro lado, se objetivó una enorme variabilidad en el número, tipos y marcas de biosimilares utilizados en los hospitales españoles. Asimismo, se observaron diferencias en cuanto a las preferencias, políticas y prácticas en materia de uso de biosimilares entre un centro y otro. Aunque este proyecto no estaba diseñado para explorar ni medir estos aspectos en detalle, estamos convencidos de que tienen una influencia directa sobre los prescriptores de biosimilares. Será necesario seguir investigando esta cuestión. También debe señalarse que existe una ausencia generalizada de enfoques, criterios y orientaciones holísticos (basadas en la mejor evidencia disponible) en relación con el uso de medicamentos biosimilares en las especialidades médicas analizadas. En los centros en los que existían unas recomendaciones, éstas estaban dirigidas principalmente a incrementar el uso de biosimilares y a los cambios de medicamentos de referencia por biosimilares. Esta situación se debe probablemente a las presiones económicas que sufren los hospitales. Cabe mencionar que una de las principales barreras encontradas en esta encuesta es la falta de coordinación y de acuerdo entre los distintos estamentos dentro del centro. Podría ser beneficioso implicar a sus profesionales sanitarios en el diseño de políticas y protocolos que ayuden a promover el uso de los biosimilares.

Tal y como han demostrado otros autores^{4,7,8,13,15}, las barreras más habituales al uso de biosimilares incluyen la falta de confianza, conocimientos o experiencia con estos medicamentos. Por otro lado, los principales facilitadores son la existencia de evidencia (ensayos clínicos y datos empíricos de la vida real) sobre disponibilidad, eficacia, seguridad e intercambiabilidad, la guía proporcionada por las sociedades científicas y la opinión de colegas. Estos resultados subrayan la necesidad de llevar a cabo actividades formativas y otros proyectos en torno a los biosimilares.

Sin embargo, este estudio presenta varias limitaciones. La primera tiene que ver con la forma en la que se seleccionó la muestra, que podría limitar la representatividad y reproducibilidad de los resultados. Por ello, los resultados deben ser interpretados con cautela. No obstante, se han tenido en cuenta distintos factores que podrían influir en el conocimiento o las percepciones sobre el uso de biosimilares. Para incrementar la representatividad del estudio, se procuró que la muestra fuese equilibrada, con profesionales sanitarios de distintas regiones que desempeñaran sus funciones en distintos tipos de hospitales y organizaciones. Además, la tasa de respuesta fue muy elevada y muchos de los hallazgos de la encuesta están en consonancia con lo descrito en otros países. También es importante destacar que no se ha aplicado

ningún criterio relativo al conocimiento o experiencia de los participantes en relación con el uso de biosimilares para evitar un sesgo de selección. Otra limitación ha sido la longitud de la encuesta, que hizo que se registrara una pequeña disminución en la tasa de respuestas hacia el final. Sin embargo, es poco probable que esta disminución haya influido en la dirección de las respuestas. Por último, debido al tamaño de la muestra, es posible que se hayan infraestimado las diferencias entre los profesionales sanitarios participantes.

Las dudas y preocupaciones de los profesionales sanitarios constituyen un obstáculo para el uso de los biosimilares. Muchas de ellas se deben a una falta de conocimiento sobre las características de los biosimilares. Por ello, es necesario ofrecer actividades formativas para superar esa barrera. La disponibilidad de un mayor número de estudios que avalen el uso de biosimilares contribuirá a un aumento en la adopción de estos medicamentos. Asimismo, teniendo en cuenta la gran variabilidad observada entre los distintos centros en relación con el uso de biosimilares, es necesario realizar mayores esfuerzos para armonizar su uso.

Muchas veces los clínicos también son reacios a cambiar un fármaco de referencia por un biosimilar, no sólo por falta de conocimiento, sino también porque lo más habitual es que el motivo del cambio sea económico (por ejemplo, a consecuencia de las políticas de compras del hospital). Se requiere mayor información sobre la seguridad y eficacia de estos cambios, basada en el seguimiento de los pacientes, los registros y la práctica clínica. También debe recordarse que médicos y farmacéuticos de hospital pueden tener distintas motivaciones y que en ocasiones hay una falta de trabajo en equipo y de colaboración entre ellos³³.

Financiación

Este Proyecto ha sido financiado por una subvención irrestricta concedida por Fresenius Kabi España.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a la Dra. Estíbaliz Loza su ayuda con las tareas metodológicas y de estadística relacionadas con este estudio.

Conflicto de intereses

Ignacio Marín-Jiménez ha sido ponente, consultor y asesor o ha recibido financiación para estudios de investigación de las siguientes compañías: MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, AstraZeneca, Sandoz, Fresenius, Amgen y Tillotts Pharma. José Manuel Carrascosa ha recibido honorarios por su participación en consejos asesores o ensayos clínicos, y por su labor como ponente de las siguientes compañías: AbbVie, AMGEN, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, Novartis Pharma GmbH, Pfizer, UCB, Sandoz, Mylan y Almirall. Marcelo Alejandro Guigini es empleado a tiempo completo de Fresenius Kabi, España. Emilio Monte-Boquet ha recibido subvenciones para la investigación o ha participado en actividades formativas, proyectos de investigación, reuniones científicas (como asistente, panelista y/o ponente) y consejos asesores con el patrocinio de Abbott/AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Baxalta, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chiesi, Eisai, Fresenius, Gilead, GSK, Ipsen, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Roche, Shire, UCB y ViiV.

Aportación a la literatura científica

Por primera vez se ha constatado una gran variabilidad con el uso de biosimilares en al menos tres especialidades médicas (dermatología, gastroenterología y reumatología), así como en farmacia hospitalaria en España. Destacamos el bajo grado de conocimiento en general sobre los aspectos más relevantes de los biosimilares. Asimismo, los médicos muchas veces no están dispuestos a cambiar entre el medicamento biológico de referencia y el medicamento biosimilar, no sólo por falta de formación, sino también porque la única motivación que encuentran es económica. La disposición de recomendaciones de las asociaciones y sociedades científicas, la demostración de la eficacia de la intercambiabilidad y la disposición de datos de seguridad a largo plazo y de vida real, facilitarían el uso de biosimilares en nuestro país.

Bibliografía

- European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview [Internet] [consultado 12/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
- Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:231-40. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577818
- EMA. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Overview [Internet]: 2005 [consultado 4/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
- Aladul MI, Fitzpatrick RV, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open.* 2018;8:e023603. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023603
- Chapman SR, Fitzpatrick RV, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open.* 2017;7:e016730. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016730
- Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33:2160-72. DOI: 10.1007/s12325-016-0431-5
- Giuliani R, Taberero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, de Vries EGE. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open.* 2019;4:e000460. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000460
- Hemington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017;26:570-7. DOI: 10.1002/pds.4186
- Leonard E, Wascovich M, Oskouei S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:102-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.1.102
- Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol.* 2016;7:193. DOI: 10.3389/fphar.2016.00193
- Sarpatwari A, Gagne JJ, Levidow NL, Kesselheim AS. Active Surveillance of Follow-on Biologics: A Prescription for Uptake. *Drug Saf.* 2017;40:105-8. DOI: 10.1007/s40264-016-0471-4
- Ingrasciotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirollo R, Tari DU, et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs.* 2015;29:275-84. DOI: 10.1007/s40259-015-0132-7
- Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al.; CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations"). Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs.* 2016;30(6):585-92. DOI: 10.1007/s40259-016-0202-5
- Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics.* 2014;32:681-91. DOI: 10.1007/s40273-014-0163-9
- Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR. Strategies for Overcoming Barriers to Adopting Biosimilars and Achieving Goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: A Survey of Managed Care and Specialty Pharmacy Professionals. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25:904-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18412
- Cohen HP, McCabe D. The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs.* 2020;34:407-14. DOI: 10.1007/s40259-020-00433-y
- Jiménez-Pichardo L, Gázquez-Pérez R, Sierra-Sánchez JF. Degree of prescriber's knowledge about variability in biological drugs "innovators" in manufacturing process. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74:505-11. DOI: 10.1007/s00228-017-2397-x
- Mico-Pérez RM, Payarés-Herrera C, Palomo-Jiménez PI, Sánchez-Fierro J, Avedaño-Sola C, Ilisterrri-Caro JL. Conocimiento sobre biosimilares en Atención Primaria: Un estudio de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). *Semergen.* 2018;44:380-8. DOI: 10.1016/j.semerg.2018.01.002
- Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Switching from reference infliximab to CT-P13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2017;29:1290-5. DOI: 10.1097/meg.0000000000000953
- Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. *Gastroenterol Hepatol.* 2017;40:595-604. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.005
- Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro de Acosta M, Pérez-Calle JL, et al. Comparison of original and biosimilar infliximab (CT-P13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reed.2020.6847/2019
- Melville AR, Md Yusof MY, Fitton J, Garcia-Montoya L, Bailey L, Dass S, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;kea834. DOI: 10.1093/rheumatology/kea834
- Burmester G, Chien D, Chow V, Gessner M, Pan J, Cohen S. A Randomized, Double-Blind Study Comparing Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Proposed Biosimilar ABP 798 With Rituximab Reference Product in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2020;9:1003-14. DOI: 10.1002/cpdd.845
- Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1679-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210459
- Gabbani T, Deiana S, Annesse V. CT-P13: design, development, and place in the therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:1653-61. DOI: 10.2147/DDDT.S109852
- Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuertler G, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018;32:420-7. DOI: 10.1111/jdv.14605
- Haridas VM, Katta R, Nalawade A, Kharkar S, Zhdan V, Garmish O, et al. Pharmacokinetic Similarity and Comparative Pharmacodynamics, Safety, Efficacy, and Immunogenicity of DRL-RI Versus Reference Rituximab in Biologics-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Three-Arm Study. *BioDrugs.* 2020;34:183-96. DOI: 10.1007/s40259-020-00406-1
- Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76:1093-102. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.014
- Park VV, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1605-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
- Strand V, Girolomoni G, Schiestl M, Ernst Mayer R, Friccius-Quecke H, McCamish M. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *Curr Med Res Opin.* 2017;33:993-1003. DOI: 10.1080/03007995.2017.1288612
- Strand V, Goncalves J, Hickling TP, Jones HE, Marshall L, Isaacs JD. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs.* 2020;34:27-37. DOI: 10.1007/s40259-019-00394-x
- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitter E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:1613-20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
- Razanskaite V, Bettley M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis.* 2017;11(6):690-6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw216



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey

Conocimientos, percepciones, actitud, barreras y facilitadores del uso de biosimilares entre médicos y farmacéuticos de hospital: Una encuesta española

Ignacio Marín-Jiménez¹, José Manuel Carrascosa², Marcelo Alejandro Guigini³, Emilio Monte-Boquet⁴

¹Inflammatory Bowel Disease UNIT, Centro de Enfermedades Inflammatorias Mediadas por la Inmunidad, Gastroenterology Department, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ²Dermatology Department, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona), España. ³Fresenius Kabi España, Barcelona, España. ⁴Pharmacy Department, Drug Clinical Area, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España.

Author of correspondence

Emilio Monte-Boquet
Servicio de farmacia, UFPE
Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Ada. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, Spain.

Email:
monte_emi@gva.es

Received 15 February 2021;
Accepted 23 April 2021.
Early Access date (07/07/2021).
DOI: 10.7399/fh.11662

How to cite this paper

Marín-Jiménez I, Carrascosa JM, Guigini MA, Monte-Boquet E. Knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars use across specialty physicians and hospital pharmacists: A national survey. *Farm Hosp.* 2021;45(5):240-6.

Abstract

Objective: To analyze knowledge, perceptions, attitude, barriers and facilitators of biosimilars uptake across physicians managing immune diseases and hospital pharmacists.

Method: Two structured and closed anonymous online surveys were designed and sent to 41 physicians (rheumatologists, dermatologists, gastroenterologists) and 32 hospital pharmacists. Sociodemographic and clinical practice related variables were collected. We also gathered information about biosimilars knowledge and importance, access, attitude in clinical practice and perceptions, barriers and facilitators to biosimilars uptake. A descriptive analysis was performed.

Results: Surveys response rate was 100% (hospital pharmacists) and 96% (physicians). We found certain lack of biosimilars knowledge about key aspects including switching, extrapolation, interchangeability or substitution. There was a great variability in the types and brands of biosimilars depending on the hospital. We observed several organization preferences, policies, and practices regarding biosimilars. General perception and attitude to biosimilars was positive. If used, biosimilars were predominantly prescribed in biologic treatment-naive patients (this indication was considered adequate and participants felt comfortable with it). Reluctance

Resumen

Objetivo: Analizar el conocimiento, las percepciones, la actitud, las barreras y los facilitadores sobre el uso de los biosimilares entre los médicos que manejan enfermedades inmunológicas y los farmacéuticos de hospital.

Método: Se diseñaron dos encuestas *online* anónimas, estructuradas y cerradas que se enviaron a 41 médicos (reumatólogos, dermatólogos y gastroenterólogos) y 32 farmacéuticos de hospital. Se recogieron variables sociodemográficas y relacionadas con la práctica clínica. También información sobre el nivel de conocimiento e importancia de los biosimilares, el acceso a los mismos, la actitud en la práctica clínica, y las percepciones, barreras y facilitadores con el uso de los mismos. Se realizó un análisis descriptivo.

Resultados: La tasa de respuesta fue del 100% (farmacéuticos de hospital) y del 96% (médicos). Encontramos cierta falta de conocimiento sobre los biosimilares en aspectos clave como el cambio de un biológico de referencia a un biosimilar, la extrapolación de indicaciones, la intercambiabilidad o la sustitución. Hubo una gran variabilidad en los tipos y marcas comerciales de biosimilares entre hospitales. Observamos distintas preferencias, políticas y prácticas en los hospitales en relación con el uso de biosimilares. La percepción y actitud general hacia los biosimilares fue positiva. Los biosimilares se prescribían predominantemente en pacientes sin tratamiento biológico.

KEYWORDS

Biosimilar Pharmaceuticals; Drug Substitution; Knowledge; Perception; Surveys and Questionnaires; Variability; Spain.

PALABRAS CLAVE

Biosimilares; Sustitución; Conocimiento; Percepción; Encuesta; Variabilidad; España.



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

to switch in clinical practice was common. The main barriers to biosimilars uptake were the lack of confidence and knowledge. The main facilitators were the development of recommendations from professional associations and societies and the demonstration of interchangeability efficacy. We gathered concerns about biosimilar long term efficacy and safety, lack of real-life data, lack of biosimilars traceability or the risk of biologic reference medicines stock shortages.

Conclusions: Biosimilar education and more evidence filling current gaps might help increase prescriber knowledge, comfort and use of biosimilars.

Introduction

A biosimilar is a biological medicine highly similar to another already approved biological medicine (the 'reference medicine'). The objective of a biosimilar development program is to demonstrate no clinically meaningful differences based on the "totality of evidence" approach which is, a comprehensive comparison of the proposed biosimilar and the reference medicine with respect to structure, function, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical immunogenicity, efficacy and safety¹. Biosimilars are approved by regulatory agencies following the same standards applied to all biological medicines^{1,2}.

Due to its complex nature and its manufacturing methods, biological medicines (biosimilar or reference medicine) are subject to some degree of natural molecular variability. This inherent variability associated with biological drugs manufacturing make it more challenging to reproduce the exact molecular structure, even among batches of the same product. The variability is subject to a strict control by manufacturers and regulatory authorities³. Therefore, biosimilars not only have to comply with Good Manufacturing Practice but also with the same principles of comparability in manufacturing³.

Since the approval of the first biosimilar in the European Union in 2006, 63 biosimilars have been licensed as of 31 March 2021¹. Biosimilars are used in different medical specialties like hematology, oncology, endocrinology, dermatology, rheumatology or nephrology.

However, different surveys have reported a great variability in the uptake of biosimilars across countries that at least in part it cannot be explained by clinical facts⁴⁻⁹. Several reasons have been proposed to explain this non clinical variability^{4,12}, including organizations policies and practices, economic issues, lack of approval or differences in marketing. Similarly, a number of factors, barriers and facilitators have been highlighted with biosimilars uptake as the lack of knowledge and understanding or the potential risks and benefits surrounding biosimilars that may impact on their acceptance by physicians^{4,8,10,11,13-17}.

In Spain there is little or no information about the use and drivers of biosimilars in clinical practice. It has been published that current knowledge about biosimilars among Spanish primary care physicians is low¹⁸, but there is no evidence in a hospital setting. Therefore, we proposed this project to assess the variability in the uptake of biosimilars and to explore the knowledge, attitude, practice, barriers and facilitators towards them in Spain. For this purpose, and in line with most of the reported articles, we designed and launched a national survey.

Methods

Survey design

We conducted between June and November 2020, a nationwide, non-interventional, anonymised, self-administered, one-time web-based survey among dermatologists, rheumatologists, gastroenterologists and hospital pharmacists. These three medical specialties were selected because they treat patients with chronic immunomediated diseases and use similar biologic medicines (currently four biosimilars in Spain). We decided not to include other specialties because their context could be different. We also included hospital pharmacists because they play a relevant role in the use

gico previo (esta indicación se consideraba adecuada y los participantes se sentían cómodos con ella). La reticencia al cambio en la práctica clínica fue común. Los principales obstáculos para el uso de biosimilares fueron la falta de confianza y de conocimientos. Los principales facilitadores el desarrollo de recomendaciones de asociaciones y sociedades científicas y la demostración de la eficacia de la intercambiabilidad. Se recogieron preocupaciones sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de los biosimilares, la falta de datos en vida real, la falta de trazabilidad de los biosimilares o el riesgo de escasez de existencias de medicamentos biológicos de referencia.

Conclusiones: Actividades formativas en biosimilares y una mayor evidencia podrían ayudar a aumentar el conocimiento, comodidad y el uso de los biosimilares por parte de los prescriptores.

of biosimilars as patient education or taking part in the biological medicines (including biosimilars) committees (BMC).

Survey procedures

A multidisciplinary steering committee composed by one dermatologist, one rheumatologist, one gastroenterologist and one hospital pharmacist was established. The selection criteria were: 1) Specialized in the use of biosimilars with demonstrated experience; 2) clinical experience ≥ 8 years and/or ≥ 5 publications; 3) members of relevant health professionals associations.

Then, a comprehensive literature review in PubMed was performed to analyse articles that reported the variability in the use of biosimilars (rates, type of biosimilars, etc.), knowledge, perceptions, attitudes, barriers and facilitators on the use of biosimilars, irrespectively of the drug. We used PubMed's Clinical Queries, and individual searches with Mesh (like Biosimilar Pharmaceuticals) and free text terms (as biosimilar or variability) up to March 2020. The results and other information including the methodology of the studies (most of them surveys) was discussed in a nominal group meeting of the steering committee. In this meeting, an expert methodologist guided the discussion and assisted decisions. The committee agreed to collect data of Spanish health professionals due to the lack of studies. Then, they selected the main points to be explored and decided to design a national survey. For each main point an objective was established and a set of questions proposed. To select the questions, the committee discussed the wording and questions reported in other articles or proposed different ones. The methodologist commented the implications of formulating questions in different ways. Some of the final questions are the same questions of other surveys (adapted to the Spanish context if necessary), others are original (the survey is available by request to the corresponding author).

This resulted in two structured and closed surveys that were generated using the Survey-Monkey online platform and administered by an independent third party. One for the physicians and another for hospital pharmacists. Both shared 55 questions. Physicians answered 6 more specific questions whereas hospital pharmacist another 2. For example, physicians were asked about patients' reaction when a switch was proposed and hospital pharmacists about physicians' reaction when a switch was proposed.

Afterwards, an invitation to participate in this survey was emailed to the survey sample. Reminder emails were sent at 4-6 weeks after the initial mailing. The survey front page included information about the survey, the objectives of the project, and asked for their voluntary participation. By reading and responding, the health professionals gave their consent. All the respondents were able to review and change their responses by scrolling up and down the page before definitive submission. The surveys were first piloted on a small number of health professionals.

Survey sample

We selected a purposive convenience sampling of 73 health professionals (41 physicians including dermatologists, rheumatologists, gastroenterologists and 32 hospital pharmacists). We looked for health professionals from all Spanish regions that worked in National Health Hospitals with

different characteristics (e.g., general hospitals, county hospitals). We did not apply any criteria regarding to previous knowledge, experience with the use of biosimilars, participation in BMC or other criteria related to the use of biosimilars. To select them, we analysed the type of hospitals in each Spanish region and the steering committee proposed a list of colleagues (using their personal contacts or asking other colleagues).

Survey questionnaire

The survey was organized in six main sections that included different questions: 1) Sociodemographic and practice related questions, like the presence of a multidisciplinary BMC (a committee in which ≥ 2 different health professionals are involved, e.g. hospital pharmacists, dermatologists, rheumatologists, and gastroenterologists). An active involvement in the BMC was defined as an active participation in relevant decisions regarding to biologics such as suggesting which ones can be approved in the hospital; 2) biosimilars knowledge and importance (development, biosimilarity, sensitive indication, approval requirements and processes, efficacy, safety, switching, extrapolation, interchangeability, etc.); 3) access, attitude and perceptions [number and type of biosimilars available in each hospital (all commercial brands of biosimilars available in Spain were included), local policies and coordination, clinical protocols, educational issues, prescription, pharmacy-level substitution, adherence, impact, satisfaction, incentives, etc.]; 4) barriers to biosimilars uptake; 5) facilitators to biosimilars uptake; 6) future with the use of biosimilars and other questions. The survey contained a mixture of checkbox answers and questions asking responders to rank their level of agreement, knowledge, comfort or importance of each statement from 1 to 5 or 10. At the end of most of questions ($n = 31$) a space for comments was provided.

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis. We used the distribution of frequencies, the mean and standard deviation, or the median and interquartile range, depending on the distribution. The survey responses to individual questions were summarized as number and percentage of responding health professionals. Comparisons were performed using the Student's *t*-test or the Chi-square test. The comments are described in the results section in *double quotes in italics*.

Results

Surveys response rates and sample characteristics

The surveys response and sample main characteristics are depicted in table 1.

Biosimilars knowledge and importance

The responder's level of knowledge/understanding of biosimilars is exposed in table 2. We found a medium level of knowledge (scale of 1-5) in key aspects of biosimilars development (means around 3). The reported level of importance (scale of 1-10) of these key aspects and of real-life data was in general high (means around 8). Safety was considered the most important aspect of biosimilars development. Just few differences were observed between hospital pharmacists and physicians.

A total of 23% of hospital pharmacists and 28% of physicians knew what a sensitive indication is. We found that 20-30% of participants did not know the definition of extrapolation, and more than 50% of responders (61% of hospital pharmacists and 54% of physicians), did not have clear understanding of interchangeability, switch or substitution.

Table 1. Main characteristics of surveys responders*

	Hospital pharmacists (n = 32)	Physicians (n = 41)	Differences
Response rate	100%	96%	-
Sex (women)	52%	38%	-
Age (years)			-
≤ 30	0.0%	2.0%	
31-40	19.3%	44.0%	
41-50	25.8%	46.0%	
51-60	41.9%	8.0%	
61-70	12.9%	0.0%	
Type of hospital			-
General hospital	95%	90%	
County hospital	5%	10%	
Clinical experience (years) [†]	20.0 \pm 8.5	22.9 \pm 6.7	-
Experience using biosimilars (years) [†]	7.1 \pm 3.4	6.4 \pm 3.9	-
BMC [‡]	55%	51%	-
Multidisciplinary BMC (in hospitals with a BMC) [‡]	93%	93%	-
Active involvement in the BMC [‡]	81%	29%	$p < 0.001$

*Results are expressed as number (percentage) otherwise is indicated. Only significant differences between groups are numerically depicted. The participants were distributed in the following Spanish regions: Andalucía (18%), Comunidad Valenciana (10%), Murcia (2%), Extremadura (5%), Galicia (12%), Islas Baleares (7%), Cataluña (13%), Castilla-León (9%), Castilla-La Mancha (8%), Comunidad de Madrid (11%), Aragón (2%), Andorra (1%), Asturias (1%).

[†]Mean \pm standard deviation.

[‡]In some hospitals there is a BMC in which participants discuss different aspects of biosimilars use including the development of protocols. A multidisciplinary BMC was defined as a committee in which ≥ 2 different health professionals are involved (e.g. hospital pharmacists, dermatologists, rheumatologists, and gastroenterologists). An active involvement in the BMC was defined as an active participation in relevant decisions regarding to biologics such as suggesting which ones can be approved in the hospital. BMC: biological medicines (including biosimilars) committee.

Access, attitude in clinical practice and perceptions

There was a great variability in the number, types and brands of biosimilars depending on the hospital. Many participants agreed that there should be more than one brand for two main reasons. First, in order not to run out of stock, and, second, to stimulate competition in the biologicals medicine market. We observed several organization preferences, policies, and practices regarding biosimilars. But most of participants consider economic/efficiency reasons as the main drivers for incorporating biosimilars to the organization. We highlight that 28% of physicians were unaware of procedures and criteria behind the incorporation of biosimilars.

Most participants (85%) were content to initiate biosimilars in biologic treatment-naïve patients. Although 55% of participants have experience with extrapolation, hospital pharmacists were significantly more comfortable than physicians with extrapolation, 74% vs 38% ($p = 0.039$). In this regard, many stated that "Biosimilars might present different results depending on the disease. Therefore, data on each indication should be provided". Around 10% of responders considered appropriate to switch from the reference biological medicine to a biosimilar. Most of participants were reluctant to switch between biosimilars. Some participants commented: "There is little evidence about switching", "I have observed efficacy reductions that cannot be explained solely by nocebo effect", "I would need more time in clinical practice to explain switching to a patient". Finally, compared with hospital pharmacists, significant more number of physicians appeared to have a negative opinion towards the automatic substitution of the reference biological medicine with a biosimilar at the pharmacy level, 16% vs 67% ($p < 0.001$). Besides, 22% of participants indicated this practice in their organizations.

Separate questions assessing details of switching revealed that switching does not modify patients clinical monitoring, at least for 72% of participants. When explaining and proposing a biosimilar to patients, 36% of physicians indicated that in general patients are quite reluctant/mistrustful, though they approve it in the end. When hospital pharmacists were asked about the reaction of physicians if a switch was proposed, 32% stated that they understand and approve the switch, 32% that appear to be quite reluctant /mistrustful, even if they approve in the end and 16% that physicians directly do not accept the switch. A large rate of respondents (more than 90%) believe that adherence to biosimilars is similar to that of reference biologic medicines. Several comments suggested a possible negative influence of pharmaceutical industry and patient associations on biosimilars confidence.

A total of 23% of hospital pharmacists and 34% of physicians indicated their organizations have pre-defined criteria on the use of biosimilars. Some organizations follow regional objectives and criteria others have established some ("mandatory") criteria to start a biosimilar in biologic treatment-naïve patients or to switch all patients on infliximab. We gathered some comments suggesting some kind of pressure to prescribe biosimilars especially in biologic treatment-naïve patients. Others considered that specific or pre-defined criteria on the use of biosimilars are not needed. Almost 60% of participants reported that in their organizations, medical directors or other managers have proposed recommendations to prioritize biosimilars in biologic treatment-naïve patients, and to promote switches.

Finally, 81% of physicians answered that they were quite or very satisfied with the use of biosimilars. Most of responders also considered that the use of biosimilars has a positive impact on costs. Nevertheless, they did not find a clear different impact on efficacy, effectiveness, safety, immunogenicity, adherence, or patient satisfaction.

Table 2. Responders level of knowledge and importance of key components of biosimilars development and of real world data*

	Hospital pharmacists	Physicians	Differences
Level of knowledge of biosimilars (1-5)[†]			
Physicochemical issues	3.1 ± 1.3	3.5 ± 0.9	-
<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> studies	3.1 ± 1.3	3.4 ± 0.9	-
Pharmacokinetics and pharmacodynamics	3.1 ± 1.3	3.5 ± 0.9	-
Clinical studies (efficacy)	3.7 ± 1.1	4.1 ± 0.8	-
Clinical studies (safety)	3.8 ± 1.0	4.0 ± 0.8	-
Clinical studies (immunogenicity)	3.3 ± 1.2	3.9 ± 0.8	$p = 0.016$
Level of importance of biosimilars (1-10)			
Physicochemical issues	7.6 ± 2.3	8.0 ± 1.8	-
<i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> studies	8.8 ± 1.1	8.3 ± 1.5	-
Pharmacokinetics and pharmacodynamics	8.9 ± 1.1	8.1 ± 1.6	$p = 0.026$
Clinical studies (efficacy)	9.2 ± 1.3	9.1 ± 1.5	-
Clinical studies (safety)	9.3 ± 1.3	9.2 ± 1.1	-
Clinical studies (immunogenicity)	8.9 ± 1.3	8.4 ± 1.5	-
Level of importance of real world data (1-10)[‡]			
Effectiveness	8.8 ± 1.7	9.0 ± 1.1	-
Safety	9.1 ± 1.6	9.2 ± 0.9	-
Immunogenicity	8.4 ± 1.7	8.1 ± 1.5	-
Adherence	7.2 ± 2.1	7.7 ± 1.6	-

*Results are expressed as mean ± standard deviation. Only significant differences between groups are numerically depicted.

[†]1-5 (1 = very low level of knowledge to 5 = very high level of knowledge).

[‡]1-10 (1 = very low level of importance to 10 = very high level of importance).

Barriers and facilitators to prescribing biosimilars

Tables 3 and 4 depict main barriers and facilitators to biosimilars uptake.

Future with biosimilars and other questions

When asked if biosimilars might be the first line of treatment, and even replace traditional medicines, the majority answered positively.

We included a specific question for the hospital pharmacists about the importance of different activities related to biosimilars. They graded them from 1 (not important) to 10 (very important) as follows (means): Patients support programs 7.0 ± 2.7 ; Home-Delivery service 6.4 ± 2.8 ; Telepharmacy/telemedicine 7.2 ± 2.5 ; Hospital management educational support 7.2 ± 2.4 .

Finally, we provided the possibility to declare other concerns with the use of biosimilars. Apart from those related to long-term or real-life data, others like the lack of biosimilars traceability or the risk of biologic reference medicines stock shortages due to the line is no longer profitable for the pharmaceutical company emerged.

Discussion

Our survey examined for the first time the variability in biosimilars uptake in immune diseases like rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease or psoriasis in Spain. In the European Union there are currently more than twenty biosimilars (corresponding for four biologic reference medicines) for the treatment of these diseases¹. Currently these biosimilars are widely used in Spain^{19,22}.

Our analyses revealed that knowledge of the fundamentals of biosimilars and of the regulatory assessment was inadequate, specially taking into account that most of responders have many years of experience using biosimilars and published evidence and information provided by regulatory agencies^{1,23-32}. Interestingly, the level of importance of all of these issues was considered high. Other articles have depicted different levels of biosimilars knowledge and understanding^{4,7}. This lack of knowledge was further highlighted when specific questions about the definitions of concepts like sensitive indication, or extrapolation were tested. Indeed, more than a half of responders did not have clear understanding of interchangeability, switch or substitution. These results highlight a significant need for evidence-based

Table 3. Main barriers to biosimilars uptake and feasibility to overcome them*

Barrier	Hospital pharmacists	Physicians	Feasibility to overcome [†]
Lack of access	45%	61%	7.3 ± 2.6
Lack of knowledge	81%	89%	7.1 ± 2.1
Lack of robust data from clinical trials	65%	72%	5.9 ± 2.4
Lack of experience	87%	78%	7.0 ± 2.0
Lack of confidence	90%	92%	6.3 ± 2.2
Safety issues	42%	64%	6.7 ± 2.5
Loss of efficacy	42%	64%	5.8 ± 2.1
Administration device	48%	69%	6.5 ± 2.3
Costs	45%	58%	7.1 ± 2.6
Lack of coordination, non-alignment in the organization	77%	89%	5.3 ± 2.1

*Results are expressed (otherwise is indicated) as number (percentage) of participants who identified the barriers. There were no significant differences between groups. Feasibility to overcome barriers was tested on a scale of 1 (not feasible) to 10 (very feasible).

[†]Mean ± standard deviation.

Table 4. Main facilitators to biosimilars uptake and feasibility to implement them*

Facilitator	Hospital pharmacists	Physicians	Differences	Feasibility to implement [†]
Recommended by professional associations and societies	100%	100%	-	7.9 ± 1.6
Supported by key opinion leaders	77%	86%	-	7.5 ± 1.7
Efficacy and safety data from clinical trials and real world evidence (including post-marketing surveillance)	87%	100%	-	7.6 ± 2.2
Efficacy of interchangeability from clinical trials and real world evidence	100%	100%	-	7.5 ± 1.8
Incentives	65%	81%	-	6.1 ± 2.8
Patients opinion	55%	69%	-	6.2 ± 2.8
Organization alignment	90%	89%	-	6.5 ± 2.3
Public transparency involving biosimilar and reference biologic pricing	52%	97%	p < 0.001	6.7 ± 2.6
Nursing support	39%	72%	p = 0.020	6.7 ± 1.8
Pharmaceutical industry involvement	45%	78%	p = 0.024	6.5 ± 2.1

*Results are expressed (otherwise is indicated) as number (percentage) of participants who identified the facilitators. Only significant differences between groups are numerically depicted. Feasibility to implement facilitators was tested on a scale of 1 (not feasible) to 10 (very feasible).

[†]Mean ± standard deviation.

education about biosimilars. Prescribers require an in-depth understanding of biosimilars before they feel comfortable offering these new treatments to their patients.

Despite their experience, physicians were less confident about indication extrapolation and switching patients from biologics reference medicines to biosimilars. As in other studies, they consider that more evidence is needed. Uncertainties have also been reported regarding switching, the decision to administer a biosimilar in a patient previously treated with the reference biologic or vice versa, as well as regarding multiple switching. Similarly to our survey, the risk of nocebo effect, the potential for reduced efficacy or increased immunogenicity, or the "lack of justification" to based switching on cost alone, have been described to explain all of this^{4,9,15}.

There was an extraordinary variability in the number, types and brands of biosimilars. We confirmed several organization preferences, policies, and practices regarding biosimilars. Although this project was not designed to explore in detail and measure these aspects, we are confident that they are directly influencing on the prescribers of biosimilars. Further research will be needed. We would also highlight the general lack of a holistic approach, criteria and guidance (based on best evidence) with the use of biosimilars. And in organization where some kind of recommendations were provided, these were basically oriented to increase the use of biosimilars and switches to biosimilars. Financial pressures on organizations are probably generating this situation. It is worth mentioning that one of the main reported barriers was the lack of coordination, and non-alignment in the organization. We also consider that organizations might benefit from engaging health professionals into the design of policies, and protocols to help promote biosimilar properly uptake.

As previously shown^{4,7,8,13,15}, the most common barriers reported were the lack of confidence, knowledge and experience. On the other hand, the most important facilitators were the availability of efficacy, safety and interchangeability data (from clinical trials and real world evidence), and the guidance from their professional associations and the experiences of colleagues. These results reinforce the need of educational activities and related projects with biosimilars.

Currently, this study has several limitations. The first one is the sample selection that might limit the representability and reproducibility of the results. Therefore, the results should be interpreted with caution. However, we took into account different factors that might influence on the knowledge or perceptions with the use of biosimilars. We selected a balanced sample of health professionals from different regions and working in different types of hospitals and organizations in order to increase representativeness. Besides, the response rate was very high, and many of this survey findings are in line with the reported in other countries. At this point we would also like to highlight that we did not apply any criteria regarding to the knowledge or the experience with the use of biosimilars to the survey participants in order to avoid selection bias. Another limitation was the extension of the survey that led to a small decrease of response in the last questions. However, we consider that it did not have an impact on the response direction. Finally, due to the sample size, differences among health professionals we might have underestimated differences.

Health professional's hesitations and concerns discourage biosimilars use. Many of them are related to a lack of knowledge and understanding of biosimilars. Thus, biosimilar educational activities are necessary to overcome these barriers. The availability of more supportive evidence on

biosimilars will contribute positively to achieve this goal, and also, taking into account the great variability among organizations connected to the use of biosimilars more efforts are needed to harmonize this use.

Clinicians are also sometimes unwilling to switch between the original and the biosimilar, not only because of a lack of training, but also because the only motivation for switching is economic (e.g. in relation to hospital purchasing policies). More information is needed on the safety and efficacy of these actions based on patient follow-up, registers and clinical practice. It should also be taken into account that the motivations of doctors and pharmacists may be different and that there is sometimes a lack of joint work, with a corporate and collaborative strategy³³.

Funding

This project was funded by an unrestricted grant from Fresenius Kabi España.

Acknowledgments

We would like to thank Doctor Estíbaliz Loza for the methodological and statistical assistance.

Conflicts of interest

Ignacio Marín-Jiménez has served as a speaker, consultant and advisory member for or has received research funding from MSD, AbbVie, Hospira, Takeda, Janssen, Ferring, Faes Farma, Shire Pharmaceuticals, Dr. Falk Pharma, Chiesi, Gebro Pharma, Otsuka Pharmaceuticals, AstraZeneca, Sandoz, Fresenius, Amgen and Tillotts Pharma. José Manuel Carrascosa has received honoraria for participation in advisory boards, in clinical trials and/ or as speaker from AbbVie, AMGEN, Biogen, Celgene, Janssen-Cilag, LEO Pharma, Lilly, Novartis Pharma GmbH, Pfizer, UCB, Sandoz, Mylan and Almirall. Marcelo Alejandro Guigini is a full time worker of Fresenius Kabi, España. Emilio Monte-Boquet has received grants/research supports or has participated in educational activities, research projects, scientific meetings (either attendance, speaking and/or delivering presentations) and advisory boards sponsored by Abbott/Abbvie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Baxalta, Bayer, Biogen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Chiesi, Eisai, Fresenius, Gilead, GSK, Ipsen, Janssen, Leo Pharma, Lilly, MSD, Merck-Serono, Novartis, Pfizer, Roche, Shire, UCB and ViiV.

Contribution to the scientific literature

For the first time, we have depicted a great variability in the use of biosimilars in at least three medical specialties (dermatology, gastroenterology and rheumatology) as well as in hospital pharmacy in Spain. We found a general low degree of knowledge about the most relevant aspects of biosimilars. Likewise, physicians are sometimes reluctant to switch from the original medicine to the biosimilar, not only due to lack of experience, but also because the only find economic justifications for the switch. Recommendations from professional associations and societies, the demonstration of the efficacy of interchangeability, and long-term and real-life safety data would facilitate the use of biosimilars in our country.

Bibliography

1. European Medicines Agency (EMA). Biosimilar medicines: Overview [Internet] [accessed 12/2020]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/biosimilar-medicines-overview>
2. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18:231-40. DOI: 10.1080/14740338.2019.1577818
3. EMA. Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process. Overview [Internet]: 2005 [accessed 4/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-5-e-comparability-biotechnological/biological-products-step-5_en.pdf
4. Aladul MI, Fitzpatrick RW, Chapman SR. Healthcare professionals' perceptions and perspectives on biosimilar medicines and the barriers and facilitators to their prescribing in UK: a qualitative study. *BMJ Open.* 2018;8:e023603. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023603
5. Chapman SR, Fitzpatrick RW, Aladul MI. Knowledge, attitude and practice of healthcare professionals towards infliximab and insulin glargine biosimilars: result of a UK web-based survey. *BMJ Open.* 2017;7:e016730. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016730
6. Cohen H, Beydoun D, Chien D, Lessor T, McCabe D, Muenzberg M, et al. Awareness, Knowledge, and Perceptions of Biosimilars Among Specialty Physicians. *Adv Ther.* 2017;33:2160-72. DOI: 10.1007/s12325-016-0431-5

7. Giuliani R, Tabernero J, Cardoso F, McGregor KH, Vyas M, de Vries EGE. Knowledge and use of biosimilars in oncology: a survey by the European Society for Medical Oncology. *ESMO Open*. 2019;4:e000460. DOI: 10.1136/esmoopen-2018-000460
8. Hemmington A, Dalbeth N, Jarrett P, Fraser AG, Broom R, Browett P, et al. Medical specialists' attitudes to prescribing biosimilars. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26:570-7. DOI: 10.1002/pds.4186
9. Leonard E, Wascovich M, Oskoueï S, Gurz P, Carpenter D. Factors Affecting Health Care Provider Knowledge and Acceptance of Biosimilar Medicines: A Systematic Review. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:102-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.1.102
10. Moorkens E, Jonker-Exler C, Huys I, Declerck P, Simoens S, Vulto AG. Overcoming Barriers to the Market Access of Biosimilars in the European Union: The Case of Biosimilar Monoclonal Antibodies. *Front Pharmacol*. 2016;7:193. DOI: 10.3389/fphar.2016.00193
11. Sarpatwari A, Gagne JJ, Levidow NL, Kesselheim AS. Active Surveillance of Follow-up Biologics: A Prescription for Uptake. *Drug Saf*. 2017;40:105-8. DOI: 10.1007/s40264-016-0471-4
12. Ingrassiotta Y, Giorgianni F, Bolcato J, Chinellato A, Pirolo R, Tari DU, et al. How Much Are Biosimilars Used in Clinical Practice? A Retrospective Italian Population-Based Study of Erythropoiesis-Stimulating Agents in the Years 2009-2013. *BioDrugs*. 2015;29:275-84. DOI: 10.1007/s40259-015-0132-7
13. Beck M, Michel B, Rybarczyk-Vigouret MC, Levêque D, Sordet C, Sibilia J, et al.; CRI (Club "Rhumatismes et Inflammations"). Rheumatologists' Perceptions of Biosimilar Medicines Prescription: Findings from a French Web-Based Survey. *BioDrugs*. 2016;30(6):585-92. DOI: 10.1007/s40259-016-0202-5
14. Dylst P, Vulto A, Simoens S. Barriers to the uptake of biosimilars and possible solutions: a Belgian case study. *Pharmacoeconomics*. 2014;32:681-91. DOI: 10.1007/s40273-014-0163-9
15. Greene L, Singh RM, Carden MJ, Pardo CO, Lichtenstein GR. Strategies for Overcoming Barriers to Adopting Biosimilars and Achieving Goals of the Biologics Price Competition and Innovation Act: A Survey of Managed Care and Specialty Pharmacy Professionals. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25:904-12. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18412
16. Cohen HP, McCabe D. The Importance of Countering Biosimilar Disparagement and Misinformation. *BioDrugs*. 2020;34:407-14. DOI: 10.1007/s40259-020-00433-y
17. Jiménez-Pichardo L, Gázquez-Pérez R, Sierra-Sánchez JF. Degree of prescriber's knowledge about variability in biological drugs "innovators" in manufacturing process. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74:505-11. DOI: 10.1007/s00228-017-2397-x
18. Mico-Pérez RM, Payarés-Herrera C, Palomo-Jiménez PI, Sánchez-Fierro J, Avendaño-Sola C, Ullsterri-Caro JL. Conocimiento sobre biosimilares en Atención Primaria: Un estudio de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). *Semergen*. 2018;44:380-8. DOI: 10.1016/j.semerg.2018.01.002
19. Argüelles-Arias F, Guerra Veloz MF, Perea Amarillo R, Vilches-Arenas A, Castro Laria L, Maldonado Pérez B, et al. Switching from reference infliximab to CTP13 in patients with inflammatory bowel disease: 12 months results. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:1290-5. DOI: 10.1097/meg.0000000000000953
20. Guerrero Puente L, Iglesias Flores E, Benítez JM, Medina Medina R, Salgueiro Rodríguez I, Aguilar Melero P, et al. Evolución tras el intercambio a infliximab biosimilar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en remisión clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40:595-604. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2017.07.005
21. Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Pérez-Calle JL, et al. Comparison of original and biosimilar infliximab (CTP-13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reeed.2020.6847/2019
22. Melville AR, Md Yusof MY, Fitton J, Garcia-Montoya L, Bailey L, Dass S, et al. Real-world experience of effectiveness of non-medical switch from originator to biosimilar rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;kea0834. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa834
23. Burmester G, Chien D, Chow V, Gessner M, Pan J, Cohen S. A Randomized, Double-Blind Study Comparing Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Proposed Biosimilar ABP 798 With Rituximab Reference Product in Subjects With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2020;9:1003-14. DOI: 10.1002/cpdd.845
24. Cohen S, Genovese MC, Choy E, Perez-Ruiz F, Matsumoto A, Pavelka K, et al. Efficacy and safety of the biosimilar ABP 501 compared with adalimumab in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomised, double-blind, phase III equivalence study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1679-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210459
25. Gabbani T, Deiana S, Anness V. CT-P13: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1653-61. DOI: 10.2147/DDDT.S109852
26. Gerdes S, Thaçi D, Griffiths CEM, Arenberger P, Poetzl J, Wuerth G, et al. Multiple switches between GP2015, an etanercept biosimilar, with originator product do not impact efficacy, safety and immunogenicity in patients with chronic plaque-type psoriasis: 30-week results from the phase 3, confirmatory EGALITY study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018;32:420-7. DOI: 10.1111/jdv.14605
27. Haridas VM, Katta R, Nalawade A, Kharkar S, Zhdan V, Garmish O, et al. Pharmacokinetic Similarity and Comparative Pharmacodynamics, Safety, Efficacy, and Immunogenicity of DRL-RI Versus Reference Rituximab in Biologics-Naïve Patients with Moderate-to-Severe Rheumatoid Arthritis: A Double-Blind, Randomized, Three-Arm Study. *BioDrugs*. 2020;34:183-96. DOI: 10.1007/s40259-020-00406-1
28. Papp K, Bachelez H, Costanzo A, Foley P, Gooderham M, Kaur P, et al. Clinical similarity of biosimilar ABP 501 to adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe plaque psoriasis: A randomized, double-blind, multicenter, phase III study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1093-102. DOI: 10.1016/j.jaad.2016.12.014
29. Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Iysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multicentre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1605-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203091
30. Strand V, Girolomoni G, Schiestl M, Ernst Mayer R, Frizzi-Quecke H, McCamish M. The totality-of-the-evidence approach to the development and assessment of GP2015, a proposed etanercept biosimilar. *Curr Med Res Opin*. 2017;33:993-1003. DOI: 10.1080/03007995.2017.1288612
31. Strand V, Goncalves J, Hickling TP, Jones HE, Marshall L, Isaacs JD. Immunogenicity of Biosimilars for Rheumatic Diseases, Plaque Psoriasis, and Inflammatory Bowel Disease: A Review from Clinical Trials and Regulatory Documents. *BioDrugs*. 2020;34:27-37. DOI: 10.1007/s40259-019-00394-x
32. Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis*. 2013;72:1613-20. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-203090
33. Razanskaite V, Betney M, Downey L, Wright J, Callaghan J, Rush M, et al. Biosimilar Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: Outcomes of a Managed Switching Programme. *J Crohns Colitis*. 2017;11(6):690-6. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjw216



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH: Proyecto PRICMO

Application of the CMO methodology to the improvement of primary adherence to concomitant medication in people living with-HIV. The PRICMO Project

Ramón Morillo-Verdugo¹, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés², María Fernández-Pacheco García-Valdecasas³, Sergio Fernández-Espínola⁴, Javier Sánchez-Rubio Ferrández⁵, Andrés Navarro-Ruiz⁶; en representación del grupo de trabajo del Proyecto PRICMO (Anexo I)

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid). España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Serranía de Ronda, Ronda (Málaga). España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital de Getafe, Getafe (Madrid). España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital de Elche, Elche (Alicante). España.

Autor para correspondencia

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

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

Recibido el 24 de febrero de 2021;
aceptado el 5 de mayo de 2021.
Early Access date (07/07/2021).
DOI: 10.7399/fh.11673

Cómo citar este trabajo

Morillo-Verdugo R, Vélez-Díaz-Pallarés M, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M, Fernández-Espínola S, Sánchez-Rubio Ferrández J, Navarro-Ruiz A; en representación del grupo de trabajo del Proyecto PRICMO. Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH: Proyecto PRICMO. Farm Hosp. 2021;45(5):247-52.

Resumen

Objetivo: Determinar la efectividad de una intervención farmacéutica, basada en la metodología CMO (Capacidad, Motivación, Oportunidad), para mejorar la adherencia primaria al tratamiento concomitante en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral.

Método: Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, realizado entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020. Se incluyeron pacientes VIH+ mayores de 18 años, en tratamiento antirretroviral y prescripción de fármacos concomitantes. Se recogieron variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas. Se realizó atención farmacéutica durante 6 meses según el modelo CMO en cada paciente, basado en su nivel de estratificación y las intervenciones establecidas para cada umbral. En cada consulta se realizó una entrevista motivacional basada en el alcance de los objetivos farmacoterapéuticos para cada paciente. Para desarrollar el pilar de oportunidad se creó y desarrolló la web: www.proyecto-pricmo.com.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of a pharmaceutical care intervention based on the CMO methodology (Capacity, Motivation and Opportunity) in improving primary adherence to concomitant treatment in HIV+ patients on antiretroviral treatment.

Method: This was a longitudinal prospective multicenter study carried out between September 2019 and September 2020, which included HIV+ patients older than 18 years who were on antiretroviral treatment and were taking concomitant medications. Demographic, clinical, and pharmacotherapeutic variables were collected. As required by the CMO methodology, all patients were followed for 6 months and stratified into three levels of care. Individualized pharmaceutical care was provided according to the interventions established for each level. At every consultation, a motivational interview was conducted based on each patient's alignment with and achievement of their pharmacotherapeutic objectives.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Atención Farmacéutica; Estratificación; Entrevista motivacional; VIH; Farmacia hospitalaria.

KEYWORDS

Adherence; Pharmaceutical care; Stratification; Motivational Interviewing; HIV; Hospital pharmacy.



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

La variable principal fue el porcentaje de pacientes considerados adherentes primarios a la medicación concomitante prescrita, comparando los 6 meses previos al estudio, frente al mismo valor al finalizar el estudio. Adicionalmente, se comparó el porcentaje de pacientes adherentes secundarios al tratamiento concomitante y al tratamiento antirretroviral durante los 6 meses previos al inicio del estudio frente al mismo valor en los pacientes al finalizar el estudio. Para medir la adherencia se consideraron dos métodos: registros y cuestionarios validados específicos. Solo se consideraron adherentes si lo fueron a ambos métodos.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes. El 72,0% fueron hombres, con una mediana de edad de 53 años. La mediana de fármacos concomitantes fue de 7. El 60,6% de los pacientes tenían presencia de polifarmacia. El porcentaje de pacientes considerados no adherentes primarios basamente fue del 52,5% (n = 32), mientras que a la finalización fue del 4,9% (n = 3, p < 0,001). Tanto la adherencia secundaria a la medicación concomitante (41,6% versus 88,3%) como al tratamiento antirretroviral (85,2% versus 95,1%) mejoraron al finalizar el estudio (p < 0,001).

Conclusiones: La intervención farmacéutica basada en la metodología CMO mejoró significativamente tanto la adherencia primaria como secundaria a la medicación concomitante y la secundaria al tratamiento antirretroviral.

Introducción

Según el ABC European Consensus, la adherencia al tratamiento incluye una participación cooperativa, voluntaria y activa por parte del paciente en realizar las recomendaciones establecidas por los profesionales sanitarios encargados de sus cuidados. Este proceso involucra tres etapas: la iniciación, incluyendo el momento donde el paciente toma la primera dosis del fármaco prescrito, la implementación, periodo en el que el cumplimiento de la terapia prescrita es correcto y, finalmente, la discontinuación, momento en que el paciente abandona el fármaco por algún motivo¹.

La adherencia terapéutica es un factor determinante en la consecución de los resultados clínicos, especialmente para aquellas patologías crónicas. En términos generales, cuanto peor es la adherencia, peores son los resultados en salud y, consecuentemente, la calidad de vida. Asimismo, también es un determinante crítico en los costes sanitarios.

En los últimos años, algunos autores están replanteando las definiciones más tradicionales sobre la adherencia y su abordaje¹. En este sentido aparece el concepto de adherencia primaria, en contraposición a la más clásica ahora considerado como adherencia secundaria¹. De esta manera, la no adherencia primaria (NAP) es definida como no recoger la medicación prescrita de su farmacia en un periodo de tiempo corto desde su prescripción, lo cual supone una desviación relevante del plan farmacológico previsto. La prevalencia de la misma ha sido analizada en varios estudios a lo largo de la última década, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión, asma, etc.)^{2,4}. En el paciente que vive con infección por VIH (PVVIH), el estudio de Borrego *et al.* realizado en España⁵ muestra que la prevalencia de esta situación ocurre en un tercio de los pacientes, lo que condiciona la consecución de los objetivos en relación con la farmacoterapia de estos sujetos, más, si cabe, en la actualidad, en un contexto en el que estos pacientes están envejeciendo y en el que las comorbilidades aparecen con mayor frecuencia y celeridad que en población no VIH^{6,7}.

La nueva definición de la atención farmacéutica (AF) aboga por la vinculación de estos profesionales con los pacientes y el resto del equipo multidisciplinar para alinear y alcanzar objetivos en relación con la farmacoterapia, realizando un seguimiento longitudinal y llevando a cabo intervenciones en base a la complejidad asistencial que manifiestan los mismos. Esta metodología se conoce como CMO, de acuerdo con los tres pilares fundamentales en los que se asienta: la estratificación (Capacidad), los objetivos en relación con la farmacoterapia (Motivación) y la incorporación de las nuevas tecnologías en el seguimiento mantenido de los pacientes (Oportunidad)^{8,9}.

Diferentes estudios han demostrado que la aplicación de esta metodología de trabajo en estos pacientes reporta mejoría en resultados de salud y experiencia asistencial, pero ningún estudio ha analizado, hasta ahora, su utilidad para el abordaje de la mejora respecto a la NAP^{10,12}.

El objetivo de este estudio fue estimar la efectividad de la AF, basada en la metodología CMO (Capacidad, Motivación y Oportunidad), para

A website was developed to deal with the opportunity pillar. The main variable was the percentage of patients considered primary adherents to the prescribed concomitant medication. Adherence over the six months prior to the study was compared to adherence at the end of the study. Additionally, the percentage of patients considered secondary adherents to concomitant treatment and antiretroviral treatment during the 6 months prior to the start of the study was compared to the percentage of such patients at the end of the study. Adherence was measured based on dispensation records and specific validated questionnaires. Patients were only considered adherent if they were deemed adherent by both methods.

Results: A total of 61 patients were included in the study, 72% male. Median age was 53 years and the median number of concomitant drugs prescribed was 7. A total of 60.6% of patients were polymedicated. The percentage of patients considered primary non-adherent was 52.5% at baseline (n = 32) and 4.9% (n = 3, p < 0.001) at the end of the study. Secondary adherence to both concomitant medication (41.6% vs 88.3%) and antiretroviral treatment (85.2% vs 95.1%) improved at the end of the study (p < 0.0001).

Conclusions: Pharmaceutical care based on the CMO methodology significantly improved both primary and secondary adherence to concomitant drugs and to antiretroviral treatment.

la mejora de la NAP al tratamiento concomitante en PVVIH, en tratamiento antirretroviral activo (TAR).

Como objetivos secundarios se incluyeron también estimar la efectividad de la AF en la mejora de la adherencia secundaria al tratamiento concomitante y al TAR.

Métodos

Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, de intervención sanitaria estructurada, realizado entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020.

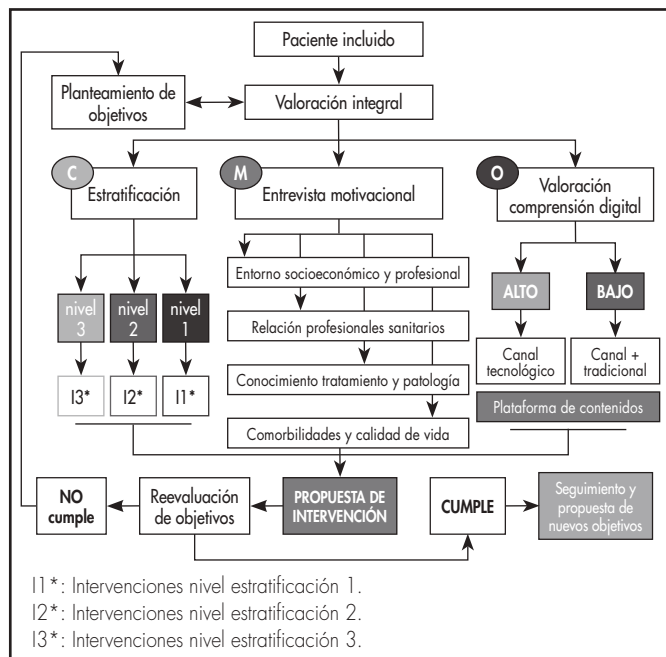
Se incluyeron en el estudio PVVIH mayores de 18 años, en TAR, al menos, durante un año previo a la inclusión, que aceptaron participar en el estudio, otorgando el correspondiente consentimiento informado y con prescripción, por cualquier médico, de medicación concomitante al TAR 6 meses antes del inicio del estudio y, adicionalmente, nueva prescripción de fármacos concomitantes al inicio del periodo de investigación. Se excluyeron del mismo a aquellos pacientes participantes en ensayos clínicos durante el periodo completo de seguimiento, embarazadas y los que no firmaron el consentimiento informado.

Se recogieron las siguientes variables demográficas: edad, sexo, factor de riesgo de adquisición de la enfermedad y estatus económico (bueno, malo o muy malo), relación con los profesionales sanitarios (bueno, malo o muy malo), conocimiento del tratamiento y la patología (bueno, malo, muy malo); variables clínicas basales y relacionadas con el VIH: carga viral plasmática (cop/ml), cifra de CD4 (cél./ μ l), cociente C4/CD8, colesterol (mg/dl), HDL colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), hemoglobina glicosilada (g/dl), tensión arterial (mmHg), y variables farmacoterapéuticas: TAR prescrito durante el estudio, tipo y número de fármacos concomitantes y presencia o no de polifarmacia (definido como prescripción de más de cinco medicamentos al día)¹³.

El periodo de seguimiento de cada sujeto fue de 6 meses tras la inclusión en el estudio. Aquellos pacientes que no acudieron a dos visitas consecutivas de seguimiento farmacoterapéutico establecidas fueron retirados del estudio y considerados abandonos, no reemplazándose por otros.

Todos los pacientes fueron seguidos según la metodología CMO (Figura 1). Inicialmente, todos los pacientes fueron estratificados en tres niveles, según las variables recogidas en el modelo publicado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) para el paciente VIH¹⁴. Se llevó a cabo una AF más o menos intensiva de acuerdo con las intervenciones predeterminadas para cada nivel de atención. En cada visita presencial al Servicio de Farmacia Hospitalaria se llevó a cabo una entrevista motivacional basada en el alineamiento y consecución de los objetivos en relación con la farmacoterapia que cada paciente tuviera, según el momento de la evolución de las patologías descritas y la experiencia previa que el paciente hubiera mostrado con su farmacoterapia prescrita. Cada entrevista motivacional se dividió en dos partes: la primera de identificación de

Figura 1. Algoritmo de seguimiento a los pacientes durante el estudio.



resistencia y, a continuación, generación de discrepancias internas o mantenimiento de las fortalezas mostradas. En cada entrevista se establecieron o reevaluaron objetivos farmacoterapéuticos, en consenso con el resto del equipo médico responsable del cuidado del paciente en cada momento.

Para desarrollar el pilar de oportunidad, se creó y desarrolló una página web: www.proyecto-pricmo.com (inoperativa actualmente) (Figura 2). En ella se incorporaron contenidos informativos sobre la importancia de la adherencia, con videos, infografías, dípticos, enlaces a otras webs, artículos y otra información relevante en esta materia. Esta herramienta estuvo disponible y actualizada durante todo el proyecto, de manera que los pacientes pudieran acceder en cualquier momento a los contenidos publicados de acuerdo con sus competencias digitales.

A todos los pacientes se les facilitaron herramientas de contacto permanente con los farmacéuticos del estudio (teléfono, correo electrónico, etc.) para resolver cualquier incidencia en relación con su tratamiento en cualquier momento.

La variable principal fue el porcentaje de pacientes considerados adherentes primarios a la medicación concomitante prescrita en el momento basal, analizando los 6 meses previos, frente al mismo valor en los pacientes al finalizar el estudio.

Se definió adherencia primaria a la que tiene en cuenta el periodo entre que el tratamiento se prescribe y el paciente lo tiene en su poder, tras una dispensación en farmacia comunitaria. El límite temporal máximo para definir esta variable se limitó a un periodo de 14 días.

Figura 2. Imagen de la página web utilizada para el desarrollo del estudio.



Para el objetivo secundario, se comparó el porcentaje de pacientes considerados adherentes secundarios al tratamiento concomitante durante los 6 meses previos al inicio del estudio frente al mismo valor en los pacientes al finalizar el estudio.

La adherencia secundaria al tratamiento concomitante se definió como el número total de días de toma de medicación de acuerdo con las pautas del prescriptor durante el periodo de seguimiento¹⁵. Para ser considerado adherente se valoraron, conjuntamente, tanto los registros de dispensación en oficina de farmacia (se consideró adherente sólo si el cociente adherencia multiintervalo de dispensación fue superior al 90%) como la valoración positiva del cuestionario ARMS-e¹⁶.

También se comparó el porcentaje de pacientes adherentes al TAR durante los 6 meses antes y después del inicio del estudio. Para ser considerado adherente se valoraron, conjuntamente, tanto los registros de dispensación de pacientes externos (se consideró adherente sólo si el cociente adherencia multiintervalo de dispensación era superior al 90% y la valoración del cuestionario validado SMAQ¹⁷ era positiva).

El tratamiento concomitante y las correspondientes dispensaciones en oficina de farmacia se recogieron de las aplicaciones informáticas de los diferentes sistemas de salud de los hospitales participantes. El resto de las variables se obtuvieron durante las respectivas entrevistas presenciales de los pacientes en las consultas de AF a pacientes externos de los servicios de farmacia participantes y la historia de salud única de los centros participantes.

Respecto al análisis estadístico, las variables cuantitativas se resumieron con medias y desviaciones típicas, o bien con medianas y percentiles P25 y P75 en caso de distribuciones asimétricas, y las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes. Para comparar la media de las variables cuantitativas se realizó la prueba t de Student para muestras relacionadas y el test no paramétrico de Wilcoxon. Previamente se comprobó la normalidad de los datos con el test de Kolmogorov-Smirnov, con el fin de determinar la utilización de pruebas paramétricas o no paramétricas. Para analizar la relación entre variables cuantitativas se utilizó el test de McNemar. Para establecer la relación entre las diferentes variables cuantitativas se empleó el coeficiente de correlación de Spearman y el test no paramétrico de U de Mann-Whitney para muestras no relacionadas. El análisis de los datos se realizó con el programa informático R studio v 1.1.456.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Sevilla-Sur (1841- N-17).

Resultados

Un total de 65 pacientes fueron reclutados para participar en el estudio. Finalmente, 61 fueron incluidos en el análisis estadístico, excluyéndose 4 por pérdidas de seguimiento. Las características basales de los sujetos incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. El 72,0% fueron hombres, con una mediana de edad de 53 años (IQR: 51-58).

Respecto al tipo de TAR prescrito, por familias fueron: dos análogos de la transcriptasa inversa (INTI)+ un inhibidor de la integrasa: 42,6%; dos INTI+ un no nucleósido: 16,4%; dos INTI+ un inhibidor de la proteasa: 11,5%, y otras combinaciones (mono/biterapias): 29,5%. Durante el seguimiento del estudio hubo tres cambios de TAR por decisión clínica, quedando la distribución de la prescripción en: dos INTI+ un inhibidor de la integrasa: 47,5%; dos INTI+ un no nucleósido: 11,5%; dos INTI+ un inhibidor de la proteasa: 11,5%, y otras combinaciones (mono/biterapias): 29,5%. No hubo diferencias significativas respecto a los porcentajes de prescripción.

Respecto a la mediana de fármacos concomitantes, fue de 7 (IQR: 5-8). Los tratamientos más prescritos fueron hipolipemiantes, ansiolíticos e hipnóticos y antihipertensivos (Figura 3). El 60,6% de los pacientes tenían presencia de polifarmacia.

Respecto a la variable principal del estudio, el porcentaje de pacientes considerados no adherentes primarios al inicio fue del 52,5% (n = 32), mientras que a la finalización del seguimiento fue del 4,9% (n = 3, p < 0,001). La evolución de las variables secundarias de adherencia al tratamiento concomitante y al TAR se observan en la figura 4. En ambos casos se encontraron mejoras significativas a la finalización del seguimiento (p < 0,001).

Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio

N = 61	
Demográficas	
Sexo varón N (%)	44 (72)
Edad mediana (RIC)	53 (7)
Datos VIH N (%)	
Vía de adquisición	
Sexual	36 (59,0)
Parenteral	25 (41,0)
Carga viral indetectable	57 (93,0)
Recuento de CD4 > 300 céls./ul	54 (89,0)
Cociente CD4/CD8 < 1	26 (46,0)
Valoración CMO	
Nivel de estratificación	
Nivel 3 (< 18)	50 (82,0)
Nivel 2 (18-32)	11 (18,0)
Nivel 1 (> 32)	0 (0,0)
Entorno socioeconómico y profesional malo o muy malo N (%)	8 (13,1)
Relación con los profesionales sanitarios mala o muy mala N (%)	0 (0,0)
Conocimiento del tratamiento y la patología malo o muy malo N (%)	9 (14,8)
Variables analíticas al inicio N (%)	
Colesterol > 250 mg/dl	11 (18,0)
Triglicéridos > 200 mg/dl	8 (13,1)
HDL (45 mg/dl en hombres y > 55 mg/dl en mujeres)	25 (47,5) [†]
Hemoglobina glicosilada > 7 g/dl	3 (6,5) [*]
TA > 160/100 mmHg	14 (22,6) [‡]
Adherencia previa N (%)	
Secundaria al TAR: no adherente	9 (14,8)
Secundaria tratamiento concomitante: no adherente	35 (58,3)
Primaria tratamiento concomitante: no adherente	32 (52,5)

[†]solo medido en 57 (93,4) pacientes; ^{*}medido en 46 (75,4) pacientes; [‡]medido en 52 (85,2) pacientes.
HDL: High Density Lipoprotein; RIC: rango intercuartílico; TA: tensión arterial; TAR: tratamiento antirretroviral.

Figura 3. Tratamientos concomitantes prescritos en los pacientes del estudio.

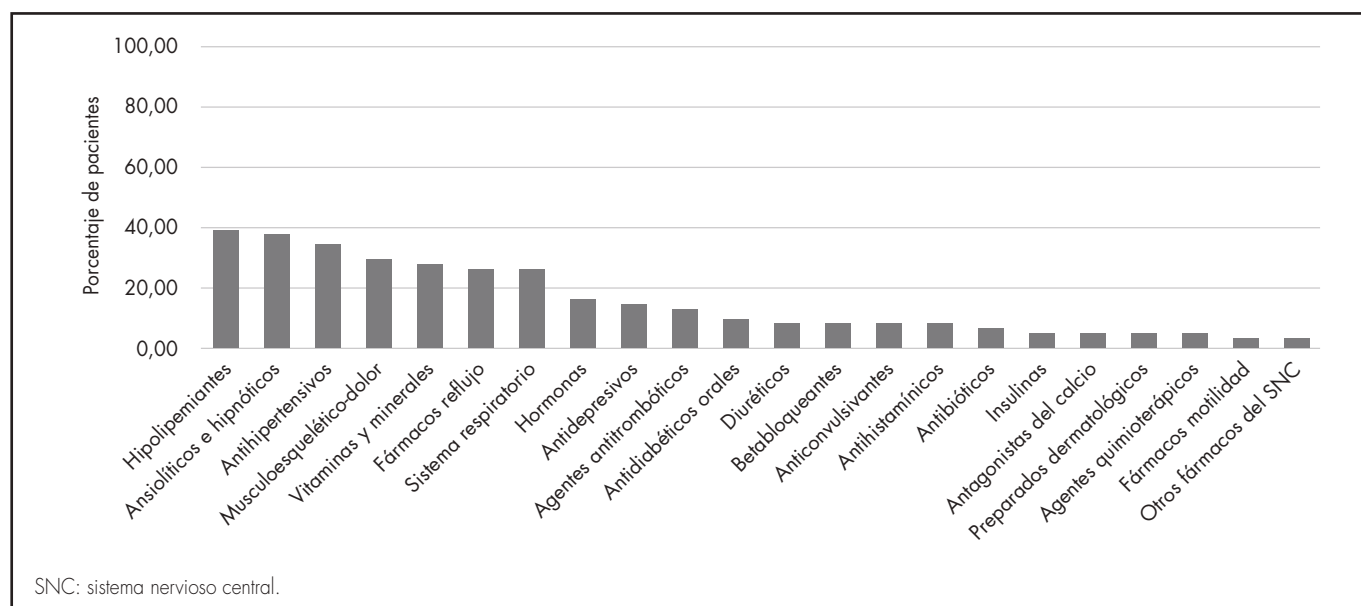
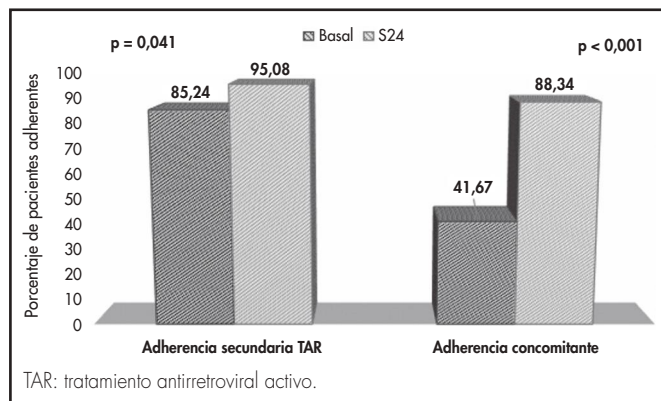


Figura 4. Evolución de las variables secundarias de adherencia al tratamiento concomitante y al antirretroviral durante el estudio.



Discusión

El presente estudio ha puesto de manifiesto cómo una intervención farmacéutica basada en la estratificación de pacientes, la entrevista motivacional y el uso de las nuevas tecnologías, consigue mejorar la adherencia primaria a la medicación concomitante en PVIH en TAR activo.

Dependiendo de la definición, el contexto y la metodología utilizada, la NAP en pacientes con patologías crónicas ha alcanzado diferentes niveles de prevalencia según la bibliografía disponible, aunque la mayoría de los autores coinciden en situar alrededor del 20%¹⁸. Respecto a los fármacos más comúnmente implicados, las cifras oscilan en torno al 25% en hipolipemiantes, osteoporóticos y anti asmáticos, 16% en antihipertensivos, 12% en antidepresivos y 10% en antidiabéticos^{19,20}. Estos fármacos coinciden, en su mayoría, con el perfil de prescripción concomitante de la población incluida en nuestro estudio, aunque el punto de partida inicial fuera, en nuestro caso, incluso, sustancialmente superior (52,5%), lo cual da una idea de la complejidad respecto a la situación basal de esta problemática en la población sobre la que se realizó la intervención y la fortaleza de los resultados de la misma.

Según la literatura publicada, en población crónica general, es conocido cómo la adherencia se ve modificada por numerosos factores. Entre los más descritos están los socioeconómicos (por ejemplo, disponibilidad de empleo), los relacionados con el sistema de salud (por ejem-

plo, acceso a fármacos o relación con profesionales sanitarios), con la enfermedad (como la presencia de síntomas) o, incluso, con el propio paciente (nivel educativo, aspectos cognitivos, creencias y actitudes sobre la salud). Más concretamente, en el PVVIH, particularmente el de edad avanzada, la creciente aparición del fenómeno de la polifarmacia y la complejidad farmacoterapéutica están relacionándose cada vez con mayor insistencia con la no adherencia al tratamiento concomitante^{21,22}. En este caso, ambos factores también estuvieron presentes en nuestro estudio, ya que la edad mediana superaba el umbral considerado clave para el abordaje del PVVIH de edad avanzada, 50 años¹³, y la presencia de polifarmacia también fue superior a lo conocido en nuestro entorno, más del 60%²³. Diferentes autores han propuesto intervenciones concretas para evitar esta problemática en diferentes tipos de pacientes. En los últimos años, además, muy orientadas a la incorporación de las nuevas tecnologías al seguimiento de los pacientes, por ejemplo, incorporando recordatorios diarios a través de servicio de mensajes cortos incluso en ensayos clínicos aleatorizados²⁴. Otros enfoques también han incluido el uso de llamadas a través del teléfono móvil o aplicaciones específicas para abordar la importancia clínica del diagnóstico adecuado y el inicio inmediato de tratamiento adecuado como refuerzo de la adherencia primaria^{25,26}.

También, en los últimos años, se identifica con mayor relevancia los beneficios, en el abordaje de la adherencia a fármacos en pacientes con patologías crónicas, de la entrevista motivacional^{27,29}.

Dado el carácter cada vez más complejo y multidimensional de los PVVIH, el presente estudio ha planteado la necesidad de un abordaje diferente, no solo multidisciplinar o utilizando un determinado elemento de soporte de mejora, como las nuevas tecnologías o la entrevista motivacional, sino que, sobre todo, se ha centrado en conocer las características individuales de cada individuo y diseñar intervenciones específicas individualizadas y longitudinales de acuerdo con su complejidad^{21,30}. Ello ha sido posible añadiendo y tomando como base la estratificación realizada, que analiza y tiene en cuenta la influencia de las diferentes variables divididas en dimensiones de salud específicas para cada individuo. A partir de las mismas, se realizó una atención individualizada y modulada en intensidad a lo largo del tiempo. Esta metodología ha sido ya contrastada en estudios anteriores en los que se observa mejoría en resultados en salud, basados en la mejora de la adherencia secundaria a los tratamientos^{10,11}. En esta ocasión, la incorporación de un entorno web específico con material tanto escrito como en formato visual ha reforzado más si cabe el mensaje de una forma más dinámica y adaptada a cada tipología de paciente, aspecto que, hasta este proyecto, no se había realizado anteriormente. Ello ha reforzado el enfoque centrado en el paciente y no tanto en los problemas relacionados con el medicamento, indicando como prioridad la consecución de los objetivos relacionados con la farmacoterapia a alcanzar de manera más próxima para cada tipología de paciente incluido en el estudio. La misma, secundariamente, ha tenido como repercusión una mejora, también significativa, tanto en la adherencia secundaria a la medicación concomitante como al TAR, donde ya la situación de partida era muy alta.

Este estudio presenta varias limitaciones. La primera de ellas es que el mismo se diseñó considerando que hubiera sólo un grupo de intervención, careciendo de grupo control. Dada la creciente expansión, formación y conocimiento del modelo por parte de los farmacéuticos de hospital y los resultados obtenidos en estudios anteriores en los últimos años, se consideró que podría existir un sesgo en los participantes al asemejar intervenciones ante la existencia de un posible grupo control. Por ello, se estimó que la mejor forma de considerar la influencia de la intervención farmacéutica fuera un diseño antes-después en que cada paciente fuera su propio control. Adicionalmente, el periodo de seguimiento del estudio (6 meses) es considerado relativamente corto dentro de la vida de un PVVIH con tratamiento crónico. Sin embargo, metodológicamente, es lo suficientemente robusto como para determinar el impacto de una intervención sanitaria estructurada, así como la planificación y alcance de los objetivos establecidos en un periodo concreto de la vida de estos pacientes, ya que estos son dinámicos y están condicionados por las diferentes dimensiones de salud que manifiestan.

Adicionalmente, tampoco se indagó, por no existir clasificación previa publicada en la bibliografía, en los motivos por los cuales los pacientes no fueron adherentes primarios a la medicación (por ejemplo, falta de confianza en el diagnóstico, costes inasumibles, incompatibilidad con el estilo de vida, etc.). Al no tener disponible esa información para el periodo previo a la intervención y no existir una clasificación consensuada para categorizar esa situación, se consideró más adecuado para los fines del proyecto conocer exclusivamente la prevalencia.

Futuras líneas de investigación nos permitirán conocer sobre qué dimensiones de los pacientes (cognitiva, socioeconómica, nutricional, autocuidado, malestar y ansiedad, etc.) tiene mayor influencia la metodología aplicada o si existen umbrales de polifarmacia o complejidad farmacoterapéutica que predigan qué pacientes van a ser más no adherentes primarios y abordarlos de manera más individualizada si cabe, tanto con ayuda tecnológica en los sistemas de información sanitaria como con la metodología propuesta. Por otra parte, investigaciones con una secuencia temporal más larga nos permitirán identificar los resultados en salud y los beneficios asistenciales (ahorro en visitas a consultas extraordinarias, ingresos hospitalarios, etc.) que supone una estrategia basada en la referida metodología.

En conclusión, la intervención farmacéutica diseñada en base al modelo de AF CMO que utiliza modelos de estratificación de pacientes, el establecimiento de objetivos con relación a la farmacoterapia, el uso de la entrevista motivacional, así como el seguimiento longitudinal que permiten las nuevas tecnologías, mejora la adherencia primaria y secundaria a la medicación concomitante y al TAR.

Financiación

El proyecto ha sido financiado con la beca obtenida en la convocatoria de grupos de investigación de la SEFH en el año 2017.

Agradecimientos

A los grupos de trabajo de Atención Farmacéutica al paciente VIH y de adherencia farmacoterapéutica (Adhefar) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria por su apoyo a la creación, desarrollo y difusión del proyecto.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La no adherencia primaria a la medicación concomitante es una problemática relevante en la asistencia al paciente con infección por VIH.

La metodología de atención farmacéutica CMO, basada en estratificación, entrevista motivacional y nuevas tecnologías consigue mejorar tanto la adherencia primaria como secundaria en estos pacientes.

Anexo I

Miembros del grupo de trabajo del Proyecto PRICMO:

María de las Aguas Robustillo-Cortés. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Ana Morillo Mora. Hospital Serranía de Ronda (Málaga).

Leticia Soriano Irigaray. Hospital de Elche (Alicante).

Ana García Monsalve. Hospital de Elche (Alicante).

Miguel Ángel Rodríguez Sagrado. Hospital Ramón y Cajal (Madrid).

Rosario Santolaya Perrin. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).

Sergio García Porto. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).

Rocío Díaz Acedo. Hospital Universitario de Valme. AGS Sur de Sevilla. Sevilla.

Bibliografía

- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Harsha N, Kőrösi L, Pálincás A, Bíró K, Boruzs K, Ádány R, et al. Determinants of Primary Nonadherence to Medications Prescribed by General Practitioners Among Adults in Hungary: Cross-Sectional Evaluation of Health Insurance Data. *Front Pharmacol*. 2019;10(OCT):1280. DOI: 10.3389/fphar.2019.01280
- Kardas G, Panek M, Kuna P, Cieszyński J, Kardas P. Primary Non-Adherence to Antihistamines-Conclusions From E-Prescription Pilot Data in Poland. *Front Pharmacol*. 2020;11:783. DOI: 10.3389/fphar.2020.00783
- Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, et al. Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hypertension, diabetes, and lipid disorders. *J Gen Intern Med*. 2012;27(1):57-64. DOI: 10.1007/s11606-011-1829-z
- Borrego Y, Gómez-Fernández E, Jiménez R, Cantudo R, Almeida-González CV, Morillo R. Predictors of primary non-adherence to concomitant chronic treatment in HIV-infected patients with antiretroviral therapy. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(3):127-31. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001000
- Negredo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, et al. Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int*. 2017;2017:5897298. DOI: 10.1155/2017/5897298
- Cuzin I, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, et al. Ageing with HIV: do comorbidities and poly medication drive treatment optimization? *HIV Med*. 2017;18(6):395-401. DOI: 10.1111/hiv.12441
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, de las Aguas Robustillo-Cortés M. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm*. 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés M de las A, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp*. 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter*. 2019;32(1):40-9.
- Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a Structured Pharmaceutical Care Intervention Versus Usual Care on Cardiovascular Risk in HIV Patients on Antiretroviral Therapy: INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother*. 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
- De Gracia Cantillana-Suárez M, Manzano-García M, De Las Aguas Robustillo-Cortés M, Morillo-Verdugo R. Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical care based on AMO-methodology. *Biomed Instrum Technol*. 2018;42(5):200-3. DOI: 10.7399/fh.10947
- Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Noviembre 2015 [consultado 21/06/2021]. Disponible en: <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf>
- Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, De Miguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp*. 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal*. 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
- González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in polypathological patients. *Aten Primaria*. 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
- Knabel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study. *AIDS*. 2002;16(4):605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
- Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Mararas J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence*. 2018;12:721-31. DOI: 10.21247/PPA.S161151
- Rutherford A, Glass DA, Suarez EA, Adamson AS. Prescription-level factors associated with primary nonadherence to dermatologic medications. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(3):300-4. DOI: 10.1080/09546634.2017.1365115
- Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF, Wee HL, Thumboo J. Prevalence of and factors associated with primary medication non-adherence in chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2019;73(6):e13350. DOI: 10.1111/ijcp.13350
- Guaraldi G, Pintassilgo I, Milic J, Mussini C. Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(12):1171-81. DOI: 10.1080/17512433.2018.1549484
- Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés MA, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. *Ann Pharmacother*. 2018;52(9):862-7. DOI: 10.1177/1060028018766908
- Morillo-Verdugo R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Gimeno-Gracia M, Robustillo-Cortés MA, Almeida-González CV. Prevalence of polypharmacy and associated factors among patients living with HIV infection in Spain: The POINT study. *Enferm Infec Microbiol Clin*. 2020. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.09.020
- Wang K, Wang C, Xi L, Zhang Y, Ouyang Y, Lou H, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163(1):51-8. DOI: 10.1159/000356317
- Cingi C, Yorgancioglu A, Cingi CC, Oguzulgen K, Muluk NB, Ulusoy S, et al. The "physician on call patient engagement trial" (POPET): Measuring the impact of a mobile patient engagement application on health outcomes and quality of life in allergic rhinitis and asthma patients. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(6):487-97. DOI: 10.1002/alr.21468
- Scott Leslie R, Gilmer T, Natarajan L, Hovell M. A multichannel medication adherence intervention influences patient and prescriber behavior. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(5):526-38. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.5.526
- Spears J, Erkens J, Misquitta C, Cutler T, Stebbins M. A Pharmacist-Led, Patient-Centered Program Incorporating Motivational Interviewing for Behavior Change to Improve Adherence Rates and Star Ratings in a Medicare Plan. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(1):35-41. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.1.35
- Konstantinou P, Kassianos AP, Georgiou G, Panayides A, Papageorgiou A, Almas I, et al. Barriers, facilitators, and interventions for medication adherence across chronic conditions with the highest non-adherence rates: a scoping review with recommendations for intervention development. *Transl Behav Med*. 2020;10(6). DOI: 10.1093/tbm/ibaa118
- Abughosh SM, Vadhariya A, Johnson ML, Essien EJ, Esse TW, Serna O, et al. Enhancing statin adherence using a motivational interviewing intervention and past adherence trajectories in patients with suboptimal adherence. *J Manag Care Spec Pharm*. 2019;25(10):1053-62. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.10.1053
- Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Consensus Document on Enhancing Medication Adherence in Patients With the Human Immunodeficiency Virus Receiving Antiretroviral Therapy. *Farm Hosp*. 2020;44(4):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Application of the CMO methodology to the improvement of primary adherence to concomitant medication in people living with-HIV. The PRICMO Project

Intervención farmacéutica basada en la metodología CMO para la mejora de la adherencia primaria a la medicación concomitante en pacientes con infección por VIH: Proyecto PRICMO

Ramón Morillo-Verdugo¹, Manuel Vélez-Díaz-Pallarés², María Fernández-Pacheco García-Valdecasas³, Sergio Fernández-Espínola⁴, Javier Sánchez-Rubio Ferrández⁵, Andrés Navarro-Ruiz⁶; on behalf of the research group PRICMO Project (Appendix I).

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ³Pharmacy Department, Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid). Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Serranía de Ronda, Ronda (Málaga). Spain. ⁵Pharmacy Department, Hospital de Getafe, Getafe (Madrid). Spain. ⁶Pharmacy Department, Hospital de Elche, Elche (Alicante). Spain.

Author of correspondence

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

Email:
ralejandromorillo.sspa@juntadeandalucia.es

Received 24 February 2021;
Accepted 5 May 2021.
Early Access date (07/07/2021).
DOI: 10.7399/fh.11673

How to cite this paper

Morillo-Verdugo R, Vélez-Díaz-Pallarés M, Fernández-Pacheco García-Valdecasas M, Fernández-Espínola S, Sánchez-Rubio Ferrández J, Navarro-Ruiz A; on behalf of the research group PRICMO Project. Application of the CMO methodology to the improvement of primary adherence to concomitant medication in people living with-HIV. The PRICMO Project. Farm Hosp. 2021;45(5):247-52.

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of a pharmaceutical care intervention based on the CMO methodology (Capacity, Motivation and Opportunity) in improving primary adherence to concomitant treatment in HIV+ patients on antiretroviral treatment.

Method: This was a longitudinal prospective multicenter study carried out between September 2019 and September 2020, which included HIV+ patients older than 18 years who were on antiretroviral treatment and were taking concomitant medications. Demographic, clinical, and pharmacotherapeutic variables were collected. As required by the CMO methodology, all patients were followed for 6 months and stratified into three levels of care. Individualized pharmaceutical care was provided according to the interventions established for each level. At every consultation, a motivational interview was conducted based on each patient's alignment with and achievement of their pharmacotherapeutic objectives.

Resumen

Objetivo: Determinar la efectividad de una intervención farmacéutica, basada en la metodología CMO (Capacidad, Motivación, Oportunidad), para mejorar la adherencia primaria al tratamiento concomitante en pacientes VIH+ en tratamiento antirretroviral.

Método: Estudio longitudinal, prospectivo, multicéntrico, realizado entre septiembre de 2019 y septiembre de 2020. Se incluyeron pacientes VIH+ mayores de 18 años, en tratamiento antirretroviral y prescripción de fármacos concomitantes. Se recogieron variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas. Se realizó atención farmacéutica durante 6 meses según el modelo CMO en cada paciente, basado en su nivel de estratificación y las intervenciones establecidas para cada umbral. En cada consulta se realizó una entrevista motivacional basada en el alcance de los objetivos farmacoterapéuticos para cada paciente. Para desarrollar el pilar de oportunidad se creó y desarrolló la web: www.proyecto-pricmo.com.

KEYWORDS

Adherence; Pharmaceutical care; Stratification; Motivational Interviewing; HIV; Hospital pharmacy.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Atención Farmacéutica; Estratificación; Entrevista motivacional; VIH; Farmacia hospitalaria.



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

A website was developed to deal with the opportunity pillar. The main variable was the percentage of patients considered primary adherents to the prescribed concomitant medication. Adherence over the six months prior to the study was compared to adherence at the end of the study. Additionally, the percentage of patients considered secondary adherents to concomitant treatment and antiretroviral treatment during the 6 months prior to the start of the study was compared to the percentage of such patients at the end of the study. Adherence was measured based on dispensation records and specific validated questionnaires. Patients were only considered adherent if they were deemed adherent by both methods.

Results: A total of 61 patients were included in the study, 72% male. Median age was 53 years and the median number of concomitant drugs prescribed was 7. A total of 60.6% of patients were polymedicated. The percentage of patients considered primary non-adherent was 52.5% at baseline (n = 32) and 4.9% (n = 3, p < 0.001) at the end of the study. Secondary adherence to both concomitant medication (41.6% vs 88.3%) and antiretroviral treatment (85.2% vs 95.1%) improved at the end of the study (p < 0.0001).

Conclusions: Pharmaceutical care based on the CMO methodology significantly improved both primary and secondary adherence to concomitant drugs and to antiretroviral treatment.

Introduction

According to the ABC European Consensus, adherence to treatment involves active, cooperative, and voluntary involvement of a patient in following the recommendations made by the healthcare providers in charge of their care. The process comprises three steps: initiation, which is the moment the patient takes the first dose of the prescribed drug; implementation, which is related to the extent to which the prescription regimen is complied with; and discontinuation, which happens when the patient stops taking the prescribed medication for whatever reason¹.

Adherence is a key factor for achieving successful treatment outcomes, especially in the case of chronic conditions. Generally speaking, the worse the adherence, the worse the health outcomes and, therefore, the patients' quality of life. Adherence is also a critical determinant of healthcare costs.

Some authors have in the last few years taken a different view of adherence and the way it should be approached¹. Against this background, the concept of primary adherence has come about as a complement to the classical form of adherence, which has now come to be called secondary adherence¹. This means that primary non-adherence (PNA) can be defined as the failure on the part of the patient to collect the prescribed medication from the pharmacy shortly after it is prescribed. This constitutes a significant deviation from the expected pharmacological plan. Prevalence of PNA has been analyzed by various studies in the course of the last decade, especially in patients with chronic diseases (diabetes, hypertension, asthma, etc.)^{2,4}. Borrego *et al.*⁵ showed that the prevalence of PNA among patients living with HIV (PLHIV) in Spain was of one-third. This negatively impacts the achievement of pharmacotherapeutic goals in these patients, particularly in this day and age when HIV+ individuals are getting to grow older, which makes them more prone to develop a higher number of comorbidities than observed in the non-HIV population^{6,7}.

The new definition of pharmaceutical care (PC) advocates the participation of pharmacists in multidisciplinary teams to achieve the goals of pharmaceutical therapy through longitudinal follow-up and interventions guided by the clinical complexities shown by each individual patient. This methodology, inspired by the so-called CMO model, responds to the three basic pillars of PC: stratification (Capacity), pharmacotherapeutic goals (Motivation), and incorporation of new technologies to sustained patient follow-up (Opportunity)^{8,9}.

Various studies have shown that application of this work methodology to these patients leads to improved health outcomes and an enhanced clinical experience. However, no study has as yet analyzed its potential effect in addressing PNA¹⁰⁻¹².

The purpose of this study was to estimate the effectiveness of PC, as based on the CMO methodology in addressing PNA to concomitant treatment in PLHIVs receiving active antiretroviral treatment (ART). Secondary

goals included an estimation of the effectiveness of PC in improving secondary adherence to ART and to its concomitant treatment.

The variable principal fue el porcentaje de pacientes considerados adherentes primarios a la medicación concomitante prescrita, comparando los 6 meses previos al estudio, frente al mismo valor al finalizar el estudio. Adicionalmente, se comparó el porcentaje de pacientes adherentes secundarios al tratamiento concomitante y al tratamiento antirretroviral durante los 6 meses previos al inicio del estudio frente al mismo valor en los pacientes al finalizar el estudio. Para medir la adherencia se consideraron dos métodos: registros y cuestionarios validados específicos. Solo se consideraron adherentes si lo fueron a ambos métodos.

Resultados: Se incluyeron 61 pacientes. El 72,0% fueron hombres, con una mediana de edad de 53 años. La mediana de fármacos concomitantes fue de 7. El 60,6% de los pacientes tenían presencia de polifarmacia. El porcentaje de pacientes considerados no adherentes primarios básicamente fue del 52,5% (n = 32), mientras que a la finalización fue del 4,9% (n = 3, p < 0,001). Tanto la adherencia secundaria a la medicación concomitante (41,6% versus 88,3%) como al tratamiento antirretroviral (85,2% versus 95,1%) mejoraron al finalizar el estudio (p < 0,001).

Conclusiones: La intervención farmacéutica basada en la metodología CMO mejoró significativamente tanto la adherencia primaria como secundaria a la medicación concomitante y la secundaria al tratamiento antirretroviral.

goals included an estimation of the effectiveness of PC in improving secondary adherence to ART and to its concomitant treatment.

Methods

This was a longitudinal prospective multicenter study based on a structured healthcare intervention carried out between September 2019 and September 2020.

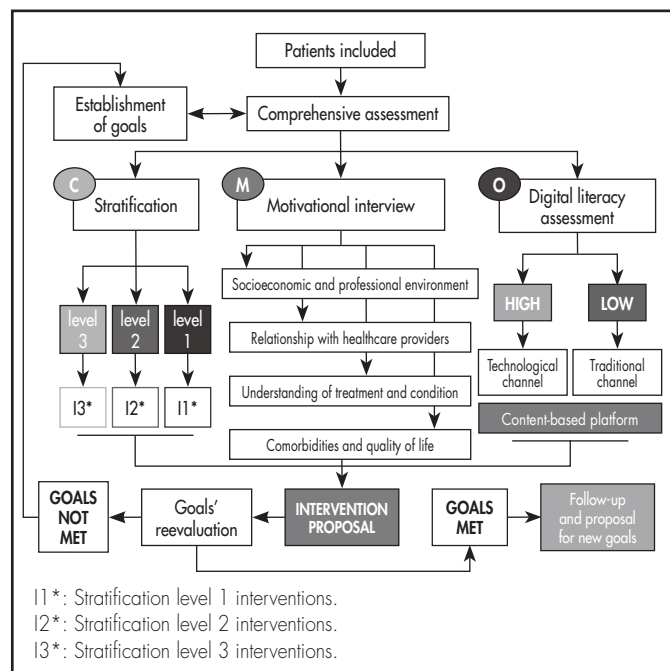
The study included PLHIVs older than 18 years of age who had been on ART for at least one year before inclusion. They were required to have been prescribed concomitant medication to ART by any doctor at least 6 months before initiation of the study and again at the beginning of the investigational period. All patients were required to give their informed consent to participate in the study. Patients participating in clinical trials that fully overlapped the follow-up period were excluded as were pregnant women and subjects refusing to sign the informed consent form.

The following demographic variables were recorded: age, sex, risk of contracting the disease and economic status (good, poor or very poor), relationship with healthcare providers (good, poor or very poor), understanding of the treatment and the condition (good, poor and very poor); clinical parameters (baseline parameters and those associated with HIV): plasma viral load (copies/mL), CD4 count (cells/mcL), CD4/CD8 ratio, cholesterol (mg/dL), HDL cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), HbA1c (g/dL), blood pressure (mmHg); and pharmacotherapeutic variables such as ART prescribed during the study, type and number of concomitant medications, and presence or otherwise of polypharmacy (defined as the prescription of > 5 drugs a day)¹³.

Each subject was followed up for a mean of six months after inclusion. Patients who failed to show up for two consecutive pharmacotherapeutic follow-up appointments were removed from the study and classified as lost to follow-up, not being replaced by another subject.

All patients were followed up using the CMO methodology (Figure 1). At the outset, patients were stratified into three levels, according to the criteria defined in the model developed by the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) for PLHIVs¹⁴. The type of PC administered was more or less intensive as a function of the interventions defined for each level of care. At each face-to-face appointment at the hospital pharmacy department, a motivational interview was conducted to help patients achieve their individual pharmacotherapeutic goals, as a function of the evolution of their condition and their previous experience with the prescribed medications. The motivational interview was made up of two parts. The first part was devoted to identifying cases of potential resistance to treatment, helping patients identify any inappropriate behaviors, and reinforce their positive behaviors. In the second part patients were asked to reflect on their potential resistances with a view to helping them overcome them. At each interview, the patient's pharmacotherapeutic goals were (re)evaluated and, if

Figure 1. Patient follow-up algorithm.



appropriate, new goals were set by consensus between the patient and the medical team in charge of the case.

To develop the opportunity pillar, a specific (currently nonoperational) website was created (www.proyecto-pricmo.com) (Figure 2), which included a series of informative contents on the importance of adherence, with videos, infographics, diptychs, links to other websites, articles and other relevant contents. This tool was available and kept constantly updated throughout the project to ensure that patients could access the materials published at any time, according to their level of digital literacy.

Several ways of contacting their hospital pharmacists were made available to study participants (telephone, e-mail etc.) so that they could at any time clarify their doubts about their treatment.

The main variable was the percentage of patients considered to be primary adherents to the concomitant medication prescribed at baseline. Adherence over the previous six months was compared with adherence at the end of the study.

Primary adherence was defined as filling the prescribed medication at the community pharmacy within 14 days.

To achieve the secondary goal of the study, the percentage of patients considered secondary adherents to concomitant treatment over the six months prior to the initiation of the study was compared with the percentage of secondary adherents at the end of the study.

Figure 2. Snapshot from the website used for the study.



Secondary adherence to concomitant treatment was defined as the total number of days patients took the medication in accordance with the guidelines provided by the prescribing physician during the follow-up period¹⁵. To determine adherence, an analysis was made of the community pharmacy dispensation records (adherence was considered to occur only if the adherence/multiple dispensation interval ratio was higher than 90%) and of the score obtained on the e-ARMS questionnaire¹⁶.

A comparison was also made between the percentage of patients adhering to ART over the previous six months and at the end of the study. Adherence was evaluated by means of the outpatient dispensation records (adherence was considered to occur only if the adherence/multiple dispensation interval ratio was higher than 90% and the score on the validated SMAQ¹⁷ questionnaire was positive).

The data on the concomitant treatment as well as the corresponding dispensations at the community pharmacy were obtained from the IT systems of the different participating hospitals. The remaining variables were obtained in the course of the face-to-face interviews at the outpatient facilities of the participating hospital pharmacies and from the patients' unified medical records.

As regards the statistical analysis of the data, quantitative variables were summarized with means and standard deviations, or with medians and P25 and P75 percentiles for asymmetrical distributions; quantitative variables were summarized with frequencies and percentages. Student's t test was used to compare the means of the quantitative variables and the Wilcoxon signed-rank test was used to compare related samples. Normality of the data had been previously determined using the Kolmogorov-Smirnov test to decide whether parametric or non-parametric tests should be used. McNemar's test was used to analyze the relationship between quantitative variables. The relationship between the different quantitative variables was established using Spearman's correlation coefficient; the Mann-Whitney U test was used for unrelated samples. The data was analyzed using the R studio v 1.1.456 software package.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Seville South Health Area (1841-N-17).

Results

A total of 65 patients were recruited for the study, of which 61 were finally included in the statistical analysis as four were lost to follow up. The baseline characteristics of the study subjects are shown in table 1. Seventy-two percent of the sample were male, with a median age of 53 years (IQR: 51-58). Patients were receiving different drug combinations as ART: two reverse transcriptase inhibitors (RTIs) + an integrase inhibitor: 42.6%; two RTIs + a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI): 16.4%, two RTIs + a protease inhibitor: 11.5%; other single/multiple therapies: 29.5%. During the follow-up period three clinically motivated changes were introduced in the drug combinations administered. The ART regimens administered thereafter were as follows: two RTIs + an integrase inhibitor: 47.5%; two RTIs + an NNRTI: 11.5%, two RTIs + a protease inhibitor: 11.5%; other single/multiple therapies: 29.5%. No statistically significant differences were observed regarding the prescription percentages.

The median of concomitant drugs used was 7 (IQR: 5-8). The most common concomitant treatments included: lipid-lowering drugs, anxiolytics and hypnotics, and antihypertensives (Figure 3). A total of 60.6% of patients were polymedicated.

As regards the main variable of the study, the percentage of patients considered primary non-adherents at baseline was 52.5% (n = 32), while at the end of follow-up the percentage fell to 4.9% (n = 3, p < 0.001). The evolution of secondary variables related to adherence to concomitant treatment and to ART are shown in figure 4. Significant improvements were observed in the two cases at the end of follow-up (p < 0.001).

Discussion

The present study showed that a pharmaceutical intervention based on a stratification of patients, a motivational interview, and the use of new technologies can improve adherence to concomitant medication in PLHIV on active ART.

Table 1. Baseline characteristics of patients included in the study

N = 61	
Demographic data	
Male sex N (%)	44 (72)
Median age (IQR)	53 (7)
HIV data N (%)	
Transmission	
Sexual	36 (59.0)
Parenteral	25 (41.0)
Undetectable viral load	57 (93.0)
CD4 count > 300 cells/ul	54 (89.0)
CD4/ CD8 ratio < 1	26 (46.0)
CMO assessment	
Stratification level	
Level 3 (< 18)	50 (82.0)
Level 2 (18-32)	11 (18.0)
Level 1 (> 32)	0 (0.0)
Poor or very poor socioeconomic or professional situation N (%)	8 (13.1)
Poor or very poor relationship with healthcare providers N (%)	0 (0.0)
Poor or very poor understanding of the treatment and the condition N (%)	9 (14.8)
Analytical variables at baseline N (%)	
Cholesterol > 250 mg/dL	11 (18.0)
Triglycerides > 200 mg/dL	8 (13.1)
HDL (45 mg/dl in males and > 55 mg/dL in females)	25 (47.5) [†]
HbA1c > 7 g/dL	3 (6.5) [*]
BP > 160/100 mm Hg	14 (22.6) [‡]
Previous adherence N (%)	
Secondary adherence to ART: Non-adherents	9 (14.8)
Secondary adherence to concomitant treatment: Non-adherents	35 (58.3)
Primary adherence to concomitant treatment: Non-adherents	32 (52.5)

[†]measured only in 57 (93.4) patients; ^{*}measured in 46 (75.4) patients; [‡]measured in 52 (85.2) patients.
 ART: antiretroviral treatment; BP: Blood Pressure; HDL: High Density Lipoprotein; IQR: interquartile range.

Figure 3. Concomitant treatments prescribed to the patients in the study.

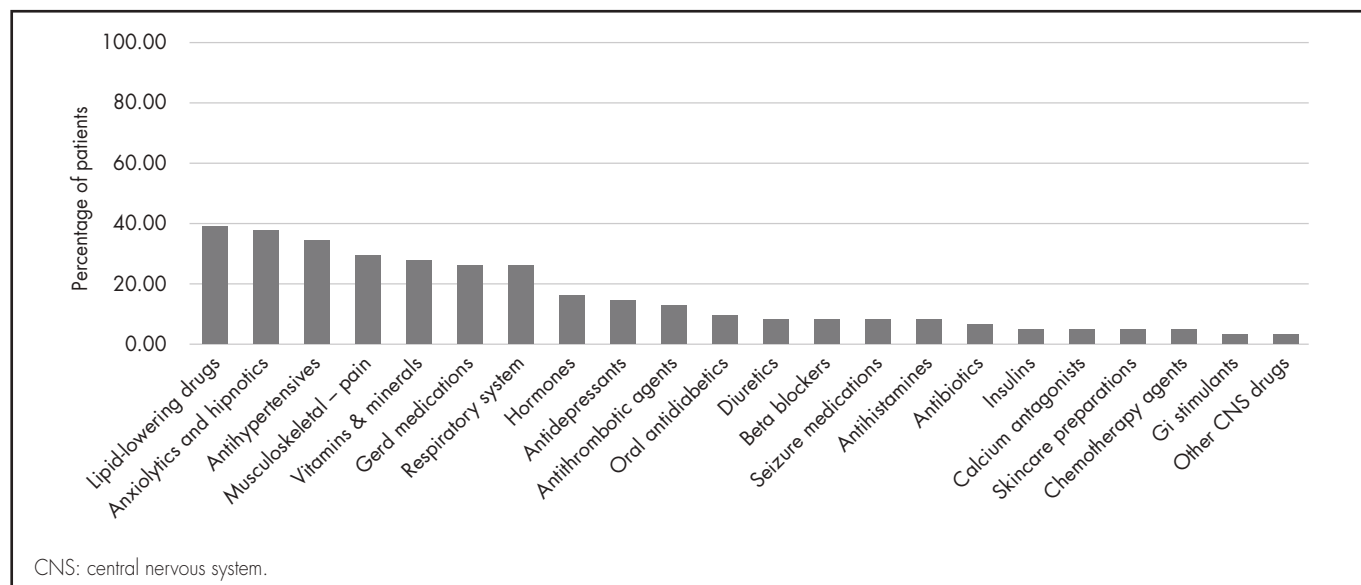
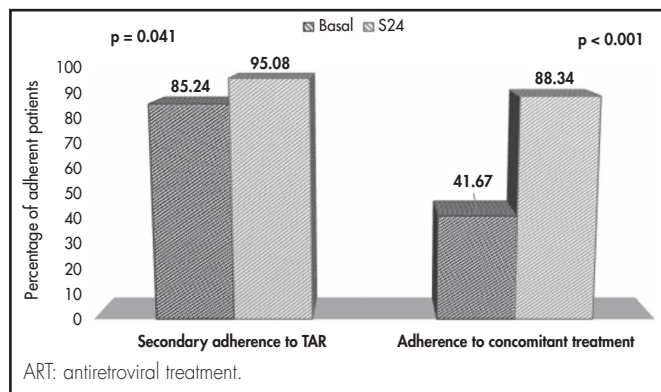


Figure 4. Evolution of secondary concomitant and antiretroviral treatment adherence variables during the study.



According to the literature, PNA in patients with chronic conditions may be associated with varying levels of prevalence depending on how PNA is defined, the context where it is applied and the methodology used. In spite of this, most authors seem to agree that it stands around 20%¹⁸. When looking at the most commonly used medications, PNA is around 25% for lipid-lowering, osteoporosis and antiasthmatic drugs; 16% for antihypertensives, 12% for antidepressants, and 10% for antidiabetics^{19,20}. The majority of these drugs were part of the concomitant medication regimens prescribed for the population included in the present study, although PNA for these drugs was considerably higher at baseline, which is indicative of the complexity of addressing PAS in this patient population as well as the promise offered by the results obtained.

According to the literature, adherence in the chronic setting is influenced by several factors, including socioeconomic factors (e.g., being in work or unemployed), those related to the individual healthcare system (e.g., access to medications or relationship with healthcare providers), with the condition (e.g., presence of symptoms) or with the patient themselves (e.g., educational or cognitive aspects, beliefs and attitudes toward health). More specifically, in the case of PLHIVs –particularly those of advanced age– the growing dependence on multiple medications and the increasing complexity of drug treatments are frequently associated with non-adherence to concomitant medication^{21,22}. Both those factors were observed in our study: median patient age exceeded the 50-year-old threshold set for successful treatment of older PLHIVs¹³, and the per-

centage of patients on polypharmacy (60%) was also higher than what is normal for Spain²³.

Several authors have proposed specific interventions to avoid PNA in specific types of patients. In the last few years such interventions have focused on the incorporation of new technologies to patient follow-up (e.g., SMS reminders) even in the context of randomized clinical trials²⁴. Other authors have resorted to cellphone calls or specific apps as tools to bring home the importance of an accurate diagnosis and timely initiation of the appropriate treatment in order to ensure primary adherence^{25,26}. The role of the motivational interview has also been increasingly identified with significant benefits in patients with chronic conditions^{27,29}.

Given the increasingly complex and multidimensional nature of PLHIV treatment, the present study resorted to a different approach, which was based not only on a multidisciplinary methodology or a specific therapeutic tool or enhancement such as new technologies or motivational interviews but, above all, on understanding the individual characteristics of each subject and designing individualized longitudinal interventions tailored to their complexity^{21,30}. This was possible thanks to the stratification carried out, which took into account the influence of different variables broken down into specific health domains for each individual. This made it possible to provide patients with individualized care, whose intensity could be adjusted over time. This methodology had been used in previous studies, where it showed itself to lead to improved health outcomes as a result of enhanced secondary adherence to concomitant treatments^{10,11}. To the best of our knowledge, this is the first study that used a specific web-based environment, with both written and visual materials, to reinforce the message even further. This has made it possible to focus all attention on the patient rather than on any problems related with their medication, the priority being the prompt achievement of the pharmacotherapeutic goals of each patient type in the study. The result has been a significant improvement in secondary adherence both to concomitant medication and to ART, where baseline adherence was already high.

This study presents with several limitations. Firstly, there was only an intervention group, without a control group. Given the growing expansion, understanding, and adoption of the CMO model by hospital pharmacists, and the results of the studies conducted in the last few years, it was thought that inclusion of a control group could lead to some degree of subject bias as interventions would be likened. For that reason, it was considered that the best way of analyzing the influence of the pharmaceutical intervention was a before-and-after design where each patient was their own control. In addition, the follow-up period used in the study (6 months) is a relatively short period in the lifetime of a PLHIV on chronic treatment. However, from a methodological point of view, 6 months is long enough to determine the impact of a structured healthcare intervention and to plan for and achieve the goals established for a specific period in the lifetime of these patients, as these are dynamic and are influenced by the different health domains they manifest.

In view of the lack of any classification to that effect in the literature, no investigation was made into the reasons why patients were not primary adherents to the medication (e.g., mistrust of diagnosis, high cost of treatment, incompatibility with lifestyle, etc.). As such information was unavailable for the period prior to the intervention, and there was no published classification to go by, a decision was made to focus exclusively on prevalence.

Bibliography

1. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
2. Harsha N, Kőrösi L, Pálkás A, Bíró K, Borusz K, Ádány R, *et al.* Determinants of Primary Nonadherence to Medications Prescribed by General Practitioners Among Adults in Hungary: Cross-Sectional Evaluation of Health Insurance Data. *Front Pharmacol.* 2019;10(OCT):1280. DOI: 10.3389/fphar.2019.01280
3. Kardas G, Panek M, Kuna P, Cieszyński J, Kardas P. Primary Non-Adherence to Antihistamines-Conclusions From E-Prescription Pilot Data in Poland. *Front Pharmacol.* 2020;11:783. DOI: 10.3389/fphar.2020.00783
4. Raebel MA, Ellis JL, Carroll NM, Bayliss EA, McGinnis B, Schroeder EB, *et al.* Characteristics of patients with primary non-adherence to medications for hyper-

Future research should look into which patient characteristics (cognitive, socioeconomic, nutritional, self-care, discomfort, anxiety, etc.) are more prone to be influenced by the methodology applied, and whether there are polypharmacy or therapeutic complexity thresholds that may predict which patients will be more likely to be primary non-adherent. This would make it easier to approach them in a more individualized way, both through technologies based on the healthcare information systems and with the methodology proposed in this study. Moreover, longer-term investigations will allow identification of the health outcomes and clinical benefits (fewer additional appointments and hospital admissions etc.) that the strategies based on the proposed methodology may allow.

In short, pharmaceutical interventions based on the CMO PC model, which involve patient stratification, the establishment of pharmacotherapeutic goals, motivational interviews, and longitudinal follow-ups enabled by new technologies, are able to improve primary and secondary adherence to concomitant medication and to ART.

Funding

The project was funded by a SEFH research grant in 2017.

Acknowledgements

The authors would like to thank SEFH's pharmaceutical care of HIV+ patients and pharmacotherapeutic adherence (ADHEFAR) working groups for their support in creating, developing and disseminating the contents of this project.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

Primary non-adherence to concomitant medication is a serious problem in the context of HIV+ patient care.

The study shows that the CMO pharmaceutical care methodology, based on stratification, a motivational interview and new technologies, can improve both primary and secondary adherence in these patients.

Appendix I

- Member of the research group of PRICMO Project:
- María de las Aguas Robustillo-Cortés. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.
 - Ana Morillo Mora. Hospital Serranía de Ronda (Málaga).
 - Leticia Soriano Irigaray. Hospital de Elche (Alicante).
 - Ana García Monsalve. Hospital de Elche (Alicante).
 - Miguel Ángel Rodríguez Sagrado. Hospital Ramón y Cajal (Madrid).
 - Rosario Santolaya Perrin. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).
 - Sergio García Porto. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares (Madrid).
 - Rocío Díaz Acedo. Hospital Universitario de Valme. AGS Sur de Sevilla. Sevilla.

ension, diabetes, and lipid disorders. *J Gen Intern Med.* 2012;27(1):57-64. DOI: 10.1007/s11606-011-1829-z

5. Borrego Y, Gómez-Fernández E, Jiménez R, Cantudo R, Almeida-González CV, Morillo R. Predictors of primary non-adherence to concomitant chronic treatment in HIV-infected patients with antiretroviral therapy. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(3):127-31. DOI: 10.1136/ejpharm-2016-001000
6. Negredo E, Back D, Blanco JR, Blanco J, Erlandson KM, Garolera M, *et al.* Aging in HIV-Infected Subjects: A New Scenario and a New View. *Biomed Res Int.* 2017;2017:5897298. DOI: 10.1155/2017/5897298
7. Cuzin L, Katlama C, Cotte L, Pugliese P, Cheret A, Bernaud C, *et al.* Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization? *HIV Med.* 2017;18(6):395-401. DOI: 10.1111/hiv.12441

8. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, de las Aguas Robustillo-Cortés M. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
9. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés M de las A, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoco de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
10. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Manzano García M, Almeida-González CV. Influence of pharmacist intervention, based on CMO model, to improve activation in HIV patients. *Rev Esp Quimioter.* 2019;32(1):40-9.
11. Morillo-Verdugo R, Robustillo-Cortés MA, Martín-Conde MT, Callejón-Callejón G, Cid-Silva P, Moriel-Sánchez C, et al. Effect of a Structured Pharmaceutical Care Intervention Versus Usual Care on Cardiovascular Risk in HIV Patients on Antiretroviral Therapy: INFAMERICA Study. *Ann Pharmacother.* 2018;52(11):1098-108. DOI: 10.1177/1060028018778045
12. De Gracia Cantillana-Suárez M, Manzano-García M, De Las Aguas Robustillo-Cortés M, Morillo-Verdugo R. Evaluation of HIV+ patients experience with pharmaceutical care based on AMO-methodology. *Biomed Instrum Technol.* 2018;42(5):200-3. DOI: 10.7399/fh.10947
13. Grupo de expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el sida (SPNS), Sociedad Española de Geriátria y Gerontología (SEGG). Documento de consenso sobre edad avanzada e infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana. Noviembre 2015 [accessed 21/06/2021]. Available at: <https://www.segg.es/media/descargas/Documento-de-edad-avanzada-y-VIH.pdf>
14. Morillo-Verdugo R, Martínez-Sesmero JM, Lázaro-López A, Sánchez-Rubio J, Navarro-Aznárez H, De Miguel-Cascón M. Development of a risk stratification model for pharmaceutical care in HIV patients. *Farm Hosp.* 2017;41(3):346-56. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10655
15. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Heal.* 2008;11(1):44-7. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x
16. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Spanish translation and cross-cultural adaptation of the ARMS-scale for measuring medication adherence in polypathological patients. *Aten Primaria.* 2017;49(8):459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
17. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: The GEEMA study. *AIDS.* 2002;16(4):605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
18. Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:721-31. DOI: 10.2147/PPA.S161151
19. Rutherford A, Glass DA, Suarez EA, Adamson AS. Prescription-level factors associated with primary nonadherence to dermatologic medications. *J Dermatolog Treat.* 2018;29(3):300-4. DOI: 10.1080/09546634.2017.1365115
20. Cheen MHH, Tan YZ, Oh LF, Wee HL, Thumboo J. Prevalence of and factors associated with primary medication non-adherence in chronic disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2019;73(6):e13350. DOI: 10.1111/ijcp.13350
21. Guaraldi G, Pintassilgo I, Milic J, Mussini C. Managing antiretroviral therapy in the elderly HIV patient. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(12):1171-81. DOI: 10.1080/17512433.2018.1549484
22. Manzano-García M, Pérez-Guerrero C, Álvarez de Sotomayor Paz M, Robustillo-Cortés MA, Almeida-González CV, Morillo-Verdugo R. Identification of the Medication Regimen Complexity Index as an Associated Factor of Nonadherence to Antiretroviral Treatment in HIV Positive Patients. *Ann Pharmacother.* 2018;52(9):862-7. DOI: 10.1177/1060028018766908
23. Morillo-Verdugo R, Sánchez-Rubio-Ferrández J, Gimeno-Gracia M, Robustillo-Cortés MA, Almeida-González CV. Prevalence of polypharmacy and associated factors among patients living with HIV infection in Spain: The POINT study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020. DOI: 10.1016/j.eimc.2020.09.020
24. Wang K, Wang C, Xi L, Zhang Y, Ouyang Y, Lou H, et al. A randomized controlled trial to assess adherence to allergic rhinitis treatment following a daily short message service (SMS) via the mobile phone. *Int Arch Allergy Immunol.* 2014;163(1):51-8. DOI: 10.1159/000356317
25. Cingi C, Yorgancioglu A, Cingi CC, Oguzulgen K, Muluk NB, Ulusoy S, et al. The "physician on call patient engagement trial" (POPET): Measuring the impact of a mobile patient engagement application on health outcomes and quality of life in allergic rhinitis and asthma patients. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):487-97. DOI: 10.1002/alr.21468
26. Scott Leslie R, Gilmer T, Natarajan L, Hovell M. A multichannel medication adherence intervention influences patient and prescriber behavior. *J Manag Care Spec Pharm.* 2016;22(5):526-38. DOI: 10.18553/jmcp.2016.22.5.526
27. Spears J, Erkens J, Misquitta C, Cutler T, Stebbins M. A Pharmacist-Led, Patient-Centered Program Incorporating Motivational Interviewing for Behavior Change to Improve Adherence Rates and Star Ratings in a Medicare Plan J Manag Care Spec Pharm. 2020;26(1):35-41. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.1.35
28. Konstantinou P, Kassianos AP, Georgiou G, Panayides A, Papageorgiou A, Almas I, et al. Barriers, facilitators, and interventions for medication adherence across chronic conditions with the highest non-adherence rates: a scoping review with recommendations for intervention development. *Transl Behav Med.* 2020;10(6). DOI: 10.1093/tbm/ibaa118
29. Abughosh SM, Vadhariya A, Johnson ML, Essien EJ, Esse TW, Serna O, et al. Enhancing statin adherence using a motivational interviewing intervention and past adherence trajectories in patients with suboptimal adherence. *J Manag Care Spec Pharm.* 2019;25(10):1053-62. DOI: 10.18553/jmcp.2019.25.10.1053
30. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Consensus Document on Enhancing Medication Adherence in Patients With the Human Immunodeficiency Virus Receiving Antiretroviral Therapy. *Farm Hosp.* 2020;44(4):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

Anna Murgadella-Sancho¹, Berta Gracia-García¹, José Loureiro-Amigo², Ana Coloma-Conde², Laura Losa-López¹, Ana Puebla-Villaescusa¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona), España. ²Servicio de Medicina Interna, Hospital Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona), España.

Autor para correspondencia

Anna Murgadella-Sancho
 C/ Oriol Martorell, n.º 12
 08970 Sant Joan Despí (Barcelona), España.

Correo electrónico:
 anna.murgadellasancho@sanitatintegral.org

Recibido el 19 de marzo de 2021;
 aceptado el 25 de mayo de 2021.
 Early Access date (08/02/2021).

DOI: 10.7399/fh.11692

Cómo citar este trabajo

Murgadella-Sancho A, Gracia-García B, Loureiro-Amigo J, Coloma-Conde A, Losa-López L, Puebla-Villaescusa A. Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2. Farm Hosp. 2021;45(5):253-7.

Resumen

Objetivo: Describir la efectividad y seguridad de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en condiciones de práctica clínica real.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con remdesivir en el Hospital Moisès Broggi entre el 1 de julio y el 7 de noviembre de 2020. Como variables de efectividad se registraron el tiempo hasta la recuperación, la mortalidad a los 28 días, la estancia hospitalaria y la proporción de pacientes que requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento. Como variable de seguridad se registró la alteración en las transaminasas tras el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes, 97 (87,4%) con oxigenoterapia de bajo flujo. El tiempo hasta la recuperación fue de 9 días [6-14] de mediana y 7 pacientes (6,3%) habían fallecido a los 28 días de seguimiento. La estancia hospitalaria fue de 12 días [9-22] de mediana. Un total de 15 pacientes (13,5%) requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento y 4 pacientes (4%) presentaron una alteración grave de las transaminasas.

Conclusiones: El tratamiento con remdesivir en la práctica clínica habitual presenta resultados similares a los publicados en los ensayos clínicos en el subgrupo de pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, tanto en el tiempo hasta la recuperación como en la mortalidad a los 28 días.

Abstract

Objective: To describe the effectiveness and safety of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia in real-world clinical practice conditions.

Method: Retrospective observational study that included all adults with SARS-CoV-2 pneumonia admitted at the Moisès Broggi Hospital and treated with remdesivir between July 1st and November 7th, 2020. Efficacy outcomes were time to recovery, 28-day mortality, length of hospital stay, and the need of mechanical ventilation after treatment. The main safety-related endpoint was elevation of transaminases after treatment.

Results: A total of 111 patients were included of whom 97 (87.4%) were receiving low-flow oxygen therapy. Median time to recovery was 9 days [6-14]. Seven patients (6.3%) died at 28 days' follow-up. Median length of hospital stay was 12 days [9-22] and 15 patients (13.5%) needed mechanical ventilation after treatment with remdesivir. Severe hypertransaminasemia was observed in 4 patients (4%).

Conclusions: Clinical outcomes of patients with SARS-CoV-2 pneumonia on low-flow oxygen therapy treated with remdesivir were similar to those published in clinical trials, both in terms of time to recovery and 28-day mortality.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2; Neumonía; Remdesivir; Adultos; Antivirales.

KEYWORDS

SARS-CoV-2; Pneumonia; Remdesivir; Adults; Antivirals.



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

Desde que se diagnosticaron en diciembre de 2019 los primeros casos de neumonía por SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) en Wuhan¹, múltiples fármacos han sido estudiados para valorar su eficacia frente al SARS-CoV-2. Sin embargo, la mayoría de ellos no han resultado eficaces^{2,4}. Los únicos fármacos que hasta la fecha han demostrado disminución de la mortalidad en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 son la dexametasona⁵ y, más recientemente, el tocilizumab⁶.

El remdesivir es un profármaco del nucleótido adenosina que es metabolizado en las células del huésped para dar lugar a su metabolito activo, que es el que inhibe la RNA polimerasa viral. Remdesivir ha demostrado presentar actividad *in vitro* frente al SARS-CoV-2. Ha demostrado mejoría en el tiempo hasta recuperación respecto a placebo⁸, y aunque en algún estudio ha demostrado reducir la mortalidad a los 14 días, este beneficio no se ha mantenido a los 28 días^{9,10}.

Desde finales de junio de 2020 los hospitales españoles pudieron acceder al uso compasivo de remdesivir a través del aplicativo de medicamentos en situaciones especiales de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Estos tratamientos requerían autorización de la AEMPS antes de su inicio en base a unos criterios clínicos que se han ido modificando en el tiempo¹¹.

El objetivo de este estudio es describir la efectividad y seguridad de remdesivir en pacientes hospitalizados con neumonía grave por SARS-CoV-2 en nuestro centro.

Métodos

Diseño y recogida de datos

Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con remdesivir en el Hospital Moisès Broggi, hospital de segundo nivel y 380 camas situado en el municipio de Sant Joan Despí, Barcelona. El periodo de estudio fue del 1 de julio al 7 de noviembre de 2020.

Los datos se recogieron a partir de la historia clínica informatizada.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), al que está adscrito nuestro centro.

Pacientes y tratamiento

Se incluyeron todos los pacientes tratados con remdesivir de acuerdo con los criterios definidos por la AEMPS. Todos los tratamientos fueron tramitados por el Servicio de Farmacia previa firma de consentimiento del paciente y fueron autorizados por la AEMPS antes de su inicio.

La dosificación del tratamiento fue de 200 mg por vía intravenosa el primer día y de 100 mg diarios del segundo al quinto día en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, oxigenoterapia de alto flujo (OAF) o ventilación mecánica no invasiva (VMNI). En pacientes sometidos a ventilación mecánica invasiva (VMI) u oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), el tratamiento podía alargarse hasta 10 días. Sin embargo, debido al stock limitado de remdesivir y a la publicación de nueva evidencia, la duración de los tratamientos se fijó por parte de la AEMPS en un máximo de 5 días en todos los pacientes desde agosto de 2020¹¹⁻¹³.

En septiembre de 2020 se publicaron las últimas modificaciones en las condiciones de uso de remdesivir¹¹. Según éstas, su uso quedó restringido a pacientes adultos con neumonía grave por SARS-CoV-2, necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo, con un máximo de 7 días de evolución de síntomas y con enfermedad definida por dos de los siguientes criterios: frecuencia respiratoria ≥ 24 rpm, saturación de oxígeno (SatO₂) basal $\leq 94\%$ o cociente presión arterial de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (PaO₂/FiO₂) < 300 mmHg.

Los criterios de exclusión para el acceso a remdesivir fueron: necesidad de VMNI, OAF, VMI o ECMO; alteración en alanina aminotransferasa (ALT) y/o aspartato aminotransferasa (AST) ≥ 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN); filtrado glomerular ≤ 30 ml/min, hemodiálisis o diálisis peritoneal; embarazo o lactancia; evidencia de fracaso multiorgánico; y necesidad de inotropos para el mantenimiento de la tensión arterial.

VARIABLES RECOGIDAS

Se recogieron las siguientes variables basales: edad, sexo, comorbilidades, índice de Charlson ajustado por edad, índice de masa corporal (IMC), cociente saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SatO₂/FiO₂) en el momento de inicio del remdesivir. Este valor permite establecer una correlación con el valor de PaO₂/FiO₂ para poder valorar la presencia de distrés respiratorio inicial en los pacientes¹⁴.

En cuanto a variables relacionadas con el tratamiento se recogieron: duración del tratamiento con remdesivir, días desde el inicio de síntomas hasta el inicio de remdesivir y tratamientos concomitantes (dexametasona y tocilizumab).

Las variables de efectividad recogidas fueron: el tiempo hasta la recuperación, la mortalidad a los 28 días de seguimiento, la estancia hospitalaria y la necesidad de VMI tras el inicio de remdesivir. La recuperación se definió en base a los estudios previos publicados⁷, como el primer día del seguimiento en el que el paciente cumple los criterios de la categoría 1, 2 o 3 de la siguiente escala ordinal de ocho categorías: 1) no hospitalizado sin limitaciones de actividad; 2) no hospitalizado, con limitaciones de actividades, requerimiento de oxígeno domiciliario o ambas; 3) hospitalizado, sin necesidad de oxígeno y sin necesidad de cuidados médicos (utilizado cuando la hospitalización se alarga por motivos no médicos); 4) hospitalizado, sin necesidad de oxígeno suplementario pero con necesidad de cuidados médicos relacionados con el SARS-CoV-2 u otros motivos; 5) hospitalizado, con necesidad de oxígeno suplementario; 6) hospitalizado, con necesidad de VMNI o OAF; 7) hospitalizado, con necesidad de VMI y/o ECMO; 8) muerte.

La variable de seguridad estudiada fue la alteración de AST y/o ALT. La clasificación de la toxicidad se hizo en base a la Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), versión 5¹⁵. Esta clasificación describe los siguientes grados de alteración de AST y/o ALT: Grado 1 (alteración $>$ LSN y hasta 3 veces su valor), grado 2 (alteración entre 3-5 veces el LSN), grado 3 (alteración entre 5-20 veces el LSN) y grado 4 (alteración $>$ 20 veces el LSN).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como recuento y porcentaje, mientras que las variables continuas se expresan con su mediana y su primer y tercer cuartil, salvo que se especifique media y desviación estándar (DE). Para evaluar diferencias entre grupos se utilizó la prueba chi cuadrado en el caso de variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para las variables continuas. Para la comparación de medias con datos apareados se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas y se indica el valor de la diferencia de medias con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). El umbral para considerar una diferencia como estadísticamente significativa se fijó en un valor $p < 0,05$. Para el análisis estadístico y la elaboración de gráficos se utilizó el programa Stata 15.1 (Stata Corp., College Station, TX, EE. UU.).

Resultados

Durante el periodo de estudio, 111 pacientes recibieron remdesivir en nuestro centro. Ninguna de las solicitudes realizadas desde nuestro centro de acuerdo con los criterios establecidos fue rechazada por la AEMPS.

Las características basales de los pacientes se muestran en la tabla 1. La edad mediana fue de 56,8 años [43,6-67,8] y 81 (73%) fueron hombres. La mediana del índice de Charlson ajustado por edad fue de 1 [0-4]. Un total de 51 pacientes (45,9%) presentaba obesidad (IMC > 30 kg/m²). Las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial en 27 pacientes (24,3%) y la diabetes en 25 pacientes (22,5%). En el momento de inicio del remdesivir, 97 pacientes (87,4%) requerían oxigenoterapia de bajo flujo (categoría 5), 8 pacientes (7,2%) requerían OAF o VMNI (categoría 6), 5 pacientes (4,5%) requerían VMI (categoría 7) y sólo uno de los pacientes (0,9%) estaba sin oxigenoterapia (categoría 4). En cuanto a los tratamientos concomitantes, 88 pacientes (79,3%) recibieron dexametasona y 15 (13,5%) tocilizumab.

Los datos relacionados con el tratamiento y su efectividad se recogen en la tabla 2. La duración mediana del tratamiento fue de 5 días [5-5]. El tratamiento con remdesivir se suspendió de forma precoz en 10 pacientes por los siguientes motivos: en 8 casos por deterioro clínico, en 2 casos por

toxicidad hepática y en un caso por fallecimiento del paciente. La mediana de tiempo desde el inicio de síntomas hasta el inicio del remdesivir fue de 6 días [4-8] y 76 pacientes (68,5%) recibieron remdesivir en los 7 primeros días desde el inicio de síntomas. En la figura 1 se muestra la distribución de los pacientes según el momento de inicio del remdesivir. Posteriormente al inicio del tratamiento, 29 pacientes (26,1%) requirieron ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y 20 pacientes (18%) requirieron inicio de VMI. El tiempo hasta la recuperación de los pacientes tratados fue de 9 días [6-14] de mediana y 7 pacientes (6,3%) habían fallecido a los 28 días de seguimiento.

Los pacientes que fallecieron eran significativamente mayores (mediana de 69,8 años [52,1-85,3] versus 54,9 años [42,9-66,2] de edad, $p = 0,024$) y presentaban una mayor comorbilidad estimada mediante el índice de Charlson (mediana de 3 [1-6] versus 1 [0-3]), aunque sin alcanzar la significación estadística ($p = 0,0667$).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad al comparar los pacientes que recibieron dexametasona y los que no; fallecieron 7 de los 88 (8%) que recibieron dexametasona versus 0 de los 23 (0%) que no la recibieron ($p = 0,1623$). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad entre los pacientes que recibieron tocilizumab y los que no: falleció 1 paciente de los 14 (6,7%) que recibieron tocilizumab versus 6 de los 96 pacientes (6,3%) que no lo recibieron ($p = 0,9508$).

En cuanto a efectos adversos, 51 pacientes (46%) presentaron alteración de AST y/o ALT: en 37 casos (33%) fue de grado 1, en 10 casos (9%) fue de grado 2 y en 4 casos (4%) fue de grado 3. Ningún paciente presentó alteración de grado 4. El valor medio inicial de AST fue de 52,8 UI/l (DE 34,8) y el valor medio final fue de 64,7 UI/l (DE 58,9), siendo la diferencia entre la AST final y la inicial no significativa (11,9 UI/l, IC 95%: -2 a 25,9, $p = 0,0928$). En el caso de ALT sí que hubo diferencias estadís-

Tabla 1. Características basales de los pacientes tratados con remdesivir

Edad, años [rango intercuartílico]	56,8 [43,6-67,8]
< 50 años	41 (36,9)
50-69 años	49 (44,1)
> 69 años	21 (18,9)
Sexo masculino, número (%)	81 (73)
Índice de Charlson ajustado por edad [rango intercuartílico]	1,0 [0,0-4,0]
IMC > 30 kg/m ² , número (%)	51 (45,9)
Tiempo desde inicio de síntomas hasta inicio de remdesivir, días [rango intercuartílico]	6 [4-8]
SAFI inicial [rango intercuartílico]	294,7 [276,6-360,5]
Pacientes con distrés respiratorio inicial (SAFI < 315), número (%)	81 (73,0)
Comorbilidades, número (%)	
Hipertensión arterial	27 (24,3)
Diabetes	25 (22,5)
Enfermedad cardíaca crónica	15 (13,5)
Enfermedad renal crónica	6 (5,4)
Enfermedad oncológica	5 (4,5)
Enfermedad pulmonar crónica	4 (3,6)
Enfermedad hepática crónica	3 (2,7)
Score inicial de la escala ordinal, número (%)	
4. Paciente hospitalizado, sin oxigenoterapia	1 (0,9)
5. Paciente hospitalizado, con oxígeno de bajo flujo	97 (87,4)
6. Paciente hospitalizado con oxígeno de alto flujo o VMNI	8 (7,2)
7. Paciente hospitalizado con VMI o ECMO	5 (4,5)

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; IMC: índice de masa corporal; SAFI: cociente saturación de oxígeno/fracción inspirada de oxígeno (SatO₂/FiO₂); VMI: ventilación mecánica invasiva; VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

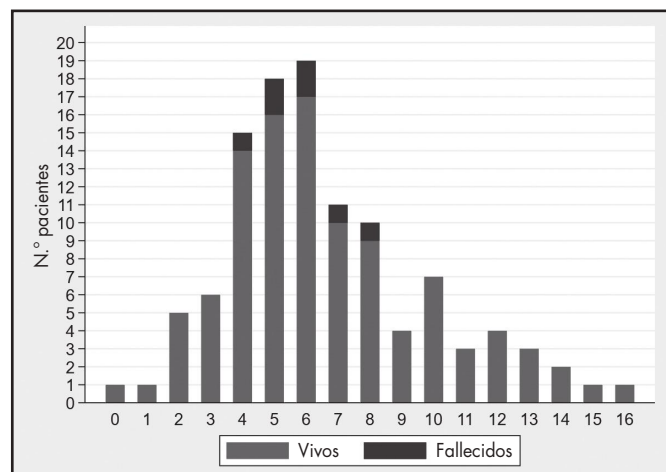
Tabla 2. Variables relacionadas con remdesivir y su efectividad

Duración tratamiento con remdesivir, días [rango intercuartílico]	5 [5-5]
Tiempo desde sintomatología hasta inicio del tratamiento, días [rango intercuartílico]	6 [4-8]
Pacientes con inicio precoz* de remdesivir, número (%)	76 (68,5)
Tiempo hasta recuperación, días [rango intercuartílico]	9 [6-14]
Mortalidad a los 28 días, número (%)	7 (6,3)
Estancia hospitalaria, días [rango intercuartílico]	12 [9-22]
Pacientes con ingreso en UCI tras remdesivir, número (%)	29 (26,1)
Pacientes con inicio de VMI tras inicio de remdesivir, número (%)	15 (13,5)

*Tiempo ≤ 7 días desde el inicio de los síntomas.

UCI: unidad de cuidados intensivos; VMI: ventilación mecánica invasiva.

Figura 1. Distribución de los pacientes según el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento con remdesivir.



ticamente significativas entre el valor medio inicial (55,2 UI/l, DE 56,7) y el valor medio final (100,4 UI/l, DE 85,1), con una diferencia de 45,2 UI/l (IC 95%: 26,4 a 64,0, $p < 0,0001$). En 13 pacientes (11%) no se pudo valorar la alteración en AST y/o ALT debido a la ausencia de datos de seguimiento.

Discusión

Nuestro estudio describe los resultados clínicos de remdesivir en pacientes con neumonía grave por SARS-CoV-2 en la práctica clínica real de acuerdo con los criterios de acceso de la AEMPS.

El tiempo hasta la recuperación de nuestros pacientes fue de 9 días. Este dato contrasta con el descrito en el ensayo clínico de Wang *et al.*⁹, que fue de 21 días, no mostrando diferencias respecto a placebo. Esta diferencia puede explicarse por varias razones. En primer lugar, en el ensayo Wang *et al.*, el tiempo medio desde la aparición de síntomas hasta el inicio del tratamiento fue de 11 días, mientras que en nuestro estudio fue casi la mitad (6 días). Según los autores, un tratamiento más precoz podría ser más eficaz a la hora de inhibir la replicación viral, como se ha visto en modelos animales¹⁶. En segundo lugar, la definición del tiempo de recuperación fue diferente. Finalmente, los pacientes incluidos eran mayores (65 años de media) y presentaban con mayor frecuencia hipertensión arterial (46%) que nuestros pacientes. La edad, la hipertensión arterial, la diabetes y la obesidad, entre otros, son factores pronósticos negativos en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2^{17,19}.

En el ensayo clínico de Beigel *et al.*⁸, el tiempo hasta la recuperación fue de 10 días, mostrando diferencias estadísticamente significativas respecto a los tratados con placebo, en que fue de 15 días. Se utilizó la misma definición que en nuestro estudio y, por tanto, el dato es más comparable con el obtenido en nuestro trabajo. En el análisis de subgrupos de este ensayo, el tiempo hasta la recuperación de los pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo (grupo en el que están englobados casi el 90% de nuestros pacientes) fue de 7 días. A pesar de que nuestros resultados son similares (9 días de mediana), hay que tener en cuenta que la proporción de hipertensión y diabetes en el ensayo de Beigel *et al.* era considerablemente mayor (50,7% y 30,6%, respectivamente) que en nuestra población; en cambio, la de pacientes obesos fue similar (45,4%). Estas consideraciones, junto con el hecho de que pocos de nuestros pacientes recibían VMI inicialmente, nos lleva a pensar que presentaban menos gravedad inicial que los pacientes del estudio de Beigel *et al.*⁸ y que, por tanto, sería esperable obtener un tiempo hasta la recuperación menor en nuestro trabajo.

La mortalidad a los 28 días en nuestra población fue del 6,3%. Esta mortalidad es inferior a la descrita en pacientes tratados con remdesivir en los ensayos clínicos de Beigel *et al.*⁸ (11,4%), Wang *et al.*⁹ (14%) o SOLIDARITY⁴ (11%), que no demostraron reducción en la mortalidad respecto al grupo control. En el análisis de subgrupos del estudio de Beigel⁸, en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo inicial (categoría 5), la mor-

talidad a los 28 días fue del 4% en el grupo de remdesivir, mostrando diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo que deberían confirmarse en ensayos clínicos aleatorizados²⁰. Este dato de mortalidad es similar al de nuestro estudio (6,3%) y más comparable, ya que la mayoría de nuestros pacientes presentaba este perfil en el momento de iniciar el tratamiento. Sin embargo, en nuestro trabajo el inicio de remdesivir fue más precoz, hubo menor proporción de pacientes hipertensos y diabéticos y la mayoría recibieron dexametasona. Por tanto, es difícil valorar un posible efecto beneficioso del remdesivir en la mortalidad de nuestros pacientes porque esta variable podría verse afectada por todos los factores mencionados.

En cuanto al posible efecto de la dexametasona sobre los resultados de nuestra cohorte, si bien no encontramos diferencias significativas de mortalidad entre los pacientes tratados con dexametasona y los que no, la diferencia numérica es clínicamente llamativa (8 versus 0 fallecidos, respectivamente). Esto puede explicarse por el hecho de que en el protocolo asistencial de nuestro centro sólo se recomendaba dexametasona en aquellos pacientes con saturación de oxígeno $\leq 94\%$ a partir del séptimo día desde el inicio de los síntomas y, por tanto, son pacientes que presentan mayor gravedad que los que no reciben dexametasona. Con respecto al posible efecto del tocilizumab, en nuestra cohorte sólo 14 pacientes (13%) recibieron tocilizumab, por lo que no es posible valorar su efecto en nuestro estudio, a pesar de que no encontramos diferencias significativas en la mortalidad entre los que recibieron el tocilizumab y los que no.

García-Vidal *et al.*²¹ han publicado recientemente los resultados de su experiencia en vida real del uso de remdesivir en 123 pacientes con COVID-19 en un hospital de tercer nivel de nuestro entorno. En este trabajo, la mortalidad en los pacientes tratados fue similar a la de nuestra cohorte (4,1% versus 6,3%, respectivamente), pero la necesidad de ingreso en UCI y de VMI fue superior en nuestra cohorte (26,1% versus 19,5% y 18% versus 7,3%, respectivamente). Los pacientes incluidos presentaban características basales similares a las de nuestro estudio en cuanto a la edad (mediana de 58 años) y el momento de inicio de remdesivir (mediana de 7 días desde el inicio de los síntomas). Sin embargo, es destacable que los pacientes de la cohorte de García-Vidal *et al.* presentan una mayor comorbilidad que los de la nuestra.

Según los datos del Registro SEMI-COVID²², la mortalidad registrada para la franja de edad de 50-69 años (donde se encuentran la mayoría de nuestros pacientes) fue de entre el 4,7% y el 10,5% durante la primera ola de la pandemia. La proporción de pacientes que recibió remdesivir en el registro fue baja (0,5%) y a pesar de ello los datos de mortalidad son parecidos a los nuestros. Este dato concordaría con toda la evidencia publicada hasta la fecha en la que el remdesivir no ha podido demostrar un impacto en la reducción de la mortalidad a los 28 días de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2^{8-10,20}.

En cuanto a la toxicidad del tratamiento, casi la mitad de los pacientes presentaron alteración en las transaminasas, aunque sólo en el 4% de ellos la alteración fue grave (grado 3). Este dato es parecido al obtenido en el estudio de Beigel *et al.*⁸, en el que la alteración de AST fue del 3,4% y de ALT del 2,3%. Según describen los propios autores en el apéndice del estudio, estos porcentajes corresponderían mayoritariamente a efectos adversos de grado 3 o 4. En nuestra cohorte sí detectamos una elevación de ALT estadísticamente significativa, pero hay que tener en cuenta que, a pesar de la relación temporal entre el inicio del remdesivir y la aparición de hipertransaminasemia, la propia infección por SARS-CoV-2 puede provocar una elevación de transaminasas por inflamación hepática.

No se recogieron otros efectos adversos para valorar la toxicidad del tratamiento, puesto que debido al carácter retrospectivo de los datos, podrían haberse infravalorado.

La principal fortaleza de nuestro estudio es que refleja fielmente la práctica clínica real en nuestro medio. Sin embargo, presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional, retrospectivo y sin grupo control y, por lo tanto, con este diseño no podemos establecer una relación de causalidad directa entre la intervención y los resultados obtenidos. En segundo lugar, el hecho de que los criterios de acceso al remdesivir hayan variado a lo largo del estudio no ha permitido disponer de diferentes subgrupos de pacientes entre los que comparar el efecto del tratamiento. A pesar de ello, la mayoría de los pacientes estaban recibiendo oxigenoterapia de bajo flujo, que según algunos autores⁹ podría

ser el subgrupo que mayor beneficio obtendría del remdesivir. Aunque este beneficio debería demostrarse en ensayos clínicos que incluyan en exclusiva este perfil de pacientes²⁰.

En conclusión, el tratamiento con remdesivir en nuestra práctica clínica presenta resultados similares a los publicados en pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, tanto en el tiempo hasta la recuperación como en la mortalidad a los 28 días de seguimiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials.* 2020;21(1):422. DOI: 10.1186/s13063-020-04352-9
- Shrestha DB, Budhathoki P, Syed NH, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences.* 2021;264:118663. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118663
- Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Protocolo Farmacoclinico del uso de Remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud. 08/09/2020. [consultado 12/01/2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ Ratio and the PaO₂/FiO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest.* 2007;132(2):410-7. DOI: 10.1378/chest.07-0617
- SERVICES NI of HUSDOHAH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 27/11/2017 [consultado 12/01/2021]. Disponible en: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schuiz J, *et al.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7824):273-6. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
- Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, *et al.* Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV-2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e106. DOI: 10.1017/S095026882000117X
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, *et al.* Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1525-36. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Alegre-Del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp.* 2021;(1):28-31. DOI: 10.7399/fh.11591
- García-Vidal C, Meira F, Cózar-Listó A, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, *et al.* Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(2):136-40. DOI: 10.37201/req/018.2021
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, *et al.* Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003

Aportación a la literatura científica

El presente estudio se ha desarrollado con el fin de describir nuestra experiencia del tratamiento con remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en práctica clínica. La mayoría de los pacientes tratados con remdesivir presentaban insuficiencia respiratoria con necesidad de oxigenoterapia de bajo flujo en el momento de iniciar el fármaco y recibieron el tratamiento de forma precoz (≤ 7 días desde el inicio de síntomas). Este subgrupo se ha postulado como el que puede obtener un mayor beneficio de este tratamiento.

Nuestra experiencia, sin grupo control, muestra resultados parecidos a los publicados en ensayos clínicos. Sin embargo, la realización de un ensayo clínico controlado con placebo en pacientes con COVID-19 y oxigenoterapia de bajo flujo, con un objetivo primario de mortalidad, es necesaria para clarificar la eficacia real de este tratamiento.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia

Experiencia de utilización de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2

Anna Murgadella-Sancho¹, Berta Gracia-García¹, José Loureiro-Amigo², Ana Coloma-Conde², Laura Losa-López¹, Ana Puebla-Villaescusa¹

¹Department of Pharmacy, Moisès Broggi Hospital (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona). Spain. ²Department of Internal Medicine, Hospital Moisès Broggi (Consorci Sanitari Integral), Sant Joan Despí (Barcelona). Spain.

Author of correspondence

Anna Murgadella-Sancho
 C/ Oriol Martorell, n.º 12
 08970 Sant Joan Despí (Barcelona). Spain.

Email:
 anna.murgadellasancho@sanitatintegral.org

Received 19 March 2021;
 Accepted 25 May 2021.
 Early Access date (08/02/2021).
 DOI: 10.7399/fh.11692

How to cite this paper

Murgadella-Sancho A, Gracia-García B, Loureiro-Amigo J, Coloma-Conde A, Losa-López L, Puebla-Villaescusa A. Experience in the use of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia. Farm Hosp. 2021;45(5):253-7.

Abstract

Objective: To describe the effectiveness and safety of remdesivir in patients with SARS-CoV-2 pneumonia in real-world clinical practice conditions.

Method: Retrospective observational study that included all adults with SARS-CoV-2 pneumonia admitted at the Moisès Broggi Hospital and treated with remdesivir between July 1st and November 7th, 2020. Efficacy outcomes were time to recovery, 28-day mortality, length of hospital stay, and the need of mechanical ventilation after treatment. The main safety-related endpoint was elevation of transaminases after treatment.

Results: A total of 111 patients were included of whom 97 (87.4%) were receiving low-flow oxygen therapy. Median time to recovery was 9 days [6-14]. Seven patients (6.3%) died at 28 days' follow-up. Median length of hospital stay was 12 days [9-22] and 15 patients (13.5%) needed mechanical ventilation after treatment with remdesivir. Severe hypertransaminasemia was observed in 4 patients (4%).

Conclusions: Clinical outcomes of patients with SARS-CoV-2 pneumonia on low-flow oxygen therapy treated with remdesivir were similar to those published in clinical trials, both in terms of time to recovery and 28-day mortality.

Resumen

Objetivo: Describir la efectividad y seguridad de remdesivir en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en condiciones de práctica clínica real.

Método: Estudio observacional retrospectivo que incluyó a todos los pacientes tratados con remdesivir en el Hospital Moisès Broggi entre el 1 de julio y el 7 de noviembre de 2020. Como variables de efectividad se registraron el tiempo hasta la recuperación, la mortalidad a los 28 días, la estancia hospitalaria y la proporción de pacientes que requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento. Como variable de seguridad se registró la alteración en las transaminasas tras el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 111 pacientes, 97 (87,4%) con oxigenoterapia de bajo flujo. El tiempo hasta la recuperación fue de 9 días [6-14] de mediana y 7 pacientes (6,3%) habían fallecido a los 28 días de seguimiento. La estancia hospitalaria fue de 12 días [9-22] de mediana. Un total de 15 pacientes (13,5%) requirió ventilación mecánica invasiva tras el tratamiento y 4 pacientes (4%) presentaron una alteración grave de las transaminasas.

Conclusiones: El tratamiento con remdesivir en la práctica clínica habitual presenta resultados similares a los publicados en los ensayos clínicos en el subgrupo de pacientes con oxigenoterapia de bajo flujo, tanto en el tiempo hasta la recuperación como en la mortalidad a los 28 días.

KEYWORDS

SARS-CoV-2; Pneumonia; Remdesivir; Adults; Antivirals.

PALABRAS CLAVE

SARS-CoV-2; Neumonía; Remdesivir; Adultos; Antivirales.



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

Several drugs have been analyzed to determine their efficacy against the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) since the first few cases of SARS-CoV-2 pneumonia were diagnosed in December 2019 in Wuhan¹. The results of such analyses have been rather disheartening as most of the drugs tested did not prove effective^{2,4}. The only drugs that have so far been shown to reduce mortality in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia are dexamethasone⁵ and, more recently, tocilizumab⁶.

Remdesivir is a prodrug of an adenosine nucleotide that is metabolized within the host cells into its active adenosine triphosphate analog form, which inhibits the virus' RNA polymerase. Remdesivir has demonstrated *in vitro* antiviral activity against SARS-CoV-2⁷. It has also achieved a shorter time-to-recovery (TTR) vs. placebo⁸, with one study even reporting a reduction in 14-day mortality, which was not maintained at 28 days⁸⁻¹⁰.

Since the end of June 2020, Spanish hospitals have been able to use remdesivir as a compassionate treatment through the Spanish Drug Agency (AEMPS)'s expanded access program. Treatments under the program require AEMPS' authorization which is granted on the basis of a series of clinical criteria that have evolved with time¹¹.

The purpose of this study is to describe the efficacy and safety of remdesivir in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia hospitalized in the Moisès Broggi Hospital.

Methods

Design and data collection

This was a retrospective observational study that included all the patients with SARS-CoV-2 pneumonia who were treated with remdesivir in the Moisès Broggi Hospital, a 380-bed second-level hospital in Sant Joan Despí, Barcelona. The study period extended from 1 July to 7 November 2020. The data was obtained from the patients' electronic medical records.

The study was approved by the Research Ethics Committee of Fundació Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), which the Moisès Broggi hospital is affiliated to.

Patients and treatment

All patients treated with remdesivir in accordance with the criteria defined by AEMPS were included in the study. All the applications were filed by the Pharmacy Department once the patients had signed the relevant informed consent forms. Treatments had to be authorized by AEMPS before they could be administered.

The treatment comprised an intravenous dose of 200 mg on the first day and of 100 mg daily between the second and the fifth day in patients on low-flow oxygen therapy, high-flow oxygen (HFO) therapy, or noninvasive mechanical ventilation (NIMV). In patients on invasive mechanical ventilation (IMV) or extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) the treatment could last up to 10 days. However, as a result of the limited supply of remdesivir available and the publication of new evidence, in August 2020 AEMPS established the maximum duration of treatment at 5 days for all patients¹¹⁻¹³.

In September 2020, the AEMPS published the last modifications to the conditions under which remdesivir had to be used¹¹. According to these, administration of remdesivir came to be restricted to adult patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia who required low-flow oxygen therapy and who presented in the first seven days from symptoms' onset. Patients were required to meet the following criteria: respiratory rate ≥ 24 , baseline oxygen saturation (SpO_2) $\leq 94\%$, or partial pressure arterial oxygen/fraction of inspired oxygen (PaO_2/FiO_2) ratio < 300 .

Exclusion criteria to receive remdesivir were: need of NIMV, HFO, IMV or ECMO; alanine aminotransferase (ALT) and/or aspartate aminotransferase (AST) levels ≥ 5 times the upper limit of normal (ULN); glomerular filtration rate ≤ 30 mL/min, hemodialysis or peritoneal dialysis treatment; pregnancy or breastfeeding; evidence of multiorgan failure; and need of inotropic drugs to maintain blood pressure.

Variables analyzed

The following baseline variables were collected: age, sex, comorbidities, age-adjusted Charlson index, body mass index (BMI) and oxygen saturation/fraction of inspired oxygen ratio (SpO_2/FiO_2) at initiation of remdesivir treatment. Correlating the value of the latter with the PaO_2/FiO_2 ratio allows an assessment of the presence of initial respiratory distress¹⁴.

The treatment-related variables considered included: duration of treatment with remdesivir, days from symptoms' onset to initiation of remdesivir, and concomitant treatments (dexamethasone and tocilizumab).

The effectiveness variables recorded were: TTR, 28-day mortality, length of hospital stay and need of IMV after initiation of remdesivir. Following previously published studies⁷, recovery was defined as the first day during follow-up that the patient met the criteria laid down in items 1, 2 or 3 of the following 8-item ordinal scale: 1) not hospitalized with no limitations on activities; 2) not hospitalized, with limitations on activities and/or requiring home oxygen; 3) hospitalized, not requiring oxygen or ongoing medical care (used when hospitalization is longer than expected for non-medical reasons); 4) hospitalized, not requiring supplemental oxygen but requiring medical care in connection with SARS-CoV-2 or other reasons; 5) hospitalized, requiring supplemental oxygen; 6) hospitalized, requiring NIMV or HFO therapy; 7) hospitalized, requiring IMV and/or ECMO; and 8) death.

Safety was evaluated by analyzing any alterations in AST and/or ALT levels. Toxicity was rated according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5¹⁵. CTCAE uses the following AST/ALT levels to assess severity: grade 1 (mild, AST/ALT 3 times $>$ ULN); grade 2 (moderate, AST/ALT 3-5 times $>$ ULN); grade 3 (severe, AST/ALT 6-20 times $>$ ULN); and grade 4 (life-threatening, AST/ALT more than 20 times $>$ ULN).

Statistical analysis

Categorical variables were expressed as counts and percentages while continuous variables were expressed as medians and first and third quartiles, unless mean and standard deviation (SD) were specifically specified. Differences across groups were evaluated using the Chi-squared test in the case of categorical variables and the Mann-Whitney U test for continuous variables. Student's t test was used to compare the means of paired samples, indicating the difference and its 95% confidence interval (95% CI). Differences were considered statistically significant if p value was < 0.05 . The Stata 15.1 software package (Stata Corp., College Station, TX, USA) was used to carry out the statistical analysis and prepare the graphs included in the study.

Results

During the study period, 111 patients were administered remdesivir in our hospital. None of the applications filed by our hospital under the expanded access program was rejected by the AEMPS.

The subjects' baseline characteristics are shown in table 1. Median age was 56.8 years [43.6-67.8] and 81 (73%) subjects were male. Mean score on the age-adjusted Charlson index was 1 [0-4]. A total of 51 patients (45.9%) presented obesity (BMI > 30 kg/m²). The most common comorbidities were hypertension [27 patients (24.3%)] and diabetes [25 patients (22.5%)]. At the time of initiation of remdesivir, 97 patients (87.4%) required low-flow oxygen therapy (score 5 on the ordinal scale), 8 patients (7.2%) required HFO or VMNI (score 6), 5 patients (4.5%) required IMV (score 7) and only one patient (0.9%) did not need oxygen therapy (score 4). As regards concomitant treatments, 88 patients (79.3%) received dexamethasone and 15 (13.5%) tocilizumab.

The data on treatment and its efficacy are presented in table 2. Median length of treatment was 5 days [5-5]. Remdesivir had to be discontinued in 10 patients for the following reasons: clinical deterioration (8 cases), hepatic toxicity (2 cases) and death of the patient (1 case). Mean time from symptoms' onset to initiation of remdesivir was 6 days [4-8], with 76 patients (68.5%) started on remdesivir within the first 7 days from symptoms' onset. Figure 1 shows the distribution of patients according to the time of initiation of remdesivir. Once treatment was initiated, 29 patients (26.1%) required admission to the ICU and 20 patients (18%) required initiation of IMV. Median TTR among patients who received the treatment was 9 days [6-14] and 7 patients (6.3%) had died at 28 days' follow-up.

The patients who died were significantly older (median of 69.8 years [52.1-85.3] vs. 54.9 years [42.9-66.2] of age, $p = 0.024$) and presented with more comorbidities (median Charlson index of 3 [1-6] vs. 1 [0-3]), although this difference did not reach statistical significance ($p = 0.0667$).

No significant differences in mortality were found when comparing patients who received dexamethasone with those who did not; 7 of the 88 (8%) who received dexamethasone died vs. 0 of the 23 (0%) who did not ($p = 0.1623$). Nor were any mortality-related statistically significant differences found between patients who received tocilizumab and those who did not: one of the 14 (6.7%) patients on tocilizumab died vs. 6 of the 96 patients (6.3%) who were not on the drug ($p = 0.9508$).

As regards adverse events, 51 patients (46%) presented with higher-than-normal AST and/or ALT concentrations. Elevations were mild in 37 cases (33%) (grade 1 on the CTCAE scale), moderate in 10 cases (9%) (grade 2 on the CTCAE scale) and severe in 4 cases (4%) (grade 3). No

patients presented with a grade 4 alteration. The initial mean AST value was 52.8 U/L (SD 34.8) and the final mean value was 64.7 U/L (SD 58.9), with the difference between final and initial mean AST values not reaching statistical significance (11.9 U/L, 95% CI: -2 to 25.9, $p = 0.0928$). A statistically significant difference of 45.2 U/L (95% CI: 26.4 to 64.0, $p < 0.0001$) was however found between initial and final mean values for ALT (55.2 U/L, SD 56.7 vs. 100.4 U/L, SD 85.1). Changes in AST and/or ALT could not be determined in 13 patients (11%) because of the lack of follow-up data.

Discussion

This study reports on the clinical results of remdesivir in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia in real-world clinical practice with respect to AEMPS' access criteria.

Table 1. Baseline characteristics of patients treated with remdesivir

Age (years) [interquartile range]	56.8 [43.6-67.8]
< 50 years	41 (36.9)
50-69 years	49 (44.1)
> 69 years	21 (18.9)
Male sex, n (%)	81 (73)
Age-adjusted Charlson score [interquartile range]	1.0 [0.0-4.0]
BMI > 30 kg/m ² , n (%)	51 (45.9)
Time from onset of symptoms to initiation of remdesivir, days [interquartile range]	6 [4-8]
Initial SpO ₂ /FiO ₂ [interquartile range]	294.7 [276.6-360.5]
Patients with initial respiratory distress (SpO ₂ /FiO ₂ < 315), n (%)	81 (73.0)
Comorbidities, n (%)	
Hypertension	27 (24.3)
Diabetes	25 (22.5)
Chronic heart disease	15 (13.5)
Chronic renal disease	6 (5.4)
Cancer	5 (4.5)
Chronic pulmonary disease	4 (3.6)
Chronic liver disease	3 (2.7)
Initial score on the ordinal scale, n (%)	
4. Hospitalized patient, not requiring oxygen	1 (0.9)
5. Hospitalized patient, requiring low-flow oxygen	97 (87.4)
6. Hospitalized patient, requiring high flow oxygen or NIMV	8 (7.2)
7. Hospitalized patient, requiring IMV or ECMO	5 (4.5)

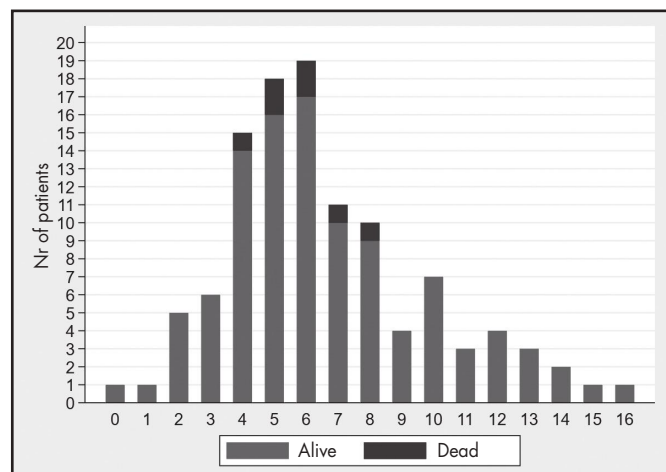
BMI: body mass index; ECMO: extracorporeal membrane oxygenation; IMV: invasive mechanical ventilation; NIMV: noninvasive mechanical ventilation; SpO₂/FiO₂: oxygen saturation-fraction of inspired oxygen ratio.

Table 2. Variables related with remdesivir and its efficacy

Length of treatment with remdesivir, days [interquartile range]	5 [5-5]
Time from onset of symptoms to initiation of treatment, days [interquartile range]	6 [4-8]
Patients who initiated remdesivir "early", n (%)	76 (68.5)
Time to recovery, days [interquartile range]	9 [6-14]
28-day mortality, n (%)	7 (6.3)
Length of hospital stay, days [interquartile range]	12 [9-22]
Patients admitted to ICU following initiation of remdesivir, n (%)	29 (26.1)
Patients initiating IMV following initiation of remdesivir, n (%)	15 (13.5)

ICU: intensive care unit; IMV: invasive mechanical ventilation.

Figure 1. Distribution of patients according to time from onset of symptoms to initiation of treatment with remdesivir.



TTR in our study was 9 days. This contrasts with the findings of Wang *et al.*⁹, who reported a TTR of 21 days, which was similar to that in patients on in the placebo group. This difference can be explained by several factors. For a start, mean time from onset of symptoms to initiation of treatment in Wang *et al.* was 11 days, whereas in our study it was nearly half (6 days). According to these authors, earlier administration of treatment could result in a more efficient inhibition of viral replication, as shown in some animal studies⁶. Secondly, Wang *et al.*'s definition of the TTR parameter was different. Finally, patients included in that study were older (65 years or older) and exhibited a higher incidence of hypertension (46%) than patients in this study. Age, hypertension, diabetes and obesity are, among others, negative prognostic factors for patients with SARS-CoV-2 pneumonia^{17,19}.

Beigel *et al.*⁸ reported a TTR of 10 days with statistically significant differences with respect to subjects treated with placebo where TTR was 15 days. Those authors used the same TTR definition as in this study, which means that their data is comparable to the one obtained here. The subgroup analysis of this study resulted in a TTR for patients on low-flow oxygen therapy of 7 days. It is important to note that in our study almost 90% of the patients required low-flow oxygen therapy at the time on initiation of remdesivir. Although our results are similar to Beigel *et al.*'s (median TTR was 9 days), it must be considered that the incidence of hypertension and diabetes in that study was considerably higher (50.7% and 30.6% respectively) than in our population. In contrast, the incidence of obesity was similar (45.4%) in both studies. These considerations, added to the fact that few of our patients received IMV as initial treatment, could indicate that our population had less severe initial SARS-CoV-2 pneumonia than Beigel *et al.*'s⁸ and, for that reason, it would be expected to find a shorter TTR in our study.

Twenty-eight-day mortality was 6.3% in our population. This rate is lower than that reported for patients treated with remdesivir in Beigel *et al.*⁸ (11.4%), Wang *et al.*⁹ (14%) or the SOLIDARITY trial⁴ (11%), none of which were able to demonstrate a reduction in mortality with respect to the control group. Beigel *et al.*'s⁸ subgroup analysis found a 4% 28-day mortality in patients on initial low-flow oxygen therapy (score 5 on the CTCAE scale) who received remdesivir, with statistically significant differences with respect to placebo, which should be confirmed by randomized clinical trials²⁰. This mortality rate is similar and rightfully comparable to the one found in this study (6.3%) as most of our patients exhibited the same profile at the initiation of treatment. Nonetheless, patients in our study were initiated on remdesivir earlier than those in Beigel *et al.*⁸, had a lower incidence of hypertension and diabetes, and mostly received dexamethasone. It is therefore difficult to claim that remdesivir had a beneficial effect on mortality in our study given that the variable could have been affected by all the factors mentioned.

As regards the potential effect of dexamethasone on the results of our cohort, although no statistically significant mortality differences were found between the patients treated with dexamethasone and those who were not, the numerical difference was certainly striking (8 vs. 0 deaths, respectively). This might be explained by the fact that our hospital's clinical protocol only recommended dexamethasone to be administered to patients with SpO₂ ≤ 94% from the seventh day following the onset of symptoms. These are therefore more severely ill patients than those who do not receive dexamethasone. Regarding the potential effect of tocilizumab, only 14 patients (13%) in our cohort were treated with tocilizumab. Although no significant differences were found between patients who received tocilizumab and those who did not, it is not possible to draw any conclusions in this respect given the low number of patients treated with this drug.

García-Vidal *et al.*²¹ recently published real world results of the use of remdesivir in 123 COVID-19 patients in a third-level hospital in Spain. The authors found similar mortality results among patients treated with remdesivir as those reported in this study (4.1% vs. 6.3%, respectively). However, ICU admissions and the need of IMV were higher in our cohort (26.1% vs. 19.5% and 18% vs. 7.3%, respectively). Patients in that study exhibited similar baseline characteristics as those in presented here in terms of median age (58 years) and median time of initiation of remdesivir (7 days from symptoms' onset). However, patients in the García-Vidal *et al.* presented more comorbidity than those in this study.

According to the SEMI-COVID-19 Register²² mortality among people between 50 and 69 years (which was the majority age group patients in this study belonged to) stood between 4.7% and 10.5% during the first wave of the pandemic. Although the proportion of patients receiving remdesivir in the register was low (0.5%), the mortality data reported is similar to that in this study. This is in correspondence with the evidence published to date, which indicates that remdesivir has not as yet been able to demonstrate an ability to reduce 28-day mortality in patients with SARS-CoV-2 pneumonia^{8-10,20}.

As regard the treatment's toxicity, nearly half of the patients exhibited increased transaminase levels, although only 4% presented grade 3 toxicity. This is in line with the findings of Beigel *et al.*⁸, where elevation of AST occurred in 3.4% of patients and that of ALT in 2.3%. As the authors state in the appendix to the study, these elevations resulted mainly from grade 3 or 4 adverse events. Although the ALT elevation observed in this cohort was statistically significant, it must be taken into consideration that in spite of the time relation existing between initiation of remdesivir and the appearance of hypertransaminasemia, SARS-CoV-2 infection can cause elevated transaminase levels due to liver inflammation.

No other adverse events were observed that could help establish the toxicity profile of remdesivir treatment. This could have been due to the retrospective nature of the study, which could have led to an underestimation of adverse events.

The main strength of this study is that it closely reflects real-world clinical practice in Spain. However, it does present a few limitations. Firstly, it is a retrospective observational study with no control group, which precludes the establishment of a direct cause-effect relationship between the intervention carried out and the results obtained. Secondly, the fact that the criteria for accessing remdesivir changed during the course of the study made it impossible to divide the patient sample into different subgroups and analyze the effect the treatment had on each of them. In spite of that, the majority of patients were receiving low-flow oxygen therapy which, according to some authors⁸, could be the group of patients deriving the greatest benefit from remdesivir. This hypothetical benefit should be demonstrated in future clinical trials that focus exclusively on those patients²⁰.

In conclusion, treatment with remdesivir in our hospital yields similar results to those published for patients with low-flow oxygen therapy both in terms of TTR and 28-day mortality.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

The present study is intended to describe the authors' experience of the use of remdesivir for treating patients with SARS-CoV-2 pneumonia in clinical practice. The majority of patients treated with remdesivir presented with respiratory failure and required low-flow oxygen therapy at the time of initiation of the drug. They all received early treatment (≤ 7 days from onset of symptoms). According to the literature, this sub-

group of patients is the one that could obtain the greatest benefit from treatment with remdesivir.

Although the results of our study in line with those of clinical trials, such findings must be taken with care as no control group was used. It is therefore necessary to carry out a placebo-controlled clinical trial on COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy in order to determine the real efficacy of this treatment.

Bibliography

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
- RECOVERY Collaborative Group. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(21):2030-40. DOI: 10.1056/NEJMoa2022926
- Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, *et al.* A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99. DOI: 10.1056/NEJMoa2001282
- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 — Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med.* 2021;384:497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2021;384:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2021;397(10285):1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, Xu M, *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30(3):269-71. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0
- Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the Treatment of Covid-19 — Final Report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
- Wang Y, Zhou F, Zhang D, Zhao J, Du R, Hu Y, *et al.* Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials.* 2020;21(1):422. DOI: 10.1186/s13063-020-04352-9
- Shrestha DB, Budhathoki P, Syed NH, Rawal E, Raut S, Khadka S. Remdesivir: A potential game-changer or just a myth? A systematic review and meta-analysis. *Life Sciences.* 2021;264:118663. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118663
- Ministerio de Sanidad, consumo y bienestar social. Protocolo Farmacoclínico del uso de Remdesivir (Veklury®) en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 en el Sistema Nacional de Salud. 08/09/2020. [accessed 12/01/2021]. Available at: https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/valtermed/docs/20200908_Protocolo_farmacoclinico_remdesivir2.pdf
- Goldman JD, Lye DCB, Hui DS, Marks KM, Bruno R, Montejano R, *et al.* Remdesivir for 5 or 10 Days in Patients with Severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1827-37. DOI: 10.1056/NEJMoa2015301
- Spinner CD, Gottlieb RL, Criner GJ, Arribas López JR, Cattelan AM, Soriano Viladomiu A, *et al.* Effect of Remdesivir vs Standard Care on Clinical Status at 11 Days in Patients With Moderate COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(11):1048. DOI: 10.1001/jama.2020.16349
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FiO₂ Ratio and the PaO₂/FiO₂ Ratio in Patients With Acute Lung Injury or ARDS. *Chest.* 2007;132(2):410-7. DOI: 10.1378/chest.07-0617
- SERVICES NI of HUSDOHAH, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. 27/11/2017 [accessed 12/01/2021]. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_8.5x11.pdf
- Williamson BN, Feldmann F, Schwarz B, Meade-White K, Porter DP, Schuiz J, *et al.* Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature.* 2020;585(7824):273-6. DOI: 10.1038/s41586-020-2423-5
- Huang J, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia — A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):395-403. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.04.018
- Zhang J, Wu J, Sun X, Xue H, Shao J, Cai W, *et al.* Association of hypertension with the severity and fatality of SARS-CoV2 infection: A meta-analysis. *Epidemiol Infect.* 2020;148:e106. DOI: 10.1017/S095026882000117X
- Berenguer J, Ryan P, Rodríguez-Baño J, Jarrín I, Carratalà J, Pachón J, *et al.* Characteristics and predictors of death among 4035 consecutively hospitalized patients with COVID-19 in Spain. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(11):1525-36. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.07.024
- Alegre-Del Rey EJ, Gil-Sierra MD, Alarcón de la Lastra-Romero C, Sánchez-Hidalgo M. Remdesivir y reducción de mortalidad en pacientes con COVID-19: análisis sistematizado de subgrupos de los ensayos clínicos. *Farm Hosp.* 2021;(1):28-31. DOI: 10.7399/fh.11591
- García-Vidal C, Meira F, Cózar-Llistó A, Dueñas G, Puerta-Alcalde P, García-Pouton N, *et al.* Real-life use of remdesivir in hospitalized patients with COVID-19. *Rev Esp Quimioter.* 2021;34(2):136-40. DOI: 10.37201/req/018.2021
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, *et al.* Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio comparativo de las visitas a urgencias por intoxicaciones por opiáceos en dos periodos

Comparative study of visits to Hospital Emergency Department for opioid overdose in two periods

August Supervía^{1,2}, Raquel Fortea¹, Carmen Petrus^{1,2}, Patricia Gallardo^{1,2}, Carlos Clemente^{2,3}, Mónica Marín-Casino^{2,4}

¹Servicio de Urgencias, Hospital del Mar, Barcelona. España. ²Unitat Funcional de Toxicologia, Parc de Salut Mar, Barcelona. España. ³Servicio de Geriatria, Parc de Salut Mar, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Parc de Salut Mar, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Mónica Marín Casino
Hospital del Mar. Servicio de Farmacia
Paseo Marítimo, 25-29
08025 Barcelona. España.

Correo electrónico:
Mmarinc@hospitaldelmar.cat

Recibido el 23 de marzo de 2021;
aceptado el 14 de mayo de 2021.
Early Access date (07/04/2021).
DOI: 10.7399/fh.11698

Cómo citar este trabajo

Supervía A, Fortea R, Petrus C, Gallardo P, Clemente C, Marín-Casino M. Estudio comparativo de las visitas a urgencias por intoxicaciones por opiáceos en dos periodos. Farm Hosp. 2021;45(5):258-61.

Resumen

Objetivo: El uso de fármacos opioides ha aumentado en las últimas décadas, así como las intoxicaciones relacionadas con su uso. El objetivo de este estudio es evaluar el número de visitas a urgencias en un hospital universitario por intoxicaciones por opiáceos entre dos periodos y analizar las posibles diferencias de las características de los pacientes, perfil de prescripción y el tratamiento de dicha intoxicación.

Método: Estudio observacional, retrospectivo de las visitas debidas a intoxicaciones por fármacos opiáceos en dos periodos: 2009-2014 y 2018-2020.

Resultados: Se incluyeron 47 casos de intoxicaciones, 20 en el primer periodo (3,3 casos/año) y 27 en el segundo (9 casos/año). Se observó una disminución en la edad de los pacientes (81,1 versus 74,0; $p = 0,044$) y un incremento de tratamientos debidos a dolor traumático agudo a expensas de menos tratamientos de dolor crónico ($p = 0,002$). No hubo diferencias en el opiáceo implicado. Con respecto a la clínica, se observó una disminución en los síndromes confusionales ($p = 0,026$) y un incremento de fallecimientos.

Conclusiones: Las visitas a urgencias por intoxicaciones a fármacos opiáceos han aumentado en los últimos años, así como la mortalidad asociada. El perfil de los pacientes implicados ha variado, incrementándose el tratamiento de dolor traumático agudo.

Abstract

Objective: The last few years have seen an increase in the use of opioid analgesics and in the incidence of opioid overdoses. The objective of this study was to evaluate the number of overdose-related visits to a university hospital emergency department at two different periods of time to analyze potential differences in terms of patient characteristics, prescription profile, and treatment.

Method: This is a retrospective observational study of opioid overdose-related visits in two periods of time: 2009-2014 and 2018-2020.

Results: The study included 47 cases of opioid overdoses: 20 during the first period (3.3 cases/year) and 27 during the second (9 cases/year). A comparison between the two period showed a decrease in the patients' age (81.1 vs 74.0; $p = 0.044$) and an increase in the number of acute trauma-derived pain treatments at the expense of chronic pain treatments ($p = 0.002$). No differences were observed in the opioids involved. As regards symptoms, there was a decrease in the incidence of confusional syndromes ($p = 0.026$) and an increase in deaths.

Conclusions: Emergency room visits for opioid overdoses have increased in recent years, as has the mortality associated to them. A change has also been observed in the profile of affected patients, with a higher number of cases where pain is derived from acute trauma.

PALABRAS CLAVE

Analgésicos opiáceos; Intoxicaciones; Fentanilo; Morfina; Tramadol; Servicio urgencias; Dolor; Epidemiología.

KEYWORDS

Analgesics opioids; Drug overdose; Fentanyl; Morphine; Tramadol; Emergency room; Pain; Epidemiology.



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

Introducción

Los fármacos opioides son medicamentos efectivos en el tratamiento del dolor ampliamente utilizados, llegando a ser prescritos a más de 11 millones de pacientes en EE. UU. en 2016¹. Una de cada cinco muertes en jóvenes americanos de 24 a 34 años se atribuye a su uso², lo que ha supuesto que en EE. UU. se considere una auténtica epidemia. En España, la tendencia también ha ido aumentando en la última década³, pero son escasos los datos disponibles sobre su uso inadecuado y sus consecuencias⁴.

En los últimos años se ha observado un incremento de las visitas al servicio de urgencias relacionadas con intoxicaciones por fármacos opiáceos. Por ello, el objetivo de este estudio es efectuar un análisis comparativo de las visitas a urgencias relacionadas con intoxicaciones en pacientes con tratamiento activo con opioides en dos periodos, en un hospital universitario de tercer nivel, así como analizar las posibles diferencias de las características de los pacientes, el perfil de prescripción y el tratamiento de dicha intoxicación.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de todas las visitas debidas a intoxicaciones por fármacos opioides al servicio de urgencias en un hospital de tercer nivel. Se incluyeron todos los pacientes adultos con diagnóstico de intoxicación al tratamiento activo ambulatorio con fármacos opioides durante el periodo 2018-2020. Los datos obtenidos se compararon con una serie histórica que comprende los años 2009-2014. Como criterios de exclusión se consideraron el abuso o uso lúdico de opioides.

La unidad de toxicología del hospital dispone de una base de datos en la que se recogen las intoxicaciones a fármacos que precisan asistencia en urgencias. Además, otros posibles casos se identificaron a través de la revisión de los diagnósticos de alta del servicio de urgencias en los que

figuraba el término "intoxicación", "sobredosis", "ingesta" y "opioides", con el fin de identificar aquellas asistencias en las que el motivo de consulta fue una intoxicación a un fármaco opioide de prescripción médica. Los datos se extrajeron de la historia clínica informatizada. Se recogieron datos de filiación (edad, sexo), antecedentes patológicos, servicio prescriptor, opiáceo implicado, indicación de la prescripción, clínica del episodio de intoxicación, complicaciones, tratamiento administrado y destino al alta. La contribución de la intoxicación al *exitus* se hizo en base al criterio clínico según el registro de mortalidad EXITOX, como indudable, contributiva y probable⁵.

Para el estudio estadístico se utilizó el paquete estadístico SPSS vs 25.0 para Windows. Los valores se expresan como media (desviación estándar) o en porcentaje. Para la comparación de medias se utilizó la prueba t de Student y para la comparación de proporciones la prueba de ji al cuadrado con la corrección de Fisher en caso necesario. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de investigación del propio hospital.

Resultados

Se incluyeron 47 visitas a urgencias por intoxicaciones por fármacos opioides, 20 durante el primer periodo (3,3 casos/año) y 27 en el segundo (9 casos/año). En el primer periodo correspondieron al 0,48% de un total de 4.141 intoxicaciones con sustancias tóxicas o medicamentos atendidas, mientras que en el segundo periodo aumentaron al 1,38% de un total de 1.961 ($p < 0,001$).

En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes. Entre ambos periodos, la población fue heterogénea en edad e indicación del tratamiento. La edad media fue significativamente inferior en el segundo periodo (81,1 [6,2] versus 74,0 [16,3] años; $p = 0,044$). En ambos periodos existía un predominio de pacientes de sexo femenino, sin diferencias

Tabla 1. Características de los pacientes con intoxicación por fármacos opioides

	Años 2009-2014 n = 20	Años 2018-2020 n = 27	P
Edad en años (DE)	81,1 (6,2)	74,0 (16,3)	0,044
Sexo femenino, n (%)	13,0 (65,0)	21,0 (77,8)	0,510
Procedencia, n (%)			0,830
Domicilio	15 (75)	19 (70,4)	
Hospital	3 (15)	2 (7,4)	
CAP/CUAP	0	2 (7,4)	
Otros/desconocido	2 (10)	4 (14,8)	
Antecedentes patológicos, n (%)			
Hipertensión arterial	18 (90)	18 (66,7)	0,090
Insuficiencia renal crónica	4 (20)	10 (37,0)	0,330
Diabetes mellitus	6 (30)	5 (18,5)	0,490
Deterioro cognitivo	1 (5)	2 (7,4)	0,610
Motivo tratamiento (%)			0,002
Dolor traumatológico agudo	4 (20)	18 (66,7)	
Dolor crónico no oncológico	13 (65)	4 (14,8)	
Dolor crónico oncológico	3 (15)	4 (14,8)	
Otros/desconocido	0	1 (3,7)	
Fármaco, n (%)			0,470
Fentanilo parches	10 (50)	16 (59,3)	
Tramadol	3 (15)	3 (11,1)	
Morfina	0	3 (11,1)	
Combinación	4 (20)	3 (11,1)	
Otros	3 (15)	2 (7,4)	
Médico prescriptor, n (%)			0,070
Médico de familia	14 (70)	8 (29,6)	
Traumatólogo	1 (5)	6 (22,2)	
Oncólogo	2 (10)	4 (14,8)	
Clínica del dolor	2 (10)	3 (11,1)	
Unidad de paliativos	0	2 (7,4)	
Otros	1 (5)	4 (14,8)	

CAP: centro de atención primaria; CUAP: centro de urgencias de atención primaria; DE: desviación estándar.

en ambos periodos, principalmente procedían de domicilio y tampoco se encontraron diferencias en los antecedentes patológicos de los pacientes. El motivo de la prescripción fue predominantemente dolor crónico no oncológico en el primero y dolor traumatológico en el segundo periodo ($p = 0,002$), siendo el fentanilo en parches el fármaco más frecuentemente implicado en ambos periodos (50,0% y 59,3%). El médico de familia fue el prescriptor más frecuente; sin embargo, en el segundo periodo las prescripciones realizadas por éstos disminuyeron sensiblemente (70% versus 29,6%), aumentando las prescripciones realizadas por traumatólogos (5,0% versus 22,2%), si bien no se alcanzó la significación estadística.

Las características del episodio de intoxicación se muestran en la tabla 2. No se encontraron diferencias en la sintomatología que presentaba el paciente, salvo en la incidencia de síndrome confusional, que fue inferior en el segundo periodo (35% versus 7,4%; $p = 0,026$). Con respecto a las complicaciones, se produjeron 9 casos de broncoaspiración (33,3%), todos ellos en el segundo periodo ($p = 0,006$). Se objetivó una tendencia a un mayor uso de naloxona como tratamiento (25% versus 51,9%; $p = 0,064$). Se produjo un *exitus* en el primer periodo y tres en el segundo.

Entre los pacientes fallecidos, el fármaco implicado fue el fentanilo en parches en dos de ellos, la oxycodona en uno y la codeína en otro. Las indicaciones de tratamiento eran dolor crónico no oncológico en tres pacientes y dolor oncológico en el cuarto. En todos ellos el tratamiento con opioides se consideró contributivo al fallecimiento, siendo probablemente determinante en dos de ellos, en el paciente en cuidados paliativos para el control del dolor con oxycodona, y en un paciente en el que se aumentó la dosis de fentanilo para control de dolor no oncológico.

Discusión

Estos resultados muestran que las intoxicaciones debidas a fármacos opioides de prescripción médica han aumentado en los últimos años. En el segundo periodo se incluyeron solo los tres últimos años, en el que se observaba un creciente número de intoxicaciones que creaba la necesidad de obtener estrategias de prevención de intoxicaciones con respecto a periodos previos. Asimismo, se aprecian algunos cambios en las características de los pacientes implicados, como la disminución de la edad y que están afectados de patologías traumatológicas agudas. En consecuencia, el perfil del prescriptor también ha variado, observándose un predominio de prescripciones por parte de traumatólogos en el segundo periodo de

tiempo analizado. Si bien, de forma global, la complejidad y complicaciones no han experimentado grandes cambios entre los dos periodos analizados, sí se ha triplicado el número de fallecimientos. No obstante, los fallecimientos se produjeron en pacientes en tratamiento de dolor crónico, sin que exista una relación entre el aumento de intoxicaciones por opioides en pacientes traumatológicos, que son los que han experimentado un mayor aumento de prescripciones implicadas.

La edad de los pacientes que consultan por intoxicaciones por fármacos opioides disminuyó en el segundo periodo de estudio, desde los 81 a los 74 años. Este dato, aunque muestra una disminución en la edad media, confirma los datos reportados previamente por nuestro grupo, en el que las intoxicaciones por fármacos opioides fueron mayores en pacientes de más de 65 años⁶, si bien con predominio en edades comprendidas entre los 76 y 85 años⁷. El predominio de pacientes mayores de 65 años fue confirmado en un estudio multicéntrico posterior⁸. El descenso de edad observado en este trabajo podría deberse al aumento de prescripción por dolores agudos no oncológicos, sobre todo de tipo traumatológico, que suele ocurrir en pacientes más jóvenes. Este incremento de tratamiento con opioides en pacientes con dolor agudo concuerda con los resultados de un estudio chileno en el que hasta un 7% de los pacientes dados de alta desde urgencias recibían tratamiento con estos fármacos, sobre todo por dolor agudo no oncológico⁹.

La ausencia de broncoaspiración en el primer periodo debe tomarse con cautela. El carácter retrospectivo del estudio no permite asegurar que algunas de las complicaciones catalogadas de infección respiratoria en dicho periodo no fueran realmente broncoaspiraciones, ya que se han recogido los diagnósticos que figuraban en los informes de alta de los pacientes. La disminución de conciencia predispone a la broncoaspiración, por lo que la diferencia entre este diagnóstico y la infección respiratoria en estos casos es, al menos, discutible.

A pesar de que la complejidad global de los episodios que motivaron visitas a urgencias no ha experimentado grandes cambios, sí existe una tendencia al aumento en la mortalidad. Aunque pocos en términos absolutos, representan una alerta que debe hacernos aumentar la vigilancia sobre estos pacientes. Si bien en este trabajo todos los fallecimientos se produjeron en pacientes con dolores crónicos, consideramos que son necesarias estrategias de seguimiento estrecho y prevención de uso inadecuado, no sólo al iniciar la pauta, sino su optimización según la situación clínica y los cambios fisiopatológicos en el metabolismo y eliminación del fármaco, así

Tabla 2. Características del episodio de intoxicación

	Años 2009-2014 n = 20	Años 2018-2020 n = 27	p
Clínica, n (%)			
Disminución de conciencia	9 (45)	16 (59,3)	0,380
Insuficiencia respiratoria	4 (20)	7 (25,9)	0,740
Síndrome confusional	7 (35)	2 (7,4)	0,026
Náuseas y/o vómitos	2 (10)	1 (3,7)	0,570
Estreñimiento	2 (10)	0	0,180
Malestar general	2 (10)	3 (11,1)	1,000
Complicaciones, n (%)			
Infección respiratoria	6 (30)	7 (25,9)	1,000
Broncoaspiración	0	9 (33,3)	0,006
Traumatismo craneoencefálico	4 (20)	2 (7,4)	0,380
Infección urinaria	3 (15)	0	0,070
Otros traumatismos	1 (5)	0	0,430
Tratamiento, n (%)			
Naloxona	5 (25)	14 (51,9)	0,064
Oxigenoterapia convencional	5 (25)	13 (48,1)	0,110
Ventilación no invasiva	3 (15)	1 (3,7)	0,710
Destino, n (%)			0,450
Alta	11 (55,5)	15 (55,6)	
Ingreso	7 (35)	7 (25,9)	
Unidad de cuidados intensivos	1 (5)	0	
Otros	0	2 (7,4)	
Fallecimiento, n (%)	1 (5)	3 (11,1)	0,050

como al efectuar rotaciones de estos principios activos. En este sentido, en el estudio chileno antes mencionado, se alertó de que la prescripción era deficiente en la mayoría de los casos, lo cual puede comportar errores en la toma del fármaco por parte del paciente⁸. Por estos motivos, en EE. UU. se han recomendado estrategias precisas sobre indicaciones, dosis y tiempo de tratamiento con opiáceos con el objetivo de limitar los efectos adversos y muertes relacionadas con su uso¹⁰⁻¹², medidas que también son reclamadas en nuestro país¹³.

Como limitaciones de este estudio figura el carácter retrospectivo del mismo y el tamaño de muestra reducido de número de casos reportados. No obstante, el aumento de casos observado entre los dos periodos resalta la importancia de este problema que, aunque no alcanza la gravedad de lo acontecido en otros países, sí nos advierte de que no se debe dejar de estar alerta.

Bibliografía

1. Blendon RJ, Benson JM. The public and the opioid-abuse epidemic. *N Eng J Med*. 2018;378(5):407-11. DOI: 10.1056/NEJMp1714529
2. Gomes T, Tadrous M, Mamdani M, Paterson JM, Juurlink DN. The burden of opioid-related mortality in the United States. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180217. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0217
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2019 [Internet] [consultado 22/02/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
4. Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A. Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. *Rev Clin Esp*. 2017;217(6):315-9. DOI: 10.1016/j.rce.2017.03.007
5. Puiguirguer J, Nogué S, Echarte JL, Ferrer A, Dueñas A, García L, et al. Mortalidad hospitalaria por intoxicación aguda en España (EXITOX 2012). *Emergencias*. 2013;25:467-71.
6. Supervía Caparrós A, Pallàs Villaronga O, Clemente Rodríguez C, Aranda Cárdenas MD, Pi-Figueras Vallas M, Cirera Lorenzo I. Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2017;29(5):335-8.
7. Béjar Calzada CM, Pi-Figueras Valls M, Clemente Rodríguez C, Pallàs Villaronga O, Arnau Barrés I, Calpe Perarnau X, et al. Características de las intoxicaciones agudas en pacientes ancianos según la edad. *Rev Toxicol*. 2020;37(2):44-7.
8. Supervía A, Salgado E, Córdoba F, García Gibert I, Martínez Sánchez L, Moreno A, et al. Características de las intoxicaciones agudas atendidas en Cataluña. Diferencias según grupos de edad: Estudio Intox-28. *Emergencias*. 2021;33(2):115-20.
9. Martínez M, Herrada L, Muñoz A, Chávez C, Jirón M. Prescripción de opioides al alta de un servicio de urgencia. *Rev Med Chil*. 2017;145(12):1565-8.
10. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of opioid overdose. *N Eng J Med*. 2019;380(23):2246-55. DOI: 10.1056/NEJMra1807054
11. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Opioids, Hatten BW, Cantrill SV, Dubin JS, Ketcham EM, Runde DP, Wall SP, et al. Clinical policy: critical issues related to opioid in adult patients presenting to the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2020;76(3):e13-39. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.06.049
12. Langabeer JR, Stotts AL, Bobrow BJ, Wang HE, Chambers KA, Yatsco AJ, et al. Prevalence and charges of opioid-related visits to U.S. emergency departments. *Drug Alcohol Depend*. 2021;1;221:108568. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108568
13. Roncero C, Grau-López L. Buenos usos y riesgos de los fármacos opiáceos. *Rev Clin Esp*. 2017;217(6):327-8. DOI: 10.1016/j.rce.2017.06.001

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Descripción de las intoxicaciones debidas al uso de fármacos opiáceos en la última década.

Analizar el perfil de las intoxicaciones que han originado visitas a urgencias puede ser una alerta sobre la necesidad de estrategias de seguimiento y prevención de un uso inadecuado de opiáceos.



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Comparative study of visits to Hospital Emergency Department for opioid overdose in two periods

Estudio comparativo de las visitas a urgencias por intoxicaciones por opiáceos en dos periodos

August Supervía^{1,2}, Raquel Fortea¹, Carmen Petrus^{1,2}, Patricia Gallardo^{1,2}, Carlos Clemente^{2,3}, Mónica Marín-Casino^{2,4}.

¹Emergency Department, Hospital del Mar, Barcelona. Spain. ²Toxicology Functional Unit, Parc de Salut Mar, Barcelona. Spain. ³Department of Geriatrics, Parc de Salut Mar, Barcelona. Spain. ⁴Department of Hospital Pharmacy, Parc de Salut Mar, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Mónica Marín Casino
Hospital del Mar. Servicio de Farmacia
Paseo Marítimo, 25-29
08025 Barcelona. Spain.

Email:
Mmarinc@hospitaldelmar.cat

Received 23 March 2021;
Accepted 14 May 2021.
Early Access date (07/04/2021).
DOI: 10.7399/fh.11698

How to cite this paper

Supervía A, Fortea R, Petrus C, Gallardo P, Clemente C, Marín-Casino M. Comparative study of visits to Hospital Emergency Department for opioid overdose in two periods. *Farm Hosp.* 2021;45(5):258-61.

Abstract

Objective: The last few years have seen an increase in the use of opioid analgesics and in the incidence of opioid overdoses. The objective of this study was to evaluate the number of overdose-related visits to a university hospital emergency department at two different periods of time to analyze potential differences in terms of patient characteristics, prescription profile, and treatment.

Method: This is a retrospective observational study of opioid overdose-related visits in two periods of time: 2009-2014 and 2018-2020.

Results: The study included 47 cases of opioid overdoses: 20 during the first period (3.3 cases/year) and 27 during the second (9 cases/year). A comparison between the two period showed a decrease in the patients' age (81.1 vs 74.0; $p = 0.044$) and an increase in the number of acute trauma-derived pain treatments at the expense of chronic pain treatments ($p = 0.002$). No differences were observed in the opioids involved. As regards symptoms, there was a decrease in the incidence of confusional syndromes ($p = 0.026$) and an increase in deaths.

Conclusions: Emergency room visits for opioid overdoses have increased in recent years, as has the mortality associated to them. A change has also been observed in the profile of affected patients, with a higher number of cases where pain is derived from acute trauma.

Resumen

Objetivo: El uso de fármacos opiáceos ha aumentado en las últimas décadas, así como las intoxicaciones relacionadas con su uso. El objetivo de este estudio es evaluar el número de visitas a urgencias en un hospital universitario por intoxicaciones por opiáceos entre dos periodos y analizar las posibles diferencias de las características de los pacientes, perfil de prescripción y el tratamiento de dicha intoxicación.

Método: Estudio observacional, retrospectivo de las visitas debidas a intoxicaciones por fármacos opiáceos en dos periodos: 2009-2014 y 2018-2020.

Resultados: Se incluyeron 47 casos de intoxicaciones, 20 en el primer periodo (3,3 casos/año) y 27 en el segundo (9 casos/año). Se observó una disminución en la edad de los pacientes (81,1 versus 74,0; $p = 0,044$) y un incremento de tratamientos debidos a dolor traumático agudo a expensas de menos tratamientos de dolor crónico ($p = 0,002$). No hubo diferencias en el opiáceo implicado. Con respecto a la clínica, se observó una disminución en los síndromes confusionales ($p = 0,026$) y un incremento de fallecimientos.

Conclusiones: Las visitas a urgencias por intoxicaciones a fármacos opiáceos han aumentado en los últimos años, así como la mortalidad asociada. El perfil de los pacientes implicados ha variado, incrementándose el tratamiento de dolor traumático agudo.

KEYWORDS

Analgesics opioids; Drug overdose; Fentanyl; Morphine; Tramadol; Emergency room; Pain; Epidemiology.

PALABRAS CLAVE

Analgésicos opiáceos; Intoxicaciones; Fentanilo; Morfina; Tramadol; Servicio urgencias; Dolor; Epidemiología.



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

Given their effectiveness in the treatment of pain, opioids have become a widely used analgesic that was prescribed to over 11 million patients in the US in 2016¹. Yet, one in five deaths in Americans aged 24 to 34 years has been attributed to opioid overdoses², which has become a true epidemic. Although use of opioids in Spain has also become more widespread in the last decade³, the data available on inappropriate use and its consequences remains scarce⁴.

The last few years have seen an increase in the number of emergency room visits prompted by opioid intoxication events. The purpose of this study was therefore to carry out a comparative analysis of intoxication-related emergency room visits by patients on active opioid treatment in two different periods of time. Another goal was to analyze possible outcome differences related to patients' characteristics, prescription profiles, and the treatment indicated for the intoxication. The study was carried out in a third-level university hospital.

Methods

This was a retrospective observational study of all the opioid overdose-related visits to the emergency room of a third-level hospital. All adult patients diagnosed with an intoxication following active ambulatory treatment with opioids between 2018 and 2020 (t1) were included in the study. The data obtained was compared with that of a historical series extending from 2009 to 2014 (t2). Improper and/or recreational opioid users were excluded from the study.

The hospital's toxicology unit has a database with information on all medication-induced intoxications that must be treated at the emergency room. Cases were identified by means of a review of diagnoses given at discharge from the hospital's emergency room containing the terms *intoxica-*

tion, overdose, ingestion, and opioid. The idea was to identify those cases where the reason for presentation at the emergency room was an intoxication caused by a prescribed opioid analgesic. Data was extracted from the patients' electronic medical records (EMRs). The information collected included demographic data (age, sex), medical history, prescribing department, opioid involved, indication for the prescription, symptoms of the intoxication, complications, administered treatment and where the patient was transferred on discharge. The contribution of intoxication to the patients' death was classified based on clinical criteria and the EXITOX mortality register into unquestionable, very likely or likely⁵.

The statistical study was performed with the SPSS v25.0 for Windows software package. Values were expressed as means (standard deviation) or percentages. Student's t test was used for comparisons of means, while the chi-squared test with Fisher's Exact Test correction was used for comparisons of proportions, if required. Statistical significance was assumed if $p < 0.05$.

The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee.

Results

Forty-seven emergency room visits prompted by opioid overdoses were included in the study. Twenty of them occurred during t1 (3.3 cases/year) and 27 during t2 (9 cases/year). The percentage of opioid overdoses with respect to all toxic substance/medicine-induced intoxications treated during t1 was 0.48% (of a total of 4,141) and rose to 1.38% (of a total of 1,961) in t2 ($p < 0.001$).

Table 1 shows the patients' characteristics. The population in the two periods was rather heterogeneous as regards age and indication for treatment. Mean age was significantly lower in t2 [81.1 (6.2) vs 74.0 (16.3) years; $p = 0.044$]. The majority of patients in the two periods were women, most of whom had been transferred to the emergency room from their homes. No significant differences were found with respect to disease history. The

Table 1. Characteristics of patient suffering from opioid-induced intoxication

	2009-2014 n = 20	2018-2020 n = 27	P
Age (years) (SD)	81.1 (6.2)	74.0 (16.3)	0.044
Female sex, n (%)	13.0 (65.0)	21.0 (77.8)	0.510
Transferring from, n (%)			0.830
Home	15 (75)	19 (70.4)	
Hospital	3 (15)	2 (7.4)	
Primary care/Emergency unit	0	2 (7.4)	
Others/unknown	2 (10)	4 (14.8)	
Disease history, n (%)			
Hypertension	18 (90)	18 (66.7)	0.090
Chronic renal failure	4 (20)	10 (37.0)	0.330
Diabetes mellitus	6 (30)	5 (18.5)	0.490
Cognitive impairment	1 (5)	2 (7.4)	0.610
Reason for treatment (%)			0.002
Acute trauma-related pain	4 (20)	18 (66.7)	
Non-oncologic chronic pain	13 (65)	4 (14.8)	
Oncologic chronic pain	3 (15)	4 (14.8)	
Others/unknown	0	1 (3.7)	
Drugs, n (%)			0.470
Fentanyl patches	10 (50)	16 (59.3)	
Tramadol	3 (15)	3 (11.1)	
Morphine	0	3 (11.1)	
Combination treatment	4 (20)	3 (11.1)	
Others	3 (15)	2 (7.4)	
Prescribing physician, n (%)			0.070
Family doctor	14 (70)	8 (29.6)	
Trauma surgeon	1 (5)	6 (22.2)	
Oncologist	2 (10)	4 (14.8)	
Pain management specialist	2 (10)	3 (11.1)	
Palliative care doctor	0	2 (7.4)	
Others	1 (5)	4 (14.8)	

SD: standard deviation.

reason for prescribing opioids was predominantly related to the presence of non-oncological chronic pain in t1 and trauma-related pain in t2 ($p = 0.002$), with fentanyl patches being the most commonly used medication in both periods (50.0% and 59.3%). Although family doctors were the most common prescribers, prescriptions by these healthcare providers shrank considerably in t2 (70.0% vs 29.6%) as compared with those made by trauma surgeons (5.0% vs 22.2%); this difference was however not statistically significant.

The characteristics of the intoxication episodes are shown in table 2. No differences were found regarding the patients' symptoms, except with respect to the incidence of confusional syndrome, which was lower in t2 (35.0% vs 7.4%; $p = 0.026$). As far as complications are concerned, there were 9 cases of bronchoaspiration (33.3%), all of them in t2 ($p = 0.006$). A trend was observed toward a more assiduous use of naloxone in t2 (25.0% vs 51.9%; $p = 0.064$). One death occurred in t1 and three in t2.

Fentanyl patches were the medication involved in two of the patients who died; oxycodone was involved in one case and codeine in another. Indications for treatment were non-oncologic chronic pain in three patients and oncologic pain in the other. Treatment with opioid analgesics was considered to contribute to death in all cases, and to be likely to be the decisive contributing factor in two cases (a patient receiving palliative treatment with oxycodone for pain control, and a patient where the fentanyl dose was upped to control non-oncologic pain).

Discussion

The results of this study show that opioid analgesic-induced intoxications have become more common in the last few years. The number of intoxications recorded in t2, which only included the last three years, was higher than in t1, which underscores the need to develop intoxication prevention strategies. Moreover, a few changes were observed in the characteristics of the affected patients between the two periods, such that in t2 patients were younger and most had acute trauma-related conditions. This also led to a change in the prescriber's profile, with trauma surgeons being the main prescribers during t2. Although the complexity of the intoxications and their resulting complications did not in general experience too many changes between the two periods, it must be noted that the number of deaths increased threefold. However, the deaths occurred in patients treated for chronic pain, without there being any connection between those deaths and the higher number of opioid-induced intoxications among patients with

trauma-related conditions, who were the ones where the greatest increase in prescriptions was observed.

The age of patients visiting the emergency room in connection with opioid overdoses decreased in t2 from 81 to 74 years. Despite this increase in mean patient age, this finding confirms the data previously reported by our group indicating that opioid-induced intoxications occur mostly in patients over 65 years of age⁶, although the most commonly affected age group is that of patients between 76 and 85 years⁷. The predominance of patients older than 65 years was confirmed by a subsequent multicenter study⁸. The mean age reduction observed in this study could be due to the increased prescription of opioids for treating non-oncologic acute (particularly trauma-related) pain, which tends to occur in younger patients. This increase in the number of patients with acute pain treated with opioid analgesics is in line with the findings of a Chilean study, which reported that up to 7% of patients discharged from the emergency room were prescribed treatment with these drugs, particularly for non-oncologic acute pain⁹.

The absence of bronchoaspiration during t1 must be taken cautiously. Due to the retrospective nature of this study, it cannot be ruled out that some of the complications classified as respiratory infections during t1 were not in fact bronchoaspirations. The diagnoses considered were those reflected in the patients' discharge reports. Decreased levels of consciousness tend to predispose subjects to bronchoaspiration, which means that the difference between a diagnosis of bronchoaspiration and one of respiratory infection is, at best, debatable.

Although the overall complexity of the episodes leading to emergency room visits did not change too much between t1 and t2, there was a trend toward an increase in the number of deaths which, though small in absolute terms, should lead to an increased awareness of the importance of keeping these patients under close surveillance. Even if all the deaths analyzed in this study occurred in patients with chronic pain, strict strategies should be developed to monitor and prevent inappropriate use of opioid analgesics at the beginning of treatment and to optimize their administration as a function of the patients' clinical situation, any physiopathological changes in their metabolism, and the drug's clearance rate. Optimization of the changes of active ingredients is also essential. The above mentioned Chilean study found that prescriptions were in many cases lacking in information, which could induce patients to make mistakes while taking the medication⁹. For these reasons, the health authorities of the United States have issued a series of precise recommendations related to the indications and dosing

Table 2. Characteristics of the intoxication episode

	2009-2014 n = 20	2018-2020 n = 27	p
Symptoms, n (%)			
Decreased consciousness	9 (45)	16 (59.3)	0.380
Respiratory failure	4 (20)	7 (25.9)	0.740
Confusional syndrome	7 (35)	2 (7.4)	0.026
Nausea and/or vomiting	2 (10)	1 (3.7)	0.570
Constipation	2 (10)	0	0.180
General discomfort	2 (10)	3 (11.1)	1.000
Complications, n (%)			
Respiratory infection	6 (30)	7 (25.9)	1.000
Bronchoaspiration	0	9 (33.3)	0.006
Cranioencephalic trauma	4 (20)	2 (7.4)	0.380
Urinary infection	3 (15)	0	0.070
Other trauma	1 (5)	0	0.430
Treatment, n (%)			
Naloxone	5 (25)	14 (51.9)	0.064
Conventional oxygen therapy	5 (25)	13 (48.1)	0.110
Noninvasive ventilation	3 (15)	1 (3.7)	0.710
Transferred to: n (%)			0.450
Discharge	11 (55.5)	15 (55.6)	
Admission	7 (35)	7 (25.9)	
Intensive care unit	1 (5)	0	
Other	0	2 (7.4)	
Deaths n (%)	1 (5)	3 (11.1)	0.050

of, and time of treatment with, opioid analgesics in order to limit potential adverse events and deaths related with their use¹⁰⁻¹². Such recommendations should also be introduced in Spain¹³.

The limitations of this study include its retrospective nature as well as its small sample size. Nonetheless, the increase in the number of cases observed between the two periods, albeit not as alarming as that observed in other countries, does point to the importance of closely monitoring this problem.

Funding

No funding.

Bibliography

1. Blendon RJ, Benson JM. The public and the opioid-abuse epidemic. *N Eng J Med*. 2018;378(5):407-11. DOI: 10.1056/NEJMp1714529
2. Gomes T, Tadrous M, Mamdani M, Paterson JM, Juurlink DN. The burden of opioid-related mortality in the United States. *JAMA Netw Open*. 2018;1(2):e180217. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2018.0217
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos opioides en España durante el periodo 2010-2019 [Internet] [accessed 02/22/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/observatorio-de-uso-de-medicamentos/utilizacion-de-medicamentos-opioides-en-espana-durante-el-periodo-2010-2018/>
4. Coloma-Carmona A, Carballo JL, Rodríguez-Marín J, Pérez-Carbonell A. Uso y dependencia de fármacos opioides en población española con dolor crónico: prevalencia y diferencias de género. *Rev Clin Esp*. 2017;217(6):315-9. DOI: 10.1016/j.rce.2017.03.007
5. Puiguirguer J, Nogué S, Echarte JL, Ferrer A, Dueñas A, García L, *et al*. Mortalidad hospitalaria por intoxicación aguda en España (EXITOX 2012). *Emergencias*. 2013;25:467-71.
6. Supervía Caparrós A, Pallàs Villaronga O, Clemente Rodríguez C, Aranda Cárdenas MD, Pi-Figueras Vallas M, Cirera Lorenzo I. Características diferenciales de las intoxicaciones en los pacientes ancianos atendidos en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2017;29(5):335-8.
7. Béjar Calzada CM, Pi-Figueras Valls M, Clemente Rodríguez C, Pallàs Villaronga O, Arnau Barrés I, Calpe Perarnau X, *et al*. Características de las intoxicaciones agudas en pacientes ancianos según la edad. *Rev Toxicol*. 2020;37(2):44-7.
8. Supervía A, Salgado E, Córdoba F, García Gibert L, Martínez Sánchez L, Moreno A, *et al*. Características de las intoxicaciones agudas atendidas en Cataluña. Diferencias según grupos de edad: Estudio Intox-28. *Emergencias*. 2021;33(2):115-20.
9. Martínez M, Herrada L, Muñoz A, Chávez C, Jirón M. Prescripción de opioides al alta de un servicio de urgencia. *Rev Med Chil*. 2017;145(12):1565-8.
10. Babu KM, Brent J, Juurlink DN. Prevention of opioid overdose. *N Eng J Med*. 2019;380(23):2246-55. DOI: 10.1056/NEJMra1807054
11. American College of Emergency Physicians Clinical Policies Subcommittee (Writing Committee) on Opioids, Hatten BW, Cantrill SV, Dubin JS, Ketcham EM, Runde DP, Wall SP, *et al*. Clinical policy: critical issues related to opioid in adult patients presenting to the Emergency Department. *Ann Emerg Med*. 2020;76(3):e13-39. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2020.06.049
12. Langabeer JR, Stotts AL, Bobrow BJ, Wang HE, Chambers KA, Yatsco AJ, *et al*. Prevalence and charges of opioid-related visits to U.S. emergency departments. *Drug Alcohol Depend*. 2021;1;221:108568. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2021.108568
13. Roncero C, Grau-López L. Buenos usos y riesgos de los fármacos opiáceos. *Rev Clin Esp*. 2017;217(6):327-8. DOI: 10.1016/j.rce.2017.06.001

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This study describes the characteristics of the opioid-derived intoxications observed in the last decade.

Analyzing the profile of intoxications resulting in visits to the emergency room could help design strategies to follow-up and prevent inappropriate use of opioid analgesics.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Cooperación farmacéutica en el establecimiento de un laboratorio de producción de medicamentos en un campamento de refugiados

Pharmaceutical humanitarian assistance in the establishment of a drug compounding laboratory in a refugee camp

María Elena del Cacho-del Cacho^{1,2}, Mohamed Lamin-Abdi³, Muly Masoud-Mohamed³, Victoria Luanco-Berdiel^{1,2}, Montse Cofan-Pujol², Salama Azman-Hosein³, Genis Castells-Lao⁴, Carlos Codina-Jané^{2,5}; en representación del Equipo de trabajo del Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la (Anexo I).

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínic, Barcelona. España. ²Medicus Mundi Mediterrània (MMMed), Barcelona. España. ³Laboratorio Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la. República Árabe Saharaui Democrática (RASD). ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa (Barcelona). España. ⁵Fons d'Ajuda Humanitària i pel Desenvolupament del Hospital Clínic (FAHID), Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Carlos Codina Jané
Medicus Mundi Mediterrània
C/Pau Alsina, 112. 1º Edificio Podium
08024 Barcelona. España.

Correo electrónico:
ccodinajane@gmail.com

Recibido el 11 de abril de 2021;
aceptado el 18 de abril de 2021.
Early Access date (06/02/2021).
DOI: 10.7399/fh.11706

Cómo citar este trabajo

Del Cacho-del Cacho ME, Lamin-Abdi M, Masoud-Mohamed M, Luanco-Berdiel V, Cofan-Pujol M, Azman-Hosein S, et al.; en representación del Equipo de trabajo del Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la. Cooperación farmacéutica en el establecimiento de un laboratorio de producción de medicamentos en un campamento de refugiados. Farm Hosp. 2021;45(5):262-7.

Resumen

En 1992, Medicus Mundi Mediterrània y la República Árabe Saharaui Democrática iniciaron un proyecto de cooperación para el establecimiento de un pequeño laboratorio de producción de medicamentos en los campamentos de refugiados del pueblo saharauí, situado en pleno desierto del Sahara, concretamente en Rabuni, Tindouf (Argelia). Los objetivos del proyecto fueron establecer una estructura e instalaciones que permitieran la elaboración de medicamentos, crear un centro de formación de personal local y facilitar cierta capacidad de producción en situaciones de crisis o emergencia ante la falta de medicamentos.

Mediante el asesoramiento externo y la ayuda de múltiples organizaciones, instituciones y entidades privadas, se construyó un pequeño laboratorio de características similares al que teníamos en los hospitales españoles, con áreas diferenciadas de trabajo. El laboratorio dispone de un equipo humano estable de 10-12 técnicos superiores de farmacia dirigidos por un farmacéutico.

Abstract

In 1992 Medicus Mundi Mediterrània and the Sahrawi Arab Democratic Republic spearheaded a cooperation project to set up a small drug compounding laboratory in the Sahrawi refugee camps located in the desert town of Rabouni (Algeria's Tindouf province). The goal of the project was to build a drug compounding facility, create a training center for local staff, and ensure local production of medicines in cases of inadequate supply.

With the help of external experts and of multiple public and private organizations and institutions, a small compounding laboratory was established with separate work areas, similar to the lines of the laboratories found in Spanish hospitals. The laboratory now has a stable team of 10-12 pharmacy technicians led by a pharmacist. In the last 25 years, 40 Sahrawis have been trained through internships in hospital pharmacy departments abroad, visits to drug compounding labs in other

PALABRAS CLAVE

Cooperación farmacéutica; Refugiados; Países de baja renta; Cooperación internacional; Elaboración de medicamentos.

KEYWORDS

Pharmaceutical humanitarian assistance; Refugees; Low-income countries; International cooperation; Drug compounding.



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

A lo largo de estos 25 años se han formado y capacitado 40 saharauis, a través de estancias externas en servicios de farmacia, visitas a laboratorios de producción de otros países, tutorización de farmacéuticos y cursos de formación continuada. Se han incluido varias líneas de producción de medicamentos como: cápsulas, soluciones orales, cremas y pomadas, soluciones tópicas, colirios, soluciones de irrigación y lavado estériles. Se han elaborado más de 50 formulaciones distintas, todas ellas de diferente grado de complejidad. Una de las limitaciones más relevantes, por la situación y entorno, fue y sigue siendo la adquisición y envío de materia prima, material de acondicionamiento y/o equipos, necesarios en cualquier proceso de elaboración. Después de estos 25 años de trabajo continuado se evidencia la realidad de este proyecto, fruto del esfuerzo e implicación del pueblo saharauí. La experiencia adquirida en estos años plantea la extrema necesidad de coordinar las actividades de elaboración con los equipos médicos y/o prescriptores de la zona, así como disponer de estándares de calidad e instalaciones con equipos básicos homologados y de baja complejidad, que faciliten la replicación del modelo en distintos ámbitos y/o zonas de actuación.

Introducción

En el año 1992, a petición del Ministerio de Salud Pública de la República Árabe Saharaui Democrática (RASD), una delegación de farmacéuticos de *Medicus Mundi Mediterrània* (MMMed) visitó los campamentos de refugiados del pueblo saharauí. Campamentos cuya existencia se remonta al año 1975, ubicados en las cercanías de Tindouf (Argelia), con una población estimada de 150.000 personas, distribuidas en cinco poblados (wilayas) alejadas entre sí 30 km, que viven en una situación de provisionalidad, precariedad y en condiciones de dependencia absoluta de la ayuda externa (Figura 1).

Los campamentos disponen de una estructura sanitaria que se asemeja a la organización jerárquica y funcional de nuestro sistema sanitario español. De este modo, del Ministerio de Salud Pública dependen direcciones centrales tales como: Dirección de prevención, Asistencia médica, Medicamentos y equipamientos, Personal, Logística o Veterinaria¹.

Las infraestructuras hospitalarias se componen de un hospital nacional, un hospital mixto y un hospital regional en cada una de las wilayas.

A nivel local cuentan con 26 dispensarios ubicados en cada uno de los barrios (daira) en los que se divide la wilaya.

De la Dirección de Medicamentos depende la Farmacia central, centro al que le llega toda la medicación enviada desde el exterior y que después se distribuye por las wilayas. Disponen de una lista de medicamentos esenciales consensuada y basada en la lista de la Organización Mundial de la Salud. A pesar de ello, la escasez de recursos hace que no se puedan cubrir todas las necesidades de la población.

Figura 1. Campamento de refugiados saharauis de la República Árabe Saharaui (RASD) situado en Argelia. Wilaya de Auserd.



countries, tutoring, and ongoing training programs. Products that can be compounded in the laboratory include capsules, oral solutions, creams and ointments, topical solutions, eye drops, and sterile irrigation and lavage solutions. Over fifty different formulations of varying degrees of complexity have been prepared. One of the most significant challenges, given the political situation and the geographical environment, has been the procurement and transportation of the active ingredients and the packaging materials/equipment required for the compounding process. After 25 years of continuous work, this project is now a reality thanks to the effort and direct involvement of the Sahrawi people. The experience gained in the last few years has shown the importance of coordinating drug preparation with local prescribing physicians, as well as having quality standards and facilities with homologated low complexity basic equipment that allows, in other areas that is required, the replication of this model.

El laboratorio de producción, objeto de este artículo, está enmarcado dentro de la Dirección de la Farmacia Central, y los productos fabricados entran en el circuito del medicamento establecido en los campamentos.

Otro elemento básico y fundamental que cabe resaltar en los campamentos es el plan educativo que pilota sobre el Ministerio de Educación y que ofrece enseñanza básica a todos los niños saharauis. Después de la enseñanza básica obligatoria se ofrece a los jóvenes la oportunidad de estudiar grados superiores y/o carreras universitarias en los países que prestan apoyo a la RASD. Es por ello que disponen de un número limitado de licenciados médicos, farmacéuticos y diplomados en enfermería. Cabe mencionar que en el año 1995 se inauguró la escuela de enfermería, en la que se gradúan con título oficialmente reconocido personal de enfermería y comadronas que se incorporan a los diferentes centros sanitarios, y como en cualquier sistema de salud son profesionales indispensables y de gran valor.

Regularmente, y debido a la falta de especialistas médicos u otros profesionales sanitarios, viajan, desde distintos países, comisiones sanitarias multidisciplinares (médicos, cirujanos, farmacéuticos, enfermeras, técnicos de mantenimiento de equipos, etc.), con el fin de solventar las necesidades que no pueden cubrir con el personal local.

A raíz de la primera visita en el año 1992 de MMed a los campamentos de la RASD y al observar un pequeño dispensario, donde de forma anecdótica se fabricaba un antiséptico, surgió la idea de potenciar la iniciativa mediante el establecimiento de un pequeño laboratorio de producción de medicamentos para dar respuesta a algunas de las necesidades locales. Un laboratorio que se adaptara a la situación y entorno, en términos de practicidad y dentro de la filosofía de MMed, de apoyar al Ministerio de Salud en el fortalecimiento de la estructura sanitaria y potenciar el desarrollo profesional de los jóvenes que volvían a un campamento de refugiados, sin demasiadas posibilidades de encontrar trabajo, acorde con los estudios realizados.

Con el visto bueno de las autoridades saharauis y expuesta la idea a diversas instituciones, organismos y agencias de cooperación, tanto de ámbito local como estatal, se optó por la presentación del proyecto a las diferentes convocatorias públicas de cooperación. Gracias al apoyo y la obtención de financiación de entidades y organizaciones, el proyecto ha tenido una continuidad hasta el día de hoy, considerándolo como un proyecto de desarrollo, en un campamento de refugiados, en el que las intervenciones que se llevan a cabo se basan casi exclusivamente en ayuda humanitaria.

El proyecto tiene cuatro objetivos principales.

- Construir una estructura e instalaciones con los equipos necesarios, apta para la elaboración de medicamentos.
- Establecer un centro de formación de personal local en la elaboración de medicamentos y en el sistema de gestión de un laboratorio de producción.
- Promover la capacidad de producción, en situaciones de crisis o emergencia, ante la necesidad o falta de algunos medicamentos.
- Afianzar las bases para el establecimiento de un futuro Laboratorio de Producción de Medicamentos de ámbito nacional, cuando cambie su situación de refugiados y puedan volver a su país de origen, el Sahara Occidental.

Métodos

El Laboratorio de Producción de Medicamentos está situado en el recinto hospitalario de Rabuni, centro administrativo de los campamentos de refugiados del pueblo saharauí, a unos 25 km de la ciudad argelina de Tindouf.

Uno de los primeros cometidos fue el diseño y planificación de la parte estructural del laboratorio en diferentes secciones o áreas que permitieran dar respuesta a la mayoría de las necesidades.

Una vez terminada la construcción se procedió a la compra de los equipos necesarios para el funcionamiento básico en las distintas líneas de producción.

Paralelamente, se procedió a la búsqueda de proveedores acreditados de materia prima, así como de material de acondicionamiento, aptos para cada una de las preparaciones que estaba previsto fabricar^{2,3}.

Uno de los principales obstáculos a resolver, debido a las condiciones extremas del desierto con agua subterránea no potable y de gran dureza por la cantidad de sales que contiene, fue la obtención de agua de calidad farmacéutica. Después de probar diferentes métodos, técnicas y equipos, se optó por incorporar un equipo descalcificador, seguido de un sistema de filtrado de partículas y finalmente un equipo Millipore® tipo Elix3.

De forma progresiva, y conjuntamente con el farmacéutico saharauí director del Laboratorio de Producción, se inició un programa docente, teórico/práctico de formación, tanto en gestión como en elaboración de las preparaciones y tareas propias del mantenimiento de la estructura y equipos. Este programa ayudó a formar un equipo estable de unas 10 personas que constituyeron el primer grupo de profesionales del laboratorio, la mayoría con estudios relacionados con la farmacia, química, microbiología, y/o afines.

Para el registro, almacenamiento y accesibilidad de la información y gestión documental del laboratorio, recientemente se habilitó una plataforma digital de almacenamiento de archivos, para albergar los distintos contenidos de información.

En cuanto al asesoramiento, se contó con la colaboración del Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM) del Departamento de Farmacia Galénica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, de la Farmacia Carreras de Barcelona, del Laboratorio Grifols y del Servicio de Farmacia del Hospital Clínic de Barcelona, como grupo de expertos referentes reconocidos en la materia, y ayudas puntuales de personas especializadas en alguna de las materias, además de las fuentes bibliográficas más habituales del área^{4,8}.

Resultados

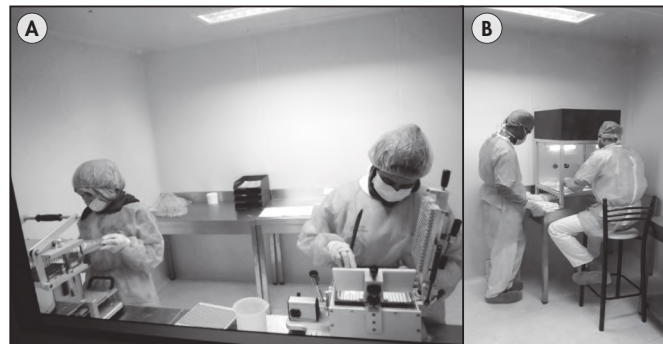
Estructura y equipos

Desde el año 1996, en que se inauguró el laboratorio de producción de medicamentos y hasta la fecha (Figura 2), se dispone de una oficina con equipos informáticos, una sala de reuniones con equipo de proyección, zona de vestuario y baño, tres pequeños almacenes, zona de producción y esterilización de agua con un equipo Millipore® Elix3 y dos autoclaves, una zona de producción polivalente con básculas, balanzas, estufa poupinel,

Figura 2. Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.Ia de la República Árabe Saharaui. Campamento de refugiados saharauis. Complejo sanitario de Rabuni.



Figura 3. Sala blanca. A. Zona 1 de elaboración de cápsulas. B. Zona 2 de elaboración de colirios.



baño maría, batidora y agitadores, y un anexo con una pequeña zona de análisis y control de calidad con: un espectrofotómetro, pH-metro y aparato de punto de fusión. En 2015 se instalaron dos salas blancas, una de ellas con una cabina de flujo laminar horizontal y otra con dos capsuladoras.

Equipo humano

La plantilla estable la constituyen unas 10-12 personas de media. En estos años se han formado unos 40 saharauis en la producción de medicamentos, control de calidad, mantenimiento básico de equipos y gestión. Tres de ellos permanecen desde el inicio. El programa de formación ha consistido en: cinco estancias en el laboratorio de farmacotecnia y una en el Departamento de Electromedicina del Hospital Clínic; dos estancias en el SDM de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona; cinco visitas a otros laboratorios de farmacotecnia de otros hospitales y oficinas de farmacia especialistas en la elaboración de medicamentos, formación continuada por el propio personal del laboratorio y dos veces al año por el personal externo voluntario que acude a los campamentos.

El principal valor añadido del personal del laboratorio es la existencia de la figura del formador de formadores, transmitiendo su conocimiento en conceptos, normas y procedimientos de trabajo, a los técnicos que se han ido incorporando.

Líneas de producción

Las diferentes zonas/áreas del laboratorio y la disponibilidad de equipos han permitido poner en funcionamiento varias líneas de producción:

- Cápsulas (Figura 3).
- Soluciones tópicas antisépticas.
- Soluciones orales y jarabes (Figura 4).
- Cremas, pomadas y geles.
- Colirios y gotas óticas (Figura 3).
- Soluciones de irrigación y lavado estériles.

Figura 4. Sala de producción. Zona de preparación de soluciones orales.



Medicamentos

Se han elaborado los siguientes medicamentos y formas farmacéuticas:

Cápsulas: amoxicilina 500 mg, metronidazol 250 mg, cotrimoxazol 400/80 mg, eritromicina 500 mg, doxiciclina 100 mg, rifampicina 300 mg, ácido fólico 1 mg, omeprazol 20 mg, paracetamol 500 mg, ibuprofeno 400 mg, loperamida 2 mg, metoclopramida 10 mg, prednisona 5 y 10 mg, ivermectina 3 y 6 mg, metformina 850 mg.

Soluciones orales: amoxicilina suspensión 125 mg/5 ml, carbocisteína jarabe 5%, hidróxido de magnesio (leche Mg), ibuprofeno suspensión 120 mg/5 ml, jarabe simple, nistatina suspensión 100.000 UI, sulfato ferroso jarabe 8 mg/ml, dextrometorfano jarabe 15 mg/ml.

Gotas óticas y colirios: alcohol boricado 5%, ciprofloxacino gotas óticas 3 mg/ml, gentamicina/dexametasona gotas óticas 3 mg/ml, timolol 5 mg/ml colirio, latanoprost 50 µg/ml colirio, gentamicina 3 mg/ml colirio.

Cremas, Pomadas y geles: alcanfor crema, diclofenaco sódico crema 1%, excipiente emoliente (base), gentamicina crema 0,1%, hidrocortisona crema 1%, miconazol emulsión 2%, neomicina/bacitracina crema 5 mg/500 UI, nitrato de plata solución 2%, pasta Lassar pomada, gel de ecografía, sulfadiazina argéntica crema 1%, sulfametoxazol crema 1%, vaselina salicilica pomada 5 a 20 %, permetrina solución 5%.

Soluciones antisépticas: agua oxigenada 3%, eosina 2% solución acuosa, permanganato potásico 1/10.000, povidona yodada solución acuosa 10%, povidona yodada jabonosa 7,5%.

Otros: agua bidestilada estéril, polvos antipruriginosos, suero oral hiposódico polvo, suero estéril irrigación de cloruro sódico 0,9% bolsa 3 litros, suero estéril irrigación de glicina 1,5% bolsa 3 litros.

A título orientativo (Tabla 1), se refleja lo más representativo de la producción de los tres últimos años (2018-2020).

En la actualidad, el vademécum se ha reducido elaborando menor variedad de productos, pero aumentando las cantidades de aquellos que por consenso se creen necesarios, ya sea por no estar en su lista nacional, o porque las cantidades importadas no son suficientes, o por ser muy específicos para algunas de las patologías o intervenciones de la población. Por otra parte, debido a las políticas de disponibilidad de medicamentos

Tabla 1. Producción de medicamentos en el Laboratorio de Producción de Medicamentos de la RASD en los tres últimos años (2018-2020)

Medicamento	Unidades/presentación
Paracetamol 500 mg	369.600 cápsulas
Ibuprofeno 400 mg	349.800 cápsulas
Ivermectina 6 mg	1.800 cápsulas
Ivermectina 3 mg	1.800 cápsulas
Diclofenaco sódico 1% crema	25.292 tubos de 30 ml
Pomada antihemorroidal	172 tubos de 60 ml
Gel ecografías	414 frascos de 30 ml
Permetrina 5% solución	186 frascos de 125 ml
Solución hidroalcohólica al 70%	530 frascos de 250 ml
Povidona yodada solución acuosa 10%	1.457 frascos de 250 ml
Carbocisteína 5% solución oral	10.800 frascos de 125 ml
Timolol 0,5% colirio	3.136 frascos de 5 ml
Latanoprost 50 µg/ml colirio	118 frascos de 3 ml
Tetraciclina 1% oftálmica	198 tubos de 15 ml
Ciprofloxacino 3 mg/ml gotas óticas	1.320 frascos de 5 ml
Alcohol boricado 5% gotas óticas	422 frascos de 5 ml
Agua bidestilada	6.085 litros
Cloruro sódico 0,9% suero irrigación estéril	1.749 bolsas de 3 litros
Glicina 1,5% suero irrigación estéril	795 bolsas de 3 litros

en los campamentos y por la falta de condiciones estructurales necesarias para la elaboración de ciertos medicamentos penicilínicos, se decidió no fabricarlos.

Control de calidad

La materia prima procede de empresas específicas y acreditadas, por lo que en cada envío de materias primas, excipientes y materiales se dispone del certificado de análisis de origen^{2,3}.

Están establecidos protocolos para el control y calibración de los equipos de precisión como: balanzas, pH-metro, bomba volumétrica, espectrofotómetro, estado de los filtros de los sistemas de filtración de las salas blancas, y control de temperatura. Asimismo, se ejecutan análisis físicoquímicos y microbiológicos del agua, control del buen funcionamiento del equipo de producción de agua Millipore®, control de esterilización de autoclaves mediante esporas y cintas colorimétricas.

El control de proceso en la elaboración incluye: el control de pesada, doble comprobación de tareas con más riesgo como la identificación de principios activos y/o diluciones, control visual de la existencia de partículas y control microbiológico de los colirios.

Se realiza control de calidad microbiológico de ambiente y superficies mediante *kits* para aerobios, enterobacterias, hongos y levaduras, y coliformes.

Respecto a la gestión de residuos, el recinto hospitalario donde está ubicado el laboratorio dispone de puntos de recogida de desechos para su posterior retirada y tratamiento, siguiendo la normativa vigente argelina.

En el último año han comenzado a realizarse "análisis modal de fallos" y "matriz de riesgos" para formar y sensibilizar al equipo en la metodología de análisis y prevención de los errores evitables⁵.

Gestión documental

En 2020 se implantó una plataforma digital de almacenamiento con toda la información clasificada relativa al laboratorio y su funcionamiento, como:

- Gestión de los almacenes. Entradas-salidas y existencias de materia prima, material de acondicionamiento, material fungible y equipos de protección individual.
- Medicamentos elaborados en cada una de las distintas líneas de producción.
- Fichas técnicas de fabricación de todas las preparaciones.
- Documentos con los procedimientos normalizados de trabajo.
- Documentación utilizada en la formación y vídeos tutoriales de distintas etapas en el proceso de elaboración.
- Archivo bibliográfico con documentación de consulta para la elaboración y buenas prácticas de preparación de medicamentos, catálogos de equipos, etc.

Discusión

A lo largo de estos 25 años se ha construido y equipado una infraestructura que permite la elaboración de distintas formas farmacéuticas de medicamentos, en un entorno muy complicado como es un campamento de refugiados, así como por las condiciones ambientales extremas. Es necesario invertir y dedicar tiempo, y recursos, al mantenimiento, reparación y sustitución de equipos, con una frecuencia mayor si la comparamos con los países de nuestro entorno.

El laboratorio depende absolutamente de subvenciones externas provenientes de financiadores públicos y donaciones, por lo que cada año hay que buscar recursos que permitan seguir con su funcionamiento. Al no poder asegurar una estabilidad en la obtención de los mismos, la producción de medicamentos puede verse afectada.

En ningún caso la producción generada por el laboratorio ha pretendido cubrir todas las necesidades de medicamentos de la población, sino que su intención, como se manifestaba al inicio del manuscrito, ha sido disponer de una estructura capaz de elaborar medicamentos, un centro de formación para capacitar a personas locales en el proceso de elaboración, y poder iniciar la producción en momentos determinados de falta de medicamentos, siempre y cuando haya existencias de materia prima.

La disponibilidad de materia prima es un factor limitante, ya que, debido a la falta de recursos internos y disponibilidad en el mercado argentino, procede del exterior, y en su gran mayoría de España.

Si bien es cierto que al inicio se optó por la elaboración de una gran variedad de medicamentos, después de unos años de funcionamiento se ha visto que es más beneficioso limitar el número de productos a efectos de que las autoridades sanitarias conozcan cuáles puede producir el laboratorio y con qué cantidades para realizar los cálculos de las necesidades generales de la población.

En estos últimos años se ha abierto una línea de colaboración con equipos médicos de distintas especialidades como dermatología, oftalmología y urología, ofreciendo la posibilidad de elaborar los tratamientos precisos para los pacientes. También en esta línea, y a través de la colaboración con oftalmología, se ha iniciado la elaboración de colirios, principalmente para tratamiento del glaucoma y otras afecciones oculares. Lo mismo sucede con los equipos médicos de urología, elaborando sueros de irrigación vesical estériles en bolsas de 3 litros de glicina y cloruro sódico, evitando así la compra y envío desde el exterior.

Estas colaboraciones con los equipos médicos son las que más benefician a los pacientes, ya que con los medicamentos producidos localmente permiten una más precisa conciliación entre la oferta y la demanda. Es fundamental potenciar este canal de comunicación entre los prescriptores y el laboratorio de producción de medicamentos para conseguir optimizar los escasos recursos en beneficio de la salud de los pacientes.

Existe otro tipo de colaboración con el Departamento de Veterinaria de los campamentos, elaborando fórmulas específicas para el tratamiento de afecciones propias del ganado.

La situación de precariedad de la población que vive en los campamentos de refugiados hace que exista mucha rotación en las personas del equipo de profesionales del laboratorio. Aunque reciban un pequeño incentivo por su trabajo, la mayoría debe buscar algún complemento económico para el sustento de sus familias. Es por este motivo que, a lo largo de estos años, hayan formado parte del equipo del laboratorio aproximadamente 40 personas.

La formación, como en todos los entornos y lugares de trabajo, es variable. De forma regular está impartida por el equipo de voluntarios y/o cooperantes externos en los dos viajes que se realizan cada año, así como la que puedan recibir a través de las estancias externas en distintos centros. La situación de la pandemia por la COVID-19 ha obligado, como en otros lugares, a abrir líneas de formación *on-line*. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) ha firmado un convenio para ofrecer y facilitar a los técnicos del laboratorio el acceso a los cursos de formación para técnicos de farmacia. También se han habilitado sistemas para reuniones telemáticas cuando las líneas y conexiones lo permiten.

La disponibilidad de una plataforma digital permite continuar esta formación ofreciendo nuevos programas de forma remota, así como vídeos tutoriales de nuevas preparaciones o procedimientos. Esto facilita el acceso en función de la disponibilidad de cada persona. Además, la plataforma permite establecer un canal de comunicación *on-line* con el equipo de voluntarios y/o cooperantes externos y disponer de información a tiempo real de la situación y estado del laboratorio.

La plataforma constituye una herramienta muy eficaz para impulsar el programa de garantía de calidad en cada una de las etapas en el proceso de elaboración. Esta mejora podría sustentarse a través de una funcionalidad que permitiera realizar un recordatorio de la programación sistemática de las comprobaciones, calibraciones y seguimiento de los procesos, a través de los registros.

Una de las limitaciones de este y otros proyectos de cooperación es la elevada dependencia de la ayuda externa. Si fuera el caso de un proyecto que no estuviera en un campamento de refugiados (en que no se permite la venta de medicamentos), uno de los próximos retos a valorar sería cómo conseguir la autofinanciación. A través de una venta simulada podrían generar progresivamente un sistema de entradas que les permitiera iniciar un proceso de compra, y así de forma gradual llegar a autogestionarse para dejar de ser tan dependientes de la ayuda como son ahora.

Después de todos estos años de experiencia en el campo de la cooperación, se nos plantean varias reflexiones.

La primera se centraría exclusivamente en el área específica de elaboración de medicamentos, estamos hablando de pequeñas producciones,

de laboratorios de farmacotecnia similares a los que se disponen en los servicios de farmacia de hospital de nuestro entorno.

A efectos de poder disponer de instalaciones y equipos que cumplieran y garantizaran las buenas prácticas de elaboración de medicamentos y ahorro de tiempo en el diseño de instalaciones, buscar equipos, elaborar procedimientos normalizados de trabajo y disponer de una estructura: Sería interesante disponer de módulos móviles "tipo *container*" construidos en un país desarrollado, que estuvieran estandarizados, homologados, adaptados y equipados con todos los equipos y requerimientos básicos, listos para enviar a un determinado país de baja renta e iniciar su funcionamiento y producción con personal local formado. Lo que se denomina "un llave en mano", con posibilidad de poner en marcha de forma inmediata las distintas líneas de producción.

La segunda reflexión va dirigida a nuestro colectivo. Dentro de la SEFH son varios los ejemplos de compañeros que a título individual y/o a través de organizaciones no gubernamentales (ONG), como es el caso de Fundación el Alto⁹ o incluso la propia SEFH, colaboran o dan soporte a distintos proyectos de cooperación en las distintas áreas de conocimiento del servicio de farmacia hospitalario. Sería interesante aunar esfuerzos y aprovechar todas las sinergias que tenemos al alcance, creando un grupo de personas afines a estos temas que tuvieran la oportunidad de debatir, compartir y, cómo no, aprovechar las distintas experiencias existentes y/o trabajar en futuros proyectos de cooperación. Áreas de conocimiento tenemos muchas y siempre podemos aflorar este sentimiento que sin duda existe en nuestro colectivo de implicarnos en la ayuda humanitaria y/o en proyectos de cooperación. Sirva de ejemplo la iniciativa de la Sociedad Española de Cardiología, que recientemente ha creado el proyecto SECoopera. Se trata de una iniciativa para favorecer la cooperación internacional específicamente en el ámbito de la cardiología¹⁰, con la que podríamos establecer lazos de cooperación.

Gracias al esfuerzo e implicación del pueblo saharauí y la sinergia de MMMed es posible disponer de un laboratorio de elaboración de medicamentos en un campamento de refugiados. Un logro importante de la RASD por los resultados y duración del proyecto.

La existencia del laboratorio permite contar con un centro bien equipado y con personal técnico formado donde es posible elaborar medicamentos de baja complejidad, además de ofrecer puestos de trabajo que ayuden al desarrollo profesional y humano de las personas que viven en situación de refugiados.

Las personas que han pasado por el laboratorio han adquirido unos conocimientos y una capacitación que les permite afrontar con cierta resolución los retos que se les presentan.

Sirva este ejemplo de inspiración para nuevos proyectos que puedan apoyar a países en desarrollo y por lo tanto a mejorar la situación sanitaria de su población más necesitada.

Financiación

Agradecimiento a todas las Instituciones, organismos y entidades que han contribuido a mejorar las condiciones del proyecto:

Medicus Mundi Mediterrània, Fons Català de Cooperació, Agencia Catalana de Cooperació, Agencia Española de Cooperación Internacional, Numerosos Ayuntamientos de Cataluña, Ayuntamiento de Elche, Fundació Probitas, Asociación de Trabajadores y Técnicos sin Fronteras (ATTsF), Rivas Sahel, Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, Farmacia Carreras de Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona.

Agradecimientos

Agradecimientos a todas las personas que lo han hecho posible:

Hafed Didi, Jatri Said, Munaya Mohamed, Mohamed Ali, Mohamed Salem, Tikber Mohamed, Magali Mustafa, Magali Ahmed baba, Aziz Ali, Mohamed Salem, Chej Embarek, Ahmed Chej, Ehleila Babeh, Enguia Elbelal, Lamana Hamudi, Jueila Elmehdi, Brahim Ahmed, Salama Azman Ehmeida, Bachir Mohamed Salem, Bachir Saleh, Manna Busaula, Heya Elhusain, Majidi Bah, Mudi Mohamed, Sukaina Salma, Luarusi Dua, Rafael Hidalgo, Ángel Torres, Constança Alberti, Eulalia Pintó, Santi Grau, Luis Mendarte, Kiko Puigventós, Francesc Osorio, Carmen López, Laura Canadell, Patricia Domínguez, Ana Gómez, Alex Llovera, Jaime Serna, Iván Zainos, Mónica Vera, Ricardo Rodríguez, Viola Tomé, Consuelo Hernández,

Ramón Ramón, José Antonio Ruiz, Victoria Luanco, Genis Castells, Montserrat Cofán, Núria Fernández, Pilar Iranzo, Sebastian Podlonik, Xavier Bosch, Toni Castells, María Teresa Alay, Carlos Codina, Elena del Cacho, Flaviano de Pablo, Marga García, Pau Mora, Vasco Coelho, José María Suñé, Miquel Carreras, M.ª José Montejo, Isabel Mayoral, Pilar Pérez, David Gonzalo.

Conflictos de interés

No hay conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este artículo describe la evolución de un proyecto de cooperación farmacéutica que se fundamenta en el desarrollo y fortalecimiento de la estructura sanitaria existente en un campamento de refugiados. Sus

objetivos pivotan sobre la disponibilidad de una estructura, equipos y material necesarios para la elaboración de medicamentos con el objetivo de mejorar la accesibilidad de la población a los medicamentos, a la vez que se crea un centro de formación y ocupación, impartido y gestionado por el propio personal local.

Anexo I

Equipo de trabajo del Laboratorio de Producción de Medicamentos Embarek Fakal.la

Mohamed Lamin Abdi, Fatimetu Ahmed, Salama Azman, Mahfuda Mohamed, Brahim Ahmed, Mulay Masoud, Mohamed Salem, Jaditey Brahim, Tislem Sidali, Brahim Saleh, Hassena Salec, Hamdi Matala, Núria Fernández, Montserrat Cofan, Victoria Luanco, Genis Castells, M.ª Elena del Cacho y Carlos Codina.

Bibliografía

1. Ministerio de Salud Pública de la República Árabe Saharaui Democrática (RASD) [Internet] [Consultado 19/02/2021]. Disponible en: <https://msprasd.org/modules.php?name=Ministerio>
2. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales AM. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. *Farm Hosp.* 2020;44(1):32-3. DOI: 10.7399/fh.11347
3. Agencia Española del Medicamento. Registro unificado de empresas de sustancias activas [Internet] [consultado 22/01/2021] Disponible en: <https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>
4. 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*, n.º 65 (16 de marzo de 2001).
5. Casaus Lara ML, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [consultado 24/01/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
6. Libro Farmacotecnia 2020 Compendio Boletín Digital. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet]. [consultado 22/03/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/boletin-antiguo>
7. Formulario Nacional. Agencia Española del Medicamento. Madrid; 2020. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formulario-nacional-tercera-edicion.pdf>
8. Llopis Clavijo MJ, Bauxauli Comes V. La formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 1ª 2ª parte. Valencia; 1985.
9. Fundación el Alto [Internet] [consultado 24/03/2021]. Disponible en: <https://www.fundacionelalto.es/>
10. Sociedad Española de Cardiología. SECoopera [Internet] [consultado 22/03/2021]. Disponible en: <https://secardiologia.es/institucional/reuniones-institucionales/secoopera>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Pharmaceutical humanitarian assistance in the establishment of a drug compounding laboratory in a refugee camp

Cooperación farmacéutica en el establecimiento de un laboratorio de producción de medicamentos en un campamento de refugiados

María Elena del Cacho-del Cacho^{1,2}, Mohamed Lamin-Abdi³, Muly Masoud-Mohamed³, Victoria Luanco-Berdiel^{1,2}, Montse Cofan-Pujol², Salama Azman-Hosein³, Genis Castells-Lao⁴, Carlos Codina-Jané^{2,5}; on behalf of the members of staff of the Embarek Fakal.Ia compounding laboratory (Appendix I).

¹Department of Pharmacy, Hospital Clínic, Barcelona. Spain. ²Medicus Mundi Mediterrània (MMMed), Barcelona. Spain. ³Embarek Fakal.Ia Compounding Laboratory, Sahrawi Arab Democratic Republic. ⁴Department of Pharmacy, Hospital Mutua de Terrassa, Terrassa (Barcelona). Spain. ⁵Humanitarian and Development Aid Fund (FAHID), Hospital Clínic, Barcelona. Spain.

Author of correspondence

Carlos Codina Jané
Medicus Mundi Mediterrània
C/Pau Alsina, 112. 1º Edificio Podium
08024 Barcelona. Spain.

Email:
ccodinajane@gmail.com

Received 11 April 2021;
Accepted 18 April 2021.
Early Access date (06/02/2021).
DOI: 10.7399/fh.11706

How to cite this paper

Del Cacho-del Cacho ME, Lamin-Abdi M, Masoud-Mohamed M, Luanco-Berdiel V, Cofan-Pujol M, Azman-Hosein S, et al.; on behalf of the members of staff of the Embarek Fakal.Ia compounding laboratory. Pharmaceutical humanitarian assistance in the establishment of a drug compounding laboratory in a refugee camp. Farm Hosp. 2021;45(5):262-7.

Abstract

In 1992 Medicus Mundi Mediterrània and the Sahrawi Arab Democratic Republic spearheaded a cooperation project to set up a small drug compounding laboratory in the Sahrawi refugee camps located in the desert town of Rabouni (Algeria's Tindouf province). The goal of the project was to build a drug compounding facility, create a training center for local staff, and ensure local production of medicines in cases of inadequate supply.

With the help of external experts and of multiple public and private organizations and institutions, a small compounding laboratory was established with separate work areas, similar to the lines of the laboratories found in Spanish hospitals. The laboratory now has a stable team of 10-12 pharmacy technicians led by a pharmacist. In the last 25 years, 40 Sahrawis have been trained through internships in hospital pharmacy departments abroad, visits to drug compounding labs in other

Resumen

En 1992, Medicus Mundi Mediterrània y la República Árabe Saharaui Democrática iniciaron un proyecto de cooperación para el establecimiento de un pequeño laboratorio de producción de medicamentos en los campamentos de refugiados del pueblo saharauí, situado en pleno desierto del Sahara, concretamente en Rabuni, Tindouf (Argelia). Los objetivos del proyecto fueron establecer una estructura e instalaciones que permitieran la elaboración de medicamentos, crear un centro de formación de personal local y facilitar cierta capacidad de producción en situaciones de crisis o emergencia ante la falta de medicamentos.

Mediante el asesoramiento externo y la ayuda de múltiples organizaciones, instituciones y entidades privadas, se construyó un pequeño laboratorio de características similares al que teníamos en los hospitales españoles, con áreas diferenciadas de trabajo. El laboratorio dispone de un equipo humano estable de 10-12 técnicos superiores de farmacia dirigidos por un farmacéutico.

KEYWORDS

Pharmaceutical humanitarian assistance; Refugees;
Low-income countries; International cooperation;
Drug compounding.

PALABRAS CLAVE

Cooperación farmacéutica; Refugiados; Países de baja renta;
Cooperación internacional; Elaboración de medicamentos.



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.

countries, tutoring, and ongoing training programs. Products that can be compounded in the laboratory include capsules, oral solutions, creams and ointments, topical solutions, eye drops, and sterile irrigation and lavage solutions. Over fifty different formulations of varying degrees of complexity have been prepared. One of the most significant challenges, given the political situation and the geographical environment, has been the procurement and transportation of the active ingredients and the packaging materials/equipment required for the compounding process. After 25 years of continuous work, this project is now a reality thanks to the effort and direct involvement of the Sahrawi people. The experience gained in the last few years has shown the importance of coordinating drug preparation with local prescribing physicians, as well as having quality standards and facilities with homologated low complexity basic equipment that allows, in other areas that is required, the replication of this model.

Introduction

In 1992, at the request of the Ministry of Public Health of the Sahrawi Arab Democratic Republic (RASD), a delegation of pharmacists from *Medicus Mundi Mediterrània* (MMMEd) visited the Sahrawi refugee camps. These camps, which were created back in 1975, near the city of Tindouf (Algeria), host an estimated population of 150,000 people, distributed into five settlements (or wilayas) located around 18 miles from each other. Refugees live in a state of perpetual temporariness and insecurity and are totally dependent on external aid (Figure 1).

Organizationally, the camps' healthcare services follow a hierarchical structure akin to that of the Spanish health system. Accordingly, the Ministry of Public Health is organized into central directorates devoted to prevention, medical assistance, medicines and equipment, personnel, logistics and veterinary services¹. The system comprises a national hospital, a mixed-care hospital, and a regional hospital in each wilaya. At local level, there are 26 dispensaries located in the different districts (*dairas*) into which each wilaya is divided.

The Medicines Directorate is responsible for the Central Pharmacy, which receives all the medicines coming from abroad and then distributes them to the different wilayas. Although there is an official list of essential medicines, based on the one published by the WHO, the scarcity of pharmaceutical resources makes it impossible to meet the needs of all the refugees.

The compounding laboratory examined in this article is frame whitening the Central Pharmacy Directorate and the manufactured medicines are part of the medicines' circuit established for the camps.

Figure 1. Sahrawi refugee camp located in Algéria (*Auserd wilaya*).



A lo largo de estos 25 años se han formado y capacitado 40 saharauis, a través de estancias externas en servicios de farmacia, visitas a laboratorios de producción de otros países, tutorización de farmacéuticos y cursos de formación continuada. Se han incluido varias líneas de producción de medicamentos como: cápsulas, soluciones orales, cremas y pomadas, soluciones tópicas, colirios, soluciones de irrigación y lavado estériles. Se han elaborado más de 50 formulaciones distintas, todas ellas de diferente grado de complejidad. Una de las limitaciones más relevantes, por la situación y entorno, fue y sigue siendo la adquisición y envío de materia prima, material de acondicionamiento y/o equipos, necesarios en cualquier proceso de elaboración. Después de estos 25 años de trabajo continuado se evidencia la realidad de este proyecto, fruto del esfuerzo e implicación del pueblo saharauí. La experiencia adquirida en estos años plantea la extrema necesidad de coordinar las actividades de elaboración con los equipos médicos y/o prescriptores de la zona, así como disponer de estándares de calidad e instalaciones con equipos básicos homologados y de baja complejidad, que faciliten la replicación del modelo en distintos ámbitos y/o zonas de actuación.

Another basic public service available in the camps is the educational program run by the Ministry of Education, which offers basic education to all Sahrawi children. Once they complete their basic compulsory education, youths are offered the opportunity to pursue higher education and/or university degree in one of the countries that support the RASD.

In this respect, it should be mentioned that a local nursing school was inaugurated in 1995, which has since then trained nurses and midwives who, after obtaining their official degree, typically join one of the different healthcare facilities in the area to render their indispensable and highly appreciated services.

However, the local healthcare staff is not enough to cater for the needs of the population. As a result, health care multidisciplinary teams (physicians, surgeons, pharmacists, nurses, equipment maintenance staff, etc.) from other countries, travel regularly to the area to address the needs that cannot be met by the local staff.

When a MMMEd team visited the RASD refugee camps for the first time in 1992, they noticed that the local staff was preparing an antiseptic in a small dispensary. That gave them the idea of setting up a small laboratory where drugs could be compounded at a larger scale, thereby helping address some of the most urgent healthcare needs of the local population. The laboratory would have to be a highly functional facility, adapted to the situation of the camps and to the environment around it, and following MMMEd's philosophy, it would have to support the Ministry of Health in strengthening the local healthcare structure and promote the professional development of local healthcare providers who did not have many possibilities to find a job in their field of expertise.

Once the Sahrawi authorities gave their approval and the idea was presented to different aid institutions, organizations and agencies, both at a local and at the Spanish level, a decision was made to submit the project to different calls for funding by different public aid agencies. Thanks to the financing and support from different entities and organizations, the project saw the light and has continued to this day as a development project set in a refugee camp where interventions are based almost exclusively on humanitarian aid.

The project had four main goals:

- To construct a drug compounding facility endowed with the necessary equipment.
- To establish a training center aimed at instructing local personnel in the techniques used in drug compounding and in the management of a compounding laboratory.
- To promote the capacity to prepare drugs against the backdrop of critical or emergency situations, and of the dearth of some active ingredients.
- To lay the foundations for the future development of a national drug compounding laboratory when the current situation improves and Sahrawis are allowed to move back to Western Sahara.

Methods

The drug compounding laboratory is located in the hospital area at Rabouni, which is the administrative capital of the Sahrawi refugee camps, about 16 miles from the Algerian city of Tindouf.

One of the most important tasks was the design and planning of the structure of the laboratory, which would be divided into different sections and areas in order to ensure efficient operation. Once the construction work was completed, the equipment required for the proper functioning of the different production lines was acquired. At the same time, accredited active ingredient and packaging material vendors were identified that could provide the inputs required for the different preparations to be produced^{2,3}.

One of the main hurdles to be overcome was the sourcing of pharmaceutical-quality water in an area characterized by extreme weather conditions where ground water is unfit for drinking and of great hardness given its high salt content. After testing different methods, techniques and procedures, it was decided to install a decalcification unit, together with a particle filtering system and a Millipore Elix 3[®] water purification system.

A theoretical/practical training program was progressively introduced, led by the Sahrawi pharmacist in charge of the laboratory to provide the staff with instruction in the proper management of the laboratory, in the compounding of preparations, and in the maintenance of the facility and the equipment. The program was given to 10 staff members, most of them with a background in pharmacy, chemistry, microbiology, etc., which composed the first team to operate the laboratory.

A digital platform was recently introduced to record, store, access and manage the information and documents belonging to the laboratory.

The project benefited from the guidance of the *Servei de Desenvolupament del Medicament (SDM)* of the Department of Galenic Pharmacy of the University of Barcelona, the Dr. Carreras pharmacy in Barcelona, the Grifols laboratory, the Pharmacy Department of Barcelona's *Hospital Clínic*, and a series of specialists who provided their input when requested to do so. The most comprehensive literature on the subject was also reviewed^{4,8}.

Results

Structure and equipment

Ever since its inauguration in 1996 (Figure 2), the drug compounding laboratory has had an office with IT equipment, a meeting room with audio-visual equipment, a locker room with its own toilet, three small store-rooms, a water production and sterilization area with a Millipore Elix 3[®] unit and two autoclaves, a popin oven, a water bath, a blender and shakers, and a small area for analyses and quality control containing a spectrophotometer, a pH meter, and a boiling point apparatus. In 2015, two clean rooms were installed, one of them with a horizontal laminar air flow cabinet and another one with two encapsulation devices.

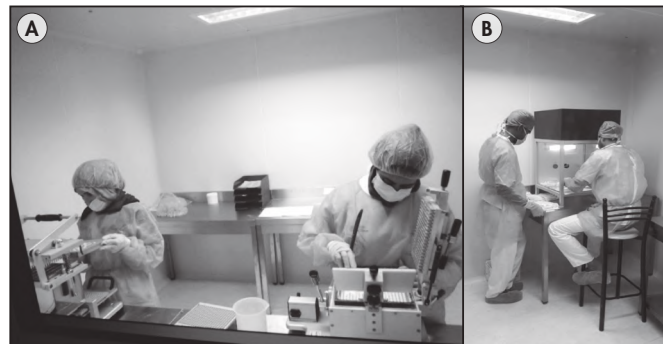
Human resources

The laboratory's permanent staff comprises a mean of 10-12 people. In the last few years, about 40 Sahrawis have been trained in drug compounding, quality control, basic equipment maintenance, and management. Three of the staff members have been there from the start. The training

Figure 2. Embarek Fakal,la compounding laboratory. Sahrawi refugee camp. Rabouni Healthcare Complex.



Figure 3. Clean room. A. Zone 1 (capsule production). B. Zone 2 (eye drop compounding).



program has consisted in five internships at the Pharmaceutical Technology Laboratory of the Hospital Clinic, one internship at the Electromedicine Department of the same hospital, two internships at the SDM of the School of Pharmacy of the University of Barcelona, and five study visits to the pharmaceutical technology laboratories of other hospitals and to community pharmacies specializing in drug compounding, as well as ongoing training by fellow laboratory staff, and instructional sessions (twice a year) by external voluntary workers.

The main added value of the laboratory staff is that every staff member acts as a trainer of new personnel, instructing them on concepts, norms, and work procedures.

Production

The division of the laboratory into different work areas and the availability of new equipment have allowed the implementation of several compounding lines:

- Capsules (Figure 3).
- Topical antiseptic solutions.
- Oral solutions and syrups (Figure 4).
- Creams, ointments, and gels.
- Eye drops (Figure 3).
- Sterile irrigation and lavage solutions.

Medicines

The following medicines and pharmaceutical formulations have been prepared:

Capsules: amoxicillin 500 mg, metronidazole 250 mg; cotrimoxazole 400/80 mg; erythromycin 500 mg; doxycycline 100 mg; rifampicin 300 mg; folic acid 1 mg; omeprazole 20 mg; paracetamol 500 mg;

Figure 4. Compounding room. Oral solution compounding area.



ibuprofen 400 mg; loperamide 2 mg; metoclopramide 10 mg; prednisone 5 & 10 mg; ivermectin 3 & 6 mg; metformin 850 mg.

Oral solutions: amoxicillin suspension 125 mg/5 mL; carbocysteine syrup 5%; milk of magnesia; ibuprofen suspension 120 mg/5 mL; simple syrup; nystatin suspension 100,000 IU; ferrous sulphate syrup 8 mg/mL; dextromethorphan syrup 15 mg/mL.

Ear drops: boricated alcohol 5%; ciprofloxacin eye drops 3 mg/mL; gentamycin/dexamethasone eye drops 3 mg/mL. Eye drops: timolol eye drops 5 mg/mL; latanoprost eye drops 50 µg/mL; gentamycin eye drops 3 mg/mL.

Creams, ointments, and gels: camphor cream; diclofenac sodium cream 1%; emollient cream base; gentamycin cream 0.1%; hydrocortisone cream 1%; miconazole emulsion 2%; neomycin/bacitracin cream 5 mg/500 IUs; silver nitrate solution 2%; Lassar's cream; ultrasound gel; silver sulfadiazine cream 1%; sulfamethoxazole cream 1%; salicylic vaseline cream 5 a 20 %; permethrin solution 5%.

Antiseptic solutions: peroxide 3%; eosin 2% aqueous solution; potassium permanganate 1/10,000; povidone-iodine aqueous solution 10%; povidone-iodine soap solution 7.5%.

Other: sterile double distilled water; anti-itching powder; oral low-sodium rehydration powder; sodium chloride sterile irrigating solution 0.9% 3-liter bag; glycine sterile irrigating solution 1.5% 3-liter bag.

Table 1 contains manufacturing list of the most representative drugs compounded in the last three years (2018-2020).

At present, the range of medicines compounded has been cut down in order to free up capacity for the production of the drugs in highest demand because of not being included on the national medicines list, because imports of those drugs always fall short of demand, or because they are targeted at specific conditions. Moreover, compounding of certain penicillin-based drugs has been suspended either because of the pharmacological policies of the camps or because of the lack of the infrastructures required to produce them.

Quality control

The raw materials used in the laboratory come from specific accredited manufacturers and each consignment of active ingredients, excipients or

other ancillary materials must come with the required certificate of analysis^{2,3}. In addition, protocols have been established for the control and calibration of precision equipment such as scales, pH-meters, volumetric pumps, spectrophotometers, filtration systems, and thermometers. Moreover, the water used in the laboratory is subjected to regular physical-chemical and microbiological analyses. Proper functioning of the Millipore® water purification system is checked periodically and proper sterilization of autoclaves is monitored using spores and colorimetric test strips.

Control of the compounding process includes weight control, double checking of the riskier tasks such as identification of active ingredients and/or dilutions, visual control of the presence of particles, microbiological control of eye drops, etc.

Microbiological, environmental, and surface quality controls are carried out using kits for aerobic microorganisms, enterobacteria, fungi and yeasts, and coliform bacteria.

As regards the management of waste, the building that houses the laboratory is equipped with specific areas from which the waste is collected and subsequently processed, following Algerian law.

A series of failure mode and risk analyses have been conducted recently to sensitize the staff about the importance of preventing avoidable errors. A specific methodology has also been introduced to this effect⁵.

Documentary management

In 2020, a digital storage platform was implemented containing information on the laboratory and its operation, which includes:

- Store-room management. Entries and exits, and stocks of raw materials, packaging materials, consumables, and personal protective equipment.
- Drugs compounded at each production line.
- Medicines manufacturing technical sheets.
- Documents of standard operating procedures.
- Training materials and video-tutorials of the different stages of the compounding process.
- Bibliographic archive with reference documents on compounding and compounding best practices, equipment catalogs, etc.

Discussion

Over the last 25 years an infrastructure has been built and equipped to allow compounding of a considerable range of pharmaceutical formulations despite the difficulties of operating in a refugee camp and the extreme climate conditions prevailing in the desert. Those conditions require more time and resources to be invested in the maintenance, repair, and replacement of equipment than in countries like Spain.

The laboratory is entirely dependent on external aid coming from public and private donors, so every year it is necessary to look for resources needed, since any disruption in the inflow of funds potentially affecting the stability of the drug compounding process.

Under no circumstances is the objective of the laboratory to cater for 100% of the medication needs of the population. As mentioned above, the purpose was –from the onset– to provide the camp with a facility capable of producing the most frequently used medicines, an educational center to train the local staff in the compounding process, and the possibility to mitigate drug shortages, provided that enough raw materials were available.

Indeed, availability of raw materials is an important limiting factor as, given the dearth of such ingredients within the camps and in the Algerian market, it is necessary to import them from abroad, mostly from Spain.

Although it is true that the starting point goal was to produce a wide range of drugs, after a few years of operation it became clear that it would be more beneficial to limit the number of drugs produced so that healthcare authorities were clear about what drugs, and in what quantities, could be produced by the laboratory so that they could make their estimations.

A collaboration network with physicians from different specialties such as dermatology, ophthalmology and urology has been established in the last few years with a view to more accurately tailoring treatments to the patients' needs. Specifically, collaboration with ophthalmologists has allowed preparation of eye drops, mainly for treating glaucoma and other eye diseases. Similarly, collaboration with urologists has resulted in the preparation of ste-

Table 1. Production of medicines at the SADR compounding facility in the last three years (2018-2020).

Drug	Units / dosage forms
Paracetamol 500 mg	369,600 capsules
Ibuprofen 400 mg	349,800 capsules
Ivermectin 6 mg	1,800 capsules
Ivermectin 3 mg	1,800 capsules
Diclofenac sodium 1% cream	25,292/30 mL tubes
Anti-hemorrhoid cream	172/60 mL tubes
Ultrasound gel	414/30 mL bottles
Permethrin 5% solution	186/125 mL bottles
Sanitizing solution 70% alcohol	530/250 mL bottles
Povidone-iodine aqueous solution 10%	1,457/250 mL bottles
Carbocysteine 5% oral solution	10,800/125 mL bottles
Timolol 0.5% eye drops	3,136/5 mL bottles
Latanoprost 50 µg/mL eye drops	118/3 mL bottles
Ophthalmic tetracycline 1%	198/15 mL tubes
Ciprofloxacin 3 mg/mL ear drops	1,320/5 mL bottles
Boricated alcohol 5% ear drops	422/5 mL bottles
Double distilled water	6,085 liters
Sodium chloride 0.9% sterile irrigating solution	1,749/3 liter bags
Glycine 1.5% sterile irrigating solution	795/3 liter bags

rile bladder irrigation solutions in 3-liter glycine and sodium chloride bags, which until recently had to be imported from abroad.

These collaborations are highly beneficial for patients as local production of medicines allows a more efficient balance between supply and demand. Collaboration between prescribing physicians and the compounding laboratory should be promoted so as to optimize the scarce resources available and improve health outcomes.

The laboratory also collaborates with the Veterinary Department of the camps, compounding formulations to address livestock-specific diseases.

The precarious situation of the people living in the camps typically results in a high turnover of laboratory staff. Although they do receive a low stipend for their work, most staff members are obliged to look for other income sources to be able to support their families. This means that over the years approximately 40 people have been part of the laboratory team.

As in other working environments, training is variable. Although it is usually provided onsite by external volunteers and/or aid workers in the course of the two annual trips, it may also be imparted offsite, during the different internships the staff benefits from in hospitals abroad. However, the COVID-19 pandemic has made it necessary to implement online training sessions. The Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) signed an agreement with the laboratory to provide courses for pharmacy technicians. Also, IT systems have been installed to permit online meetings when internet connections are stable enough.

Availability of a digital platform allows for training to continue remotely, offering the laboratory staff instructional programs and video-tutorials on new compounding methods or procedures. This facilitates access to training as the staff can fit the training sessions around their schedule. The platform also allows an online communication channel to be established with volunteers and/or aid workers who can access information about the situation of the laboratory in real time.

The platform could also become an efficient tool for applying a quality assurance program to each stage of the compounding procedure. This would require for a new function to be introduced, which would provide users with systematic reminders of the different checks, calibrations, and follow-ups that need to be performed of the different processes and procedures.

One of the limitations of this cooperation project is its strong reliance on external assistance. If the project had not been conducted in a refugee camp, securing adequate funding would have been a significant challenge. Simulated sales could constitute a source of income that could enable the laboratory to buy the medications and equipment needed and be less dependent on external aid.

After our long-standing experience in the field of humanitarian aid, several reflections come to mind:

The first one has to do specifically with the compounding of drugs. Laboratories such as the one discussed in this article are small-scale facilities akin to those in the pharmacy departments of Spanish hospitals.

We believe that in order to ensure continuing implementation of best compounding practices, save design time, and apply standard operating procedures, validated, fit-for-purpose and adapted mobile "container-type" compounding units could be introduced. These units, built in a foreign country, could be sent to low-income countries where they could be entrusted to well-trained staff who would count on all the necessary equipment to compound the drugs needed by the population. This has been called a "turnkey" solution as it allows immediate implementation of different production lines.

The second reflection is addressed to the profession of hospital pharmacists. Both SEFH as a scientific society and several SEFH members, either individually or through different NGOs such as *Fundación el Alto*⁹, have collaborated with or given their support to different cooperation projects across the different disciplines of hospital pharmacy. It would be advisable to join forces and leverage all possible synergies to bring together a group of like-minded professionals to debate, share ideas and, naturally, make the most of other people's experiences, and work on future cooperation projects. It is never too late to be true to the urge hospital pharmacists typically feel to become involved in humanitarian aid and/or cooperation projects relative to one of the multiple disciplines covered by our specialty. The Spanish Cardiology Society recently set a wonderful example with their SECoopera project, aimed at promoting international cooperation in the

field of cardiology¹⁰. We as hospital pharmacists could consider joining that initiative.

Thanks to the effort and engagement of the Sahrawi people and the assistance provided by MMMed, the Sahrawi refugee camp at Tindouf has a drug compounding laboratory. This is an important achievement for the RASD considering the duration of the project and the results obtained.

The laboratory makes available to the population a well-equipped facility, manned by well-trained staff, where low-complexity medications can be compounded. It also offers jobs that help further the professional and human development of the refugees living in the camps. The people that work at the laboratory have acquired the knowledge and skills needed to capably meet the challenges facing them.

We hope the case presented in this article serves as inspiration for new projects aimed at supporting developing countries improve the healthcare available to their most disadvantaged population groups.

Funding

We would also like to acknowledge the contribution of the following institutions, organizations and entities:

Agencia Española de Cooperación Internacional, Numerosos Ayuntamientos de Cataluña, Ayuntamiento de Elche, Fundació Probitas, Asociación de trabajadores y Técnicos sin Fronteras (ATTsF), Rivas Sahel, Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, Farmacia Carreras de Barcelona, Hospital Clínic de Barcelona.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the help of the following people:

Hafed Didi, Jatri Said, Munaya Mohamed, Mohamed Ali, Mohamed Salem, Tikber Mohamed, Magali Mustafa, Magali Ahmed baba, Aziz Ali, Mohamed Salem, Chej Embarek, Ahmed Chej, Ehleila Babeh, Enguia Elbelal, Lamana Hamudi, Jueila Elmehdi, Brahim Ahmed, Salama Azman Ehmeida, Bachir Mohamed Salem, Bachir Saleh, Manna Busaula, Heya Elhusain, Majidi Bah, Mudi Mohamed, Sukaina Salma, Luarusi Dua, Rafael Hidalgo, Ángel Torres, Constança Alberti, Eulalia Pintó, Santi Grau, Luis Mendarte, Kiko Puigventós, Francesc Osorio, Carmen López, Laura Canadell, Patricia Domínguez, Ana Gómez, Alex Llovera, Jaime Serna, Iván Zainos, Mónica Vera, Ricardo Rodríguez, Viola Tomé, Consuelo Hernández, Ramón Ramón, José Antonio Ruiz, Victoria Luanco, Genis Castells, Montserrat Cofán, Núria Fernández, Pilar Iranzo, Sebastian Podlonik, Xavier Bosch, Toni Castells, María Teresa Alay, Carlos Codina, Elena del Cacho, Flaviano de Pablo, Marga García, Pau Mora, Vasco Coelho, José María Suñé, Miquel Carreras, M.^a José Montejo, Isabel Mayoral, Pilar Pérez, David Gonzalo.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

This article describes the evolution of a pharmaceutical humanitarian assistance project based on building up and strengthening the healthcare infrastructure of a refugee camp. The goal is to report on an initiative aimed at providing such camps with the required infrastructure, equipment, and materials to compound medications with a view to improving accessibility of the population to the medications they need. The initiative also comprised the establishment of a training and occupational center managed by local staff.

Appendix I

Members of staff of the Embarek Fakal.la compounding laboratory.

Mohamed Lamin Abdi; Fatimetu Ahmed; Salama Azman; Mahfuda Mohamed; Brahim Ahmed; Mulay Masoud; Mohamed Salem; Jaditeyu Brahim; Tislem Sidali; Brahim Saleh; Hassena Salec; Hamdi Matala; Núria Fernández; Montserrat Cofan; Victoria Luanco; Genis Castells; M^a Elena del Cacho; Carlos Codina.

Bibliography

1. Ministerio de Salud Pública de la República Árabe Saharaui Democrática (RASD) [Internet] [accessed 02/19/2021]. Available at: <https://msprasd.org/modules.php?name=Ministerio>
2. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales AM. La importancia del control de calidad de las materias primas empleadas en formulación magistral. *Farm Hosp.* 2020;44(1):32-3. DOI: 10.7399/fh.11347
3. Agencia Española del Medicamento. Registro unificado de empresas de sustancias activas [Internet] [accessed 01/22/2021] Available at: <https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>
4. 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*, n.º 65 (16 de marzo de 2001).
5. Casaus Lara ML, coordinadora. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. Subdirección General de Calidad de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [accessed 01/24/2021]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
6. Libro Farmacotecnia 2020 Compendio Boletín Digital. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [Internet] [accessed 03/22/2021]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/index.php/boletin-antiguo>
7. Formulario Nacional. Agencia Española del Medicamento. Madrid; 2020. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2020/docs/formulario-nacional-tercera-edicion.pdf>
8. Llopis Clavijo MJ, Bauxauli Comes V. La formulación Magistral en la Oficina de Farmacia 1ª 2ª parte. Valencia; 1985.
9. Fundación el Alto [Internet] [accessed 03/24/2021]. Available at: <https://www.fundacionelalto.es/>
10. Sociedad Española de Cardiología. SECoopera [Internet] [accessed on 03/22/2021]. Available at: <https://secardiologia.es/institucional/reuniones-institucionales/secoopera>



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. Proyecto Pharmaconectados

Patient and health practitioner perceptions about the role of hospital pharmacists along the care continuum: the Pharmaconectados Project

Ramón Morillo-Verdugo¹, Ana Álvarez-Díaz², María Queralt Gorgas-Torner³, José Luis Poveda-Andrés⁴, Fernando Mugarza-Borques⁵, Jesús Díaz-Olmo⁵

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España. ³Servicio de Farmacia, Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Área Clínica del Medicamento, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Departament de Salut Valencia La Fe, Valencia. España. ⁵Instituto ProPatients. España.

Autor para correspondencia

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

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

Recibido el 8 de mayo de 2021;
aceptado el 17 de julio de 2021.
Early Access date (09/08/2021).
DOI: 10.7399/fh.11719

Cómo citar este trabajo

Morillo-Verdugo R, Álvarez-Díaz A, Gorgas-Torner MQ, Poveda-Andrés JL, Mugarza-Borques F, Díaz-Olmo J. Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. Proyecto Pharmaconectados. Farm Hosp. 2021;45(5):268-76.

Resumen

Objetivo: Determinar la percepción de los pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial sanitario.

Método: Estudio multicéntrico, observacional, analítico y transversal, realizado en dos fases entre el 15 de octubre y el 31 de diciembre de 2020. En la primera fase se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar cuestionarios específicos que midieran la satisfacción global de los pacientes en relación con la actividad asistencial de los farmacéuticos de hospital. Al no identificarse ninguno validado y adaptado, se elaboró un cuestionario específico. Se estructuró en tres áreas: asistencial, relacional y de capacitación y formación. Se incluyeron pacientes atendidos en los centros participantes y asociaciones de pacientes colaboradoras en el proyecto, mayores de 18 años, con patología crónica y tratamiento con medicación de uso hospitalario. En la segunda fase se llevó a cabo un estudio cualitativo en formato *focus group* para analizar cómo son percibidos y cómo les gustaría ser reconocidos a los farmacéuticos de hospital por parte de los pacientes. Se realizaron cuatro reuniones en diferentes territorios de España. Previamente el equipo investigador acordó el guion y las preguntas a llevar a cabo, incluyéndose 13, agrupadas por bloques: asistencial, relacional, formación e información.

Resultados: Se obtuvieron un total de 482 encuestas. El porcentaje de pacientes que valoraron positivamente el papel del farmacéutico de

Abstract

Objective: To determine the perception of patients and practitioners regarding the role of the hospital pharmacist along the care continuum.

Method: This was a multicenter cross-sectional observational analytical study, carried out in two phases between 15 October and 31 December 2020. In the first phase, a literature search was carried out to identify specific questionnaires that measured the overall satisfaction of patients in relation to the work of hospital pharmacists. Subsequently, a specific consensus-based questionnaire was developed, structured into three areas: care, relationships, and capacity-building and training. The study included patients treated in the participating centers and served by patient associations. They had to be older than 18 years, present with a chronic condition, and be treated with medication for hospital use. In the second phase, a qualitative study was carried out using focus group discussions to analyze how hospital pharmacists are perceived and how they would like to be recognized by patients. Four meetings were held in different territories of Spain. Previously, the research team agreed on the questions to be asked, which were grouped into four sections: healthcare, relational, training and information.

Results: A total of 482 surveys were obtained. The percentage of patients who expressed a positive view of the role of the hospital pharmacist was 88.0% ($n = 424$). In the multivariate analysis, the most positive

PALABRAS CLAVE

Farmacia hospitalaria; Experiencia del paciente; Atención farmacéutica.

KEYWORDS

Hospital pharmacy; Patient experience; Pharmaceutical care.



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

hospital fue del 88,0% ($n = 424$). Se identificó que tienen mejor opinión sobre los farmacéuticos hospitalarios las mujeres, los pacientes que habían recibido atención previa en el hospital, los que valoraron mejor la coordinación de estos profesionales con el resto del equipo y aquellos con mayor apoyo emocional previo recibido. En la segunda fase se identificó que la integración del farmacéutico con el equipo varía en función de los centros y que la imagen que se tiene es la relacionada con la gestión farmacoeconómica. En el bloque de capacitación y formación, así como retos de futuro, se identificó la necesidad de fomentar la introducción de nuevas tecnologías para el seguimiento de los pacientes.

Conclusiones: Los pacientes tienen una buena opinión del servicio prestado por el farmacéutico de hospital, aunque muchos desconocen su papel.

Introducción

El aumento de la esperanza de vida asociado a la mejora en las condiciones sociales, especialmente las sanitarias, está generando un envejecimiento de la población¹. La edad avanzada conlleva un aumento en el porcentaje de pacientes con enfermedades crónicas. Sin embargo, cada vez hay más pacientes crónicos en edades tempranas, principalmente debido a los avances terapéuticos, que convierten en crónicas enfermedades que antes carecían de tratamiento². El manejo de éstas lleva asociados una mayor complejidad asistencial y un elevado consumo de recursos sanitarios, lo que está propiciando la puesta en marcha de iniciativas orientadas a preservar la sostenibilidad del sistema, tales como los modelos de estratificación, planes de cronicidad o estrategias de medicina personalizada^{3,4}. El manejo del paciente está evolucionando, por tanto, hacia una mayor complejidad clínica, que requiere de una asistencia multidisciplinar, que afronte la cronicidad de enfermedades, la pluripatología y la polifarmacia^{5,6}.

Por otra parte, en los últimos años el rol del paciente frente a su enfermedad se ha modificado desde una posición de consumidor de recursos sanitarios y sociosanitarios a un paciente con una mayor implicación en la toma de decisiones sobre su enfermedad. Este hecho genera un vínculo dinámico y bidireccional con los profesionales sanitarios, que contribuye a la mejora de la salud del paciente. Entre otras causas, la evolución social y tecnológica con las tecnologías de la información y la comunicación (TIC) y las redes sociales está propiciando este cambio en el rol. Asimismo, el movimiento asociativo de pacientes está en auge y, fruto de ello, las demandas de los colectivos están tomando, cada vez, más importancia, participación e influencia en la toma de decisiones sanitarias⁷.

La evolución de las necesidades y expectativas del paciente, del sistema sanitario en su conjunto y de los profesionales sanitarios en particular, impulsan el proceso de transformación en el que está inmersa, como no puede ser de otra manera, la profesión farmacéutica hospitalaria^{4,8,9}. Ésta se presenta como una oportunidad profesional para replantearse qué rol quiere desempeñar en el sistema sanitario en lo referente a su actividad asistencial, cuáles son las áreas de mejora a trabajar para cumplir sus propias expectativas y las del resto de agentes y qué retos se han de superar para afrontar con éxito este escenario. Diversas sociedades profesionales y expertos a nivel internacional señalan que la orientación profesional centrada en el paciente, como principal palanca para cumplir las necesidades y expectativas del sistema y de los profesionales sanitarios, es el punto clave para seguir avanzando¹⁰⁻¹³. Profundizando en la línea de mejora asistencial, incluyendo la perspectiva del paciente, en los últimos años ha crecido el interés en los aspectos relacionados con la humanización de la asistencia sanitaria. Reflejo de ello es el desarrollo de los respectivos planes impulsados por las autoridades sanitarias y dirigidos a grandes ámbitos de actuación (comunidades autónomas, hospitales^{4,14}), o la más reciente publicación de la *Guía de Humanización de los Servicios de Farmacia Hospitalaria* de la SEFH¹⁷.

Aunque existen estudios que han identificado la satisfacción o la experiencia del paciente con algunos ámbitos asistenciales de la farmacia hospitalaria que son reflejo de esta evolución, en los últimos años, la mayoría de ellos hacen referencia a entornos locales o, como mucho, regionales y centrados en una actividad concreta. Se identifica, pues, la necesidad de conocer, por un lado, la percepción de los pacientes sobre cómo esta transformación asistencial está impactando sobre la asistencia sanitaria en

opiniones about these professionals were expressed by women and by patients who had received previous care in the hospital, those who had a high opinion of the coordination of these professionals with the rest of the care team, and those who had received the greatest amount of emotional support. Integration of the pharmacist with the healthcare team was found to vary across different hospitals and the hospitals' public image we seen to be related to the way they were pharmacoeconomically managed. In the sections related to capacity-building and training and challenges for the future, respondents emphasized the need to promote the introduction of new patient monitoring technologies.

Conclusions: Patients have a good opinion of the service provided by hospital pharmacists, although many are unaware of the significance of their role.

los diferentes entornos de actuación profesional del farmacéutico de hospital (FH), con el fin de establecer medidas correctoras oportunas. Por otro, el punto de vista del propio profesional con vistas a impulsar el proceso de mejora de una forma más acertada.

El objetivo principal de este estudio fue valorar la percepción de los pacientes respecto al papel del FH en el proceso asistencial sanitario. Los objetivos secundarios fueron conocer la valoración del paciente acerca de la función asistencial del FH y analizar cómo son percibidos y cómo les gustaría ser reconocidos a estos profesionales.

Métodos

Estudio multicéntrico, observacional, analítico y transversal, realizado entre el 15 de octubre y el 31 de diciembre de 2020.

Para el objetivo principal de percepción de pacientes se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar cuestionarios específicos que midieran la percepción o, en su caso, la evaluación global de los pacientes en relación con la actividad asistencial del FH. Al no identificarse ninguno validado y adaptado, se elaboró, por consenso entre el equipo investigador del estudio, un cuestionario específico para el estudio. El mismo constaba de 25 preguntas, 13 con respuestas tipo Likert, 8 dicotómicas (Sí/No) y el resto de elección entre opciones múltiples. Se estructuró, además la caracterización demográfica, en tres áreas de contexto: asistencial, relacional y de capacitación y formación. Se determinó que la pregunta acerca de la valoración del paciente sobre el papel del FH en el proceso asistencial fuera la variable principal del mismo y a partir de ella se realizó el análisis bivariable y multivariante de todas las variables analizadas en relación con la opinión que tienen los pacientes de la función asistencial del FH.

Se incluyeron pacientes, de manera consecutiva, atendidos en los servicios de farmacia hospitalaria de cuatro de los centros participantes durante el periodo de estudio, mayores de 18 años, con patología crónica y tratamiento con medicación de uso hospitalario. Adicionalmente, durante el mismo periodo, se realizó un reclutamiento de participantes a través de 29 asociaciones de pacientes, con convenio de colaboración con el promotor del estudio, distribuidas por toda España.

Las variables recogidas en el cuestionario para valorar la percepción positiva o negativa de los pacientes sobre el papel del FH incluyeron demográficas, clínicas, conocimientos asistenciales y de opinión sobre la relación FH-paciente.

Para determinar el cálculo del tamaño de la muestra necesaria se asumió la variabilidad más favorable en el objetivo primario ($p = 0,5$, $q = 0,5$, $p \times q = 0,25$) con un nivel de confianza al 95% ($Z = 1,96$), un error del 5% y unas pérdidas del 20%. A través de la fórmula de variables cualitativas para poblaciones infinitas y ajustada para poblaciones finitas con las pérdidas previstas se determinó un tamaño de la muestra de 480 pacientes. Los pacientes fueron seleccionados a través de un muestreo por conveniencia. La determinación del universo muestral se llevó a cabo a partir de la última actualización del libro blanco de la Farmacia Hospitalaria SEFH 2020. El análisis estadístico se realizó según el tipo de variable analizada. Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y mediana y desviación estándar para las cuantitativas. Para el análisis bivariable se utilizó el test chi cuadrado para analizar proporciones y el test de Student para comparar medias. Para minimizar el sesgo de confusión se realizó un análisis multivariante por regresión logística binaria por pasos.

Se calcularon las *odds ratios* con sus límites de confianza al 95% (IC 95%). Para valorar la capacidad discriminativa del modelo obtenido se calculó el área bajo la curva ROC y su límite de confianza al 95%. Con el fin de corroborar estos puntos y ver qué factores son los más importantes, se realizó el análisis multivariante, mediante el análisis de regresión logística binaria de todos los factores analizados frente a si tenían una percepción positiva o no del papel del FH. Se realizó por pasos hacia adelante, añadiendo variables hasta obtener el mejor modelo de ajuste.

Para dar respuesta a los objetivos secundarios de conocer la valoración del paciente acerca de la función asistencial del FH y analizar cómo son percibidos y cómo les gustaría ser reconocidos a estos profesionales, se llevó a cabo una recogida de información cualitativa. Para ello, se utilizó el formato *focus group* con FH. Se realizaron cuatro reuniones en diferentes territorios de España. En las mismas participaron un máximo de ocho especialistas en farmacia hospitalaria con una dinámica de grupo *ad hoc* moderada por un experto en este tipo de técnicas encargado de liderar y estimular el intercambio de opiniones, siendo el principal propósito que cada participante expresara su posicionamiento, ideas y parecer acerca de cada uno de los puntos tratados. El equipo investigador del proyecto acordó el guion y 13 preguntas, no previamente validadas, agrupadas por bloques, incluyendo: contexto asistencial, contexto relacional y contexto de formación e información (Tabla 1).

El estudio se realizó según las normas de buena práctica, no habiendo ningún dato identificativo en el cuaderno de recogida de datos y realizándose el análisis de manera anonimizada y encriptada, por lo que no se precisó de consentimiento informado. Se obtuvo la aprobación por el Comité de la Cátedra del Paciente y la autorización pertinente del Comité Ético de la Universidad de Alicante para su realización (código UA-2020-11-18).

Resultados

Se obtuvieron un total de 482 encuestas, 336 procedentes de asociaciones de pacientes y 146 procedentes de pacientes atendidos en los hospitales participantes. La mayoría de las participantes fueron mujeres (61%) con una edad mediana de 50 años (IQR: 59-41). Las patologías más frecuentes de los pacientes fueron: 24% artritis, 18% infección por VIH y cáncer 13%. El resto, hasta 16 diferentes, obtuvieron un porcentaje inferior al 5%.

Las respuestas obtenidas a la encuesta completa en todos sus apartados (contexto asistencial, relacional y de capacitación y formación) se observan en la tabla 2.

En este sentido, los pacientes que tuvieron una percepción positiva del papel del farmacéutico (respuestas "bien o muy bien") fueron el 88% ($n = 424$), mientras que los que la tuvieron negativa (resto de respuestas) fue del 12% ($n = 58$).

A la pregunta sobre el conocimiento que los pacientes tienen sobre las responsabilidades del FH, la mayoría de los encuestados opinaron que no los conocen (59%), frente a un 41%, que afirma conocerlas.

La relación con el FH era buena o muy buena en el 59% de los casos y entre los aspectos mejorables destacó el aportar un mayor apoyo emocional a los pacientes, la empatía y el acompañamiento a lo largo del proceso asistencial.

Los pacientes con opinión positiva sobre el papel del FH indicaron que el servicio prestado era correcto, aunque deseaban mejorar aspectos como la información, disponer de una atención más personalizada, desarrollar un seguimiento a distancia, una mayor accesibilidad, impulsar la educación sanitaria y establecer una mayor colaboración en general.

Tabla 1. Guion de preguntas llevadas a cabo en el *focus group* sobre profesionales de la farmacia hospitalaria

Contexto	Pregunta
Asistencial y relacional	<ol style="list-style-type: none"> 1. ¿Cómo integra su función con el equipo asistencial del hospital? ¿Qué barreras identifica y qué nuevos roles podría asumir según su criterio? 2. ¿Cómo interacciona con el equipo de atención primaria (médico, farmacéutico de atención primaria y personal de enfermería)? ¿Cómo interacciona con el farmacéutico de oficina de farmacia? ¿Cómo ha ido evolucionando la atención en los últimos años y cuál es la función del futuro? 3. ¿Qué aspectos contextuales que rodean la tarea diaria considera que condicionan la atención al paciente? 4. Si considera que no hay equidad en el acceso a la innovación terapéutica, ¿cómo afecta esta situación a su atención con los pacientes? 5. ¿Ha tenido posibilidad de trabajar alguna vez con pacientes? ¿Ha explorado en alguna ocasión cuál es la experiencia del paciente (grado de satisfacción)? 6. ¿Se miden los resultados cualitativos (PRO) en la farmacia hospitalaria? ¿Con qué metodología? ¿Cree útil realizar un análisis cualitativo sobre la satisfacción del servicio prestado? ¿Cómo podemos medir el impacto del servicio prestado? 7. ¿Cuáles son las etapas y momentos clave, desde que el paciente inicia su tratamiento hasta después del alta-seguimiento en domicilio postalta? ¿Conocemos qué y cómo debemos mejorar en cada uno de los momentos y etapas? 8. ¿Cómo es el contacto con el paciente ingresado? ¿Se encuentra satisfecho o no con el contenido de esta atención? ¿Cree que podría asumir otras funciones como agente de salud? 9. ¿Cómo es la atención con el paciente ambulatorio? ¿Se encuentra satisfecho o no con el contenido de esta atención? ¿Cree que podría asumir otras funciones como agente de salud? 10. ¿Desarrolla o no una función de consejo y atención farmacéutica con el paciente ingresado, externo y ambulatorio? ¿Qué se podría mejorar?
Capacitación y formación	<ol style="list-style-type: none"> 11. ¿Ha tenido formación en habilidades de comunicación emocional y perceptiva? ¿Cree importante este aspecto en aras de una medicina y una farmacia más humanística? 12. ¿Cómo valora la implantación de las nuevas tecnologías de la información y la comunicación (TIC) en el seguimiento y monitorización clínica y farmacéutica de pacientes crónicos en domicilio? ¿Qué cualidades, habilidades y formación son imprescindibles en este contexto? 13. ¿Qué cambios precisa y qué necesidades y oportunidades plantea para el farmacéutico de hospital la nueva medicina y farmacia de las 6P —personalizada, predictiva, poblacional, participativa, preventiva y precisa—? ¿Cómo mejorar el servicio en esta nueva era asistencial en la que el paciente tiene más información y está más empoderado? ¿Cómo ve su relación con la industria farmacéutica, qué le pediría que cambiara o mejorara? ¿Cómo ve la relación con las asociaciones de pacientes? ¿Cómo se puede potenciar para tener una relación positiva con el paciente?

Tabla 2. Respuestas obtenidas a la encuesta de opinión realizada a pacientes

Preguntas	N.º respuestas (%)
1. ¿Piensa que las asociaciones de pacientes en España están suficientemente representadas en los foros sanitarios donde se toman las decisiones?	NO = 358 (74%) Sí = 124 (26%)
2. ¿Ha recibido atención directa por parte del farmacéutico de su hospital?	NO = 86 (18%) Sí = 396 (82%)
3. ¿Tiene conocimiento de las responsabilidades y funciones asistenciales del farmacéutico de hospital?	NO = 284 (59%) Sí = 198 (41%)
4. En su experiencia, ¿cómo valora el papel del farmacéutico de hospital en su proceso asistencial?	Muy bien = 209 (43%) Bien = 215 (45%) Regular = 50 (10%) Malo = 8 (2%)
5. ¿Ha tenido oportunidad de manifestar su opinión acerca de la atención recibida en el servicio de farmacia del hospital?	NO = 381 (79%) Sí = 101 (21%)
¿Dónde ha manifestado sus opiniones?	Atención paciente = 13 (13%) Asociaciones = 5 (5%) Farmacia hospitalaria = 83 (82%)
¿En qué formato?	Escrito = 23 (23%) Internet = 6 (6%) Verbal = 72 (71%)
6. ¿Qué áreas o puntos de mejora se podrían establecer según su criterio y experiencias personales acerca de la tarea del farmacéutico en el hospital? (Puede marcar más de una respuesta)	Atención personalizada = 172 (17%) Educación sanitaria = 126 (13%) Información adaptada a necesidades del paciente = 122 (12%) Mayor accesibilidad al farmacéutico de hospital = 146 (15%) Mejor Información sobre patología y tratamiento = 231 (23%) Seguimiento a distancia = 190 (19%)
7. ¿Considera que debe haber mayor colaboración entre las asociaciones de pacientes y los farmacéuticos de hospital?	NO = 120 (25%) Sí = 362 (75%)
8. ¿Dónde le gustaría que esa colaboración se centrara? (Puede marcar varias respuestas)	Accesibilidad a medicamentos = 119 (14%) Adherencia al tratamiento = 81 (9%) Escuela de pacientes = 181 (21%) Información sobre medicamentos = 24 (28%) NS/NC (15%) Foros de mejora asistencial = 133 (14%)
9. ¿En qué punto/momento del proceso de su enfermedad ha tenido contacto directo con el farmacéutico de hospital? (Puede marcar más de una respuesta)	Cambio de tratamiento = 194 (27%) Problema con el tratamiento = 90 (13%) Tratamiento hospital de día = 80 (11%) Ingreso hospitalario = 21 (4%) Inicio del tratamiento = 29 (4%) Alta hospitalaria = 27 (4%)
10. ¿En qué momento le gustaría que hubiera una participación del farmacéutico de hospital? (Puede marcar más de una respuesta)	Cambio de tratamiento = 251 (24%) Problema con el tratamiento = 236 (23%) Tratamiento hospital de día = 124 (12%) Ingreso hospitalario = 68 (7%) Alta hospitalaria = 11 (1%)
11. Durante su enfermedad, ¿cómo valoraría la coordinación del farmacéutico de hospital con los distintos profesionales sanitarios?	Muy bien = 141 (29%) Bien = 256 (53%) Regular = 63 (13%) Mal = 22 (5%) Muy mal = 0 (0%)
12. Según su experiencia, valore de 1 (mal) a 5 (excelente) los siguientes aspectos de su relación con el farmacéutico de hospital. Una respuesta por fila [Capacidad de comunicación]	Muy bien = 162 (34%) Bien = 121 (25%) Regular = 119 (25%) Mal = 40 (8%) Muy mal = 40 (8%)
13. Según su experiencia valore de 1 (mal) a 5 (excelente) los siguientes aspectos de su relación con el farmacéutico de hospital. Una respuesta por fila [Apoyo emocional]	Muy bien = 100 (21%) Bien = 93 (19%) Regular = 107 (22%) Mal = 72 (15%) Muy mal = 110 (23%)

Tabla 3. Análisis bivariante de las variables recogidas en la encuesta en relación con la opinión que tienen los pacientes sobre los farmacéuticos hospitalarios

Variable	Valoración positiva (n = 424) n (%); media ± DE	Valoración negativa (n = 58) n (%); media ± DE	Valor p
Mujeres	161 (86,1)	25 (13,9)	
Hombres	263 (88,9)	33 (11,1)	0,451
Edad (años)	49,6 ± 14,3	47,7 ± 13,7	0,275
Convivencia:			
• Solos	81 (86,2)	13 (13,8)	
• En familia	333 (88,1)	45 (11,9)	0,436
• Con cuidador	10 (100,0)	0	
Patología:			
• Enfermedad autoinmune	106 (87,5)	15 (12,5)	
• Enfermedad crónica	238 (89,5)	28 (10,5)	0,573
• Enfermedad tumoral	80 (84,2)	15 (15,8)	
Años diagnóstico	10,4 ± 9,8	9,4 ± 9,3	0,467
Asociaciones de pacientes suficientemente representadas en la asistencia sanitaria	122 (98,4)	2 (1,6)	< 0,001
Atención directa por parte del farmacéutico de hospital	371 (93,7)	25 (6,3)	< 0,001
Conoce las funciones del farmacéutico de hospital	192 (97,0)	6 (3,0)	< 0,001
Oportunidad de manifestar la opinión	94 (93,1)	7 (6,9)	0,076
Mejoraría:			
• Información	118 (87,4)	17 (12,6)	0,814
• Atención personal	138 (80,2)	34 (19,8)	< 0,001
• Seguimiento a distancia	89 (96,7)	3 (13,3)	0,004
• Accesibilidad	80 (95,2)	4 (14,8)	0,024
• Educación sanitaria	30 (96,8)	1 (3,2)	0,119
• Mayor colaboración	306 (84,5)	56 (15,5)	< 0,001
Colaboración asociaciones con farmacia hospitalaria	199 (81,6)	45 (18,4)	< 0,001
Colaboración centrada en:			
• Escuela pacientes	153 (84,1)	29 (15,9)	0,040
• Foros conjuntos	110 (82,1)	24 (17,9)	0,014
• Accesibilidad medicación	98 (81,0)	23 (19,0)	0,006
• Adherencia tratamiento	67 (83,8)	13 (16,2)	0,204
Momento de contacto farmacia:			
• Inicio tratamiento	279 (95,2)	14 (4,8)	< 0,001
• Ante un problema	84 (93,3)	6 (6,7)	0,083
• Ante un cambio	178 (91,3)	17 (8,7)	0,065
• Medicación hospital de día	63 (78,8)	17 (21,2)	0,006
• Al alta	21 (77,8)	6 (22,2)	0,094
• Al ingreso	16 (76,2)	5 (23,8)	0,090
Momento en que desearía contacto:			
• Inicio tratamiento	299 (89,0)	37 (11,0)	0,271
• Ante un problema	206 (86,9)	31 (13,1)	0,487
• Ante un cambio	220 (87,3)	32 (12,7)	0,638
• Medicación hospital de día	103 (82,4)	22 (17,6)	0,027
• Al alta	50 (90,9)	5 (9,1)	0,476
• Al ingreso	60 (88,2)	8 (11,8)	0,941
Disponibilidad farmacéutica	133 (98,5)	2 (1,5)	< 0,001
Oferta nuevas tecnologías	95 (96,9)	3 (3,1)	0,002
Le gustaría nuevas tecnologías	367 (87,0)	55 (13,0)	0,074
Coordinación farmacéutica y otro personal (0-3)	2,2 ± 0,7	1,0 ± 8,8	< 0,001
Capacidad comunicación (1-5)	3,9 ± 1,1	2,1 ± 1,0	< 0,001
Apoyo emocional (1-5)	3,2 ± 1,4	1,5 ± 0,7	< 0,001
Empatía (1-5)	3,6 ± 1,3	1,8 ± 0,9	< 0,001
Acompañamiento (1-5)	3,2 ± 1,4	1,5 ± 0,8	< 0,001
Mejora tiempo de espera (1-5)	3,1 ± 1,5	3,4 ± 1,5	0,234
Mejora facilidad de acceso (1-5)	2,7 ± 1,4	3,7 ± 1,4	0,001
Mejora de información (1-5)	2,6 ± 1,4	3,4 ± 1,5	0,007
Mejora en comunicación (1-5)	2,7 ± 1,4	3,7 ± 1,3	< 0,001
Mejora en espacio confortable de espera (1-5)	2,9 ± 1,4	3,6 ± 1,5	0,001
Mejora en la confidencialidad (1-5)	2,5 ± 1,5	2,9 ± 1,5	0,046

DE: desviación estándar.

Adicionalmente se identificó que demandaban una mayor colaboración con las asociaciones de pacientes en términos de escuelas de pacientes, foros conjuntos, accesibilidad a la medicación y adherencia al tratamiento, entre otros destacados.

Para los pacientes el mejor momento para el contacto con el FH era al inicio del tratamiento, seguido del momento en el cambio de la medicación y ante un problema con el tratamiento.

Adicionalmente, los pacientes valoraban como muy positiva la posibilidad de utilizar las TIC, pero que, sin embargo, solo se les ha ofrecido esta posibilidad al 20%.

A pesar de que tuvieron una buena opinión sobre la coordinación del FH con otros profesionales sanitarios, se decantaron por mejorar la capacidad de comunicación, el apoyo emocional, la empatía y el acompañamiento. También demandaron mejoras en el tiempo de espera, la facilidad de acceso, una mayor confortabilidad y confidencialidad, la capacidad de comunicación y la información, el apoyo emocional, la empatía y el acompañamiento.

En la tabla 3 se expresan las variables del modelo bivariente y de regresión logística de factores que valoran la opinión positiva o negativa del papel del FH.

El análisis multivariante se finalizó con seis variables y un modelo que tuvo un valor de chi cuadrado de 176,926 ($p < 0,001$). Se identificó que tenían mejor percepción del papel del FH las mujeres ($p = 0,019$), los pacientes que querían contacto al alta ($p = 0,022$), los pacientes que habían recibido atención directa por estos profesionales en el hospital ($p < 0,001$), aquellos que expresaban mejor valoración sobre la coordinación de estos profesionales y el resto de personal sanitario ($p < 0,001$), los que valoraban la facilidad de acceso ($p = 0,006$) y los que habían recibido mayor apoyo emocional previo por parte de la farmacia hospitalaria ($p < 0,001$) (Tabla 4).

Por otro lado, el modelo presentó una alta especificidad y sensibilidad con un área bajo la curva ROC de 0,947 (IC 95% 0,018-0,976; $p < 0,001$) (Figura 1).

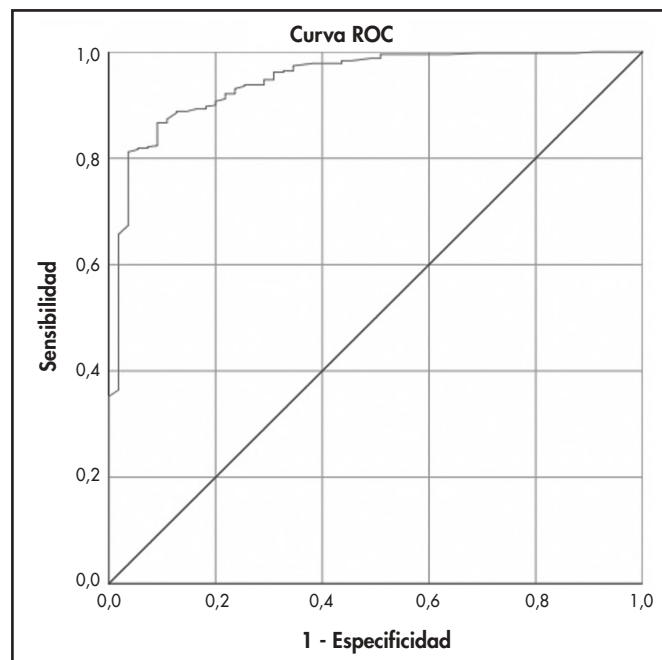
En la parte cualitativa del estudio se valoraron las respuestas más comunes realizadas por los farmacéuticos en los *focus group*¹³. En el bloque asistencial y relacional se consideró que la integración del FH con el equipo asistencial variaba en función de los centros, siendo la imagen que se tiene del profesional la relacionada con su faceta de gestión farmacoeconómica, con un desempeño muy burocratizado. Se puso de manifiesto que la interacción con los equipos de atención primaria no se producía de forma continuada y que, en concreto, con el farmacéutico comunitario era escasa.

Se identificó la existencia de aspectos de contexto que condicionaban la tarea diaria del FH como la presión asistencial creciente, la necesidad de una adecuación de los recursos de todo tipo a las funciones y desempeño, el conocimiento e información sobre su función, el imprescindible respaldo jurídico en cualquier escenario asistencial, un mayor reconocimiento a las tareas de atención farmacéutica personalizada y el desarrollo de un modelo distinto de farmacia hospitalaria con nuevos roles y funciones adecuadas al contexto actual y futuro.

Por otra parte, se consideró que el análisis exhaustivo de la experiencia del paciente resultaba fundamental, pero que su implantación era variable y dependiente de cada territorio y centro.

Se observó cómo el contacto del FH con el paciente ingresado y ambulatorio era escaso o incluso nulo en algunos de los territorios, centros y áreas

Figura 1. Curva ROC del modelo de probabilidad de tener una buena opinión de los farmacéuticos hospitalarios por parte de los pacientes.



asistenciales. En general, se identificó una insatisfacción por parte de este profesional motivada, entre otros factores, por el desconocimiento de su perfil, función y responsabilidades. En el caso del paciente externo, aunque había establecidos circuitos, no existía la dotación de personal para prestar una atención farmacéutica adecuada. En el caso de los pacientes ambulatorios, en algunos casos se realiza de forma compartida con enfermería y en los pacientes hospitalizados, la atención farmacéutica era puntual. En cualquier caso, en las tres tipologías de pacientes la atención farmacéutica era mejorable, siempre teniendo en cuenta la limitación de recursos de todo tipo. La longitudinalidad en el seguimiento de los pacientes, un mayor énfasis a la hora de explicar tratamientos, resolver dudas y favorecer un adecuado cumplimiento y persistencia terapéutica fueron identificados como claves. Otros aspectos de mejora identificados fueron el impulso del contacto entre primaria y el hospital y el uso y aplicación asistencial de las TIC.

Entre las nuevas funciones que el FH podría asumir como agente de salud se especificaron: mayor función clínica, consultor en todo lo relacionado con el medicamento y un papel más relevante en la promoción e instauración de hábitos saludables. Todo ello procurando un mayor contacto con el paciente y fomentando una mayor empatía y confianza con él, lo cual se consideró que podría incidir en la consecución de mejores resultados de salud.

En el bloque de capacitación y formación se identificó una necesidad de fomentar las habilidades y conocimiento de las técnicas vinculadas a la comunicación emocional y perceptiva a lo largo de los estudios de

Tabla 4. Análisis multivariante respecto a la opinión favorable de los pacientes en relación con los farmacéuticos hospitalarios

Variable	OR (IC 95%)	Valor p
Hombres	0,354 (0,149-0,842)	0,019
Ha recibido atención directa por farmacéutico/a	0,230 (0,099-0,534)	0,001
Quiere contacto al alta	5,641 (1,284-24,794)	0,022
Coordinación con otros profesionales sanitarios	6,587 (3,598-12,061)	< 0,001
Apoyo emocional	2,477 (1,593-3,850)	< 0,001
Facilidad de acceso	0,669 (0,502-0,893)	0,006

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

grado, a través de cursos de postgrado y en cualquier caso incluida en los programas curriculares.

Asimismo, se consideró indispensable la implantación de las TIC en el seguimiento y monitorización clínica y farmacéutica de pacientes a distancia, especialmente de aquellos que son crónicos. Por otro lado, los sistemas de comunicación compartida entre los servicios de farmacia hospitalaria y otros entornos eran imprescindibles, ya que era necesario establecer circuitos asistenciales que dieran respuesta a las necesidades, con especial énfasis en la interoperabilidad.

Como retos de futuro se consideró imprescindible una mayor visibilidad y presencia del FH, una necesidad de mayor especialización y formación en temas transversales, profundización en la excelencia en el servicio prestado a través de una mayor personalización asistencial y recursos adecuados, de todo tipo, para cada circunstancia.

Por último, se identificó que en la relación del FH con las asociaciones de pacientes era importante conocer las necesidades e inquietudes mutuas a través de una mayor comunicación y desarrollo de proyectos e iniciativas conjuntas.

Discusión

El presente estudio ha puesto de manifiesto que los pacientes tienen una buena o muy buena opinión del servicio prestado por el FH en la asistencia sanitaria, aunque un porcentaje importante desconoce su papel. Sin embargo, existen aspectos que se desearían mejorar como la información, disponer de una atención más personalizada, desarrollar un seguimiento a distancia, una mayor accesibilidad, impulsar la educación sanitaria y establecer una mayor colaboración en general. Por otra parte, los profesionales parecen tener la percepción de que su actividad está marcada aún por aspectos burocráticos y farmacoeconómicos, mientras que consideran necesario una mayor orientación clínica y una dotación de recursos acorde para llevar a cabo el rol más cercano al paciente en todos los ámbitos asistenciales (ingresado, ambulatorio y externo). Ambos consideran imprescindible la incorporación y uso de las TIC para dar mayor continuidad y longitudinalidad al seguimiento del cuidado asistencial de los pacientes.

Tal y como se desprende del análisis multivariante, las variables que predicen una mejor valoración de la actividad del FH tienen que ver con aspectos en los que se identifica un contacto previo y un contacto directo con los pacientes. Es decir, que una vez que los pacientes conocen la actividad del profesional valoran muy positivamente su rol dentro del ámbito sanitario.

A la vista de todo lo expresado en este estudio se podría destacar la necesidad de establecer un nuevo modelo asistencial y un nuevo enfoque relacional en lo que corresponde al contacto con los pacientes. Gran parte de lo expresado, sin embargo, coincide con las líneas estratégicas para el avance de la profesión farmacéutica de las sociedades científicas a nivel internacional en los últimos años^{18,20} e investigaciones recientes, con carácter puntual o específico, donde se plantean los beneficios de este nuevo enfoque asistencial, tanto a nivel general como con tipologías de pacientes concretos²¹⁻²⁴.

Sin embargo, un aspecto clave en este estudio ha sido el poner de manifiesto el importante porcentaje de pacientes que desconocen las funciones y responsabilidades del FH. Este aspecto resulta básico para mejorar en todos los demás, puesto que, si los pacientes desconocen el valor y papel clave de este profesional en todo lo relacionado con el manejo de su farmacoterapia, no podrán demandar su actuación ni tampoco comprenderán adecuadamente cuál es el rol y cómo sacarle el máximo provecho.

En este sentido, se pone de manifiesto que los servicios de farmacia podrían incrementar su relación con las asociaciones de pacientes. Iniciativas basadas en el diseño de herramientas de información sobre medicamentos, actividades de formación colaborativas, como por ejemplo escuelas de pacientes o foros de debate o la cocreación de soluciones tecnológicas, pueden ser elementos de trabajo inicial asequibles a este respecto, en la actualidad, incluso tomando como base las experiencias previas positivas existentes²⁵⁻²⁸.

Otro elemento que podría resultar relevante en la mejora del modelo asistencial es el incrementar la disponibilidad y accesibilidad del FH por parte del paciente, así como establecer estrategias que capaciten a este profesional en todo lo relacionado con la comunicación emocional y perceptiva. Dicho aspecto podría redundar en una mejor experiencia de

paciente, aspecto que ha sido uno de los más valorados, en general, por los pacientes participantes en el estudio. Para ello, tanto pacientes como profesionales han coincidido en valorar la importancia y trascendencia de incorporar las nuevas tecnologías a la práctica farmacéutica. La pandemia por COVID-19 ha supuesto, a este respecto, un catalizador para el desarrollo y puesta en marcha de la telefarmacia, que incluye entre sus ámbitos de actuación gran parte de las demandas expresadas por los pacientes, seguimiento farmacoterapéutico, formación e información, coordinación asistencial y entrega informada de la medicación, todo bajo el enfoque de acompañamiento permanente y práctica farmacéutica a distancia²⁹.

Los pacientes y los profesionales parecen apostar por una atención planificada, integrada y compartida que funcione a través de los diferentes niveles asistenciales y que conduzca a mejoras en los resultados en salud y la experiencia de los pacientes. Dado el nuevo rol de estos últimos y la necesidad de trabajar conjuntamente con asociaciones de pacientes, se denota, especialmente, la necesidad de medir y mejorar nuevos conceptos basados en la experiencia del paciente³⁰. Este análisis pormenorizado, identificando todas y cada una de las etapas y momentos por los que transita en su contacto con el servicio de farmacia hospitalaria, resulta fundamental, ya que solo así será posible conocer los puntos clave de mejora en cuanto a la excelencia en el servicio y atención prestada. En este sentido, los cambios en la farmacoterapia de los pacientes son percibidos como momentos importantes desde el punto de vista del paciente. En esta línea, aunque las bases para la mejora parecen identificadas y asentadas en el entorno del denominado paciente externo, la actuación durante el ingreso o al alta hospitalaria es algo más demandada por los pacientes de lo que reciben en la actualidad.

A la luz de lo expresado, los FH podrían tomar la iniciativa y sentar las bases para dar solución a las demandas propuestas. La reciente publicación de la nueva definición de AF¹⁹ hace hincapié en todos estos aspectos y aboga por un enfoque de trabajo no solo multidisciplinar, sino sobre todo multidimensional en el abordaje de los pacientes. Resultará clave establecer los parámetros e indicadores que determinen la excelencia en la atención prestada y, en ese sentido, el denominador en común para su puesta en marcha será el liderazgo transformador asentado en la comunicación, la responsabilidad social y el impacto reputacional generado a todos los niveles. Igualmente, sería recomendable introducir el concepto de "experiencia del paciente" y formar al colectivo, elaborar y utilizar rutinariamente cuestionarios (con ayuda de expertos) y validarlo. De esta manera, los servicios de farmacia hospitalaria podrán evaluar resultados y aplicar mejoras en aquellos aspectos concretos de su proceso de atención.

Las conclusiones de este estudio, no obstante, deben tomarse con cautela, ya que presenta varias limitaciones debidas, principalmente, al diseño de este. En primer lugar, al ser transversal no se pueden establecer relaciones causa-efecto. Tampoco se dispone de una cohorte de comparación de los datos analizados. Otras limitaciones incluyen el sesgo de medición, ya que las preguntas que se realizan no estaban validadas y, por último, el sesgo de selección, ya que el muestreo es por conveniencia y no es aleatorio. Sin embargo, estos sesgos se aceptan en estudios con diseños cualitativos. Para minimizar el sesgo de confusión, se realizó el análisis multivariante detallado. Adicionalmente, el número de profesionales participantes fue reducido y representan un porcentaje bajo respecto al total de FH que trabajan en España. Sin embargo, se incluyeron las comunidades autónomas y hospitales participantes con mayor porcentaje de farmacéuticos y con una normativa legal representativa de la situación actual en nuestro país.

Futuras líneas de investigación nos permitirán conocer en los próximos años si la introducción de las áreas de mejora propuestas tiene un impacto verdadero sobre la percepción global de los pacientes, a través de cortes periódicos realizados con la misma metodología y herramientas expuestas en el presente estudio. Incluso la posibilidad de contrastar la opinión de estos profesionales con la de otros miembros del equipo asistencial para identificar el cambio de orientación y la visibilidad conseguida.

En conclusión, los pacientes tienen una buena opinión respecto al papel del FH, aunque se identifican, tanto por pacientes como por profesionales, ámbitos de progreso orientados a mejorar la experiencia y colaboración con el paciente y la visibilidad asistencial de los FH.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todas las asociaciones de pacientes participantes, así como a los farmacéuticos de hospital participantes en las reuniones *focus group*.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este es el primer manuscrito que conozcamos donde se analiza la percepción de los pacientes respecto a la participación del farmacéu-

tico de hospital en su proceso asistencial, con una valoración óptima del servicio prestado, pero destacando que un porcentaje importante de pacientes desconoce su aportación. Los pacientes identifican aspectos de mejora y demandan una mayor colaboración.

Por otra parte, también se incorpora la visión de los propios farmacéuticos de hospital, que consideran necesario una mayor orientación clínica y una dotación de recursos acorde para llevar a cabo el rol más cercano al paciente en todos los ámbitos asistenciales (ingresado, ambulatorio y externo).

Pacientes y farmacéuticos de hospital consideran imprescindible la incorporación y uso de las nuevas tecnologías para dar mayor continuidad y longitudinalidad al seguimiento asistencial.

Bibliografía

- Ageing. Naciones Unidas [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://www.un.org/es/sections/issues-depth/ageing/index.html>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Profesionales. Estrategia de promoción de la salud y prevención: fragilidad y caídas en la persona mayor [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/Fragilidadycaidas.htm>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estándares de calidad y seguridad de unidades asistenciales [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/pnc/ciudadanoUE/normasCalidadSeguridad.htm#n1>
- Quality Improvement. ASHP [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Resource-Centers/Quality-Improvement?loginreturnUrl=SSOCheckOnly>
- Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Diario Oficial de la Unión Europea, n° L88, [4 de abril de 2011].
- Brown TT, Guaraldi G. Multimorbidity and Burden of Disease. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr*. 2016;42:59-73.
- European Patients Forum EPF. EU Patient Empowerment Campaign [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: www.eu-patient.eu
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desarrollo 2020: hacia el futuro con seguridad. Líneas Estratégicas y Objetivos. [Internet] [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://gruposdeabajo.sefh.es/2020/>
- ASHP. Practice Advancement Initiative 2030: New recommendations for advancing pharmacy practice in health systems. *Am J Heal Pharm*. 2020;77(2):113-21.
- ASHP. Ambulatory Care Practitioners. [Internet] [consultado 01/05/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/Ambulatory-Care-Practitioner/Section-of-Ambulatory-Care-Practitioners/About-Us>
- Kohl S. European statements—second meeting of implementation ambassadors. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(1):61-2. DOI: 10.1136/ehjpharm-2017-001472
- Rosenthal MM, Breault RR, Austin Z, Tsuyuki RT. Pharmacists' self-perception of their professional role: Insights into community pharmacy culture. *J Am Pharm Assoc*. 2011;51(3):363-7. DOI: 10.1331/JAPhA.2011.10034
- Instituto Propatients. Proyecto Pharmaconectados. Monografía [Internet] [consultado 25/05/2021]. Disponible en: https://propatients.com/?page_id=6587
- Informe Airef. Gasto Hospitalario del Sistema Nacional de Salud: farmacia e inversión en bienes de equipo [Internet]. 2020 [consultado 01/05/2021]. Disponible en: https://www.airef.es/wpcontent/uploads/2020/10/RESUMENES_EJECUTIVOS/Resumen_Ejecutivo_Gasto_Hospitalario.pdf
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Farm Hosp*. 2019;54:348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Morillo Verdugo R, Saenz de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: Look deeper, looking away. *Farm Hosp*. 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía Humanización SEFH [Internet] [consultado 01/05/2021]. Disponible en: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
- DiPiro JT, Fox ER, Kesselheim AS, Chisholm-Burns M, Finch CK, Spivey C, et al. ASHP Foundation Pharmacy Forecast 2021: Strategic Planning Advice for Pharmacy Departments in Hospitals and Health Systems. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2021 [consultado 29/04/2021]. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajhp/article/78/6/472/6128834>
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp*. 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
- International Pharmaceutical Federation. Regulatory sciences and quality. [Internet] [consultado 04/05/2021]. Disponible en: <https://www.fip.org/regulatory-sciences-and-quality>
- McFarland MS, Thomas AM, Young E, Bryant C, Hughes JC, Hoffman J, et al. Implementation and Effect of a Pharmacist-to-Pharmacist Transitions of Care Initiative on Ambulatory Care Sensitive Conditions. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(4):513-9. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.4.513
- Omar NE, Elazazy S, Abdallah O, Nashwan AJ, Eltoki Y, Afifi HM, et al. Perceptions and expectations of health care providers towards clinical pharmacy services at a tertiary cancer centre in Qatar. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(5):1086-96. DOI: 10.1177/1078155219882076
- Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract*. 2017;23(4):243-8. DOI: 10.1177/1078155216634180
- Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm*. 2016;38(2):280-8. DOI: 10.1007/s11096-015-0235-8
- Kim S, Martin MT, Pierce AL, Zueger P. Satisfaction with Medication Therapy Management Services at a University Ambulatory Care Clinic. *J Pharm Pract*. 2016;29(3):199-205. DOI: 10.1177/0897190014550718
- Khoong EC, Cherian R, Smith DE, Schillinger D, Wolf MS, Sarkar U. Implementation of patient-centered prescription labeling in a safety-net ambulatory care network. *Am J Health Syst Pharm*. 2018;75(16):1227-38. DOI: 10.2146/ajhp170821
- Morillo-Verdugo R, Robustillo Cortes MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+ [Internet]. 2021 Mayo [consultado 31/05/2021]. Disponible en: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/2016/04/desarrollo-de-Monografico-II.pdf>.
- Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Lamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-40. DOI: 10.7399/fh.11527
- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp*. 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
- Comerford D, Shah R. Ambulatory approach to cancer care. Part 1: the patient experience. *Br J Nurs*. 2018;27(17):S4-S12. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.17.S4



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Patient and health practitioner perceptions about the role of hospital pharmacists along the care continuum: the Pharmaconectados Project

Percepción de pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial. Proyecto Pharmaconectados

Ramón Morillo-Verdugo¹, Ana Álvarez-Díaz², María Queralt Gorgas-Torner³, José Luis Poveda-Andrés⁴, Fernando Mugarza-Borque⁵, Jesús Díaz-Olmo⁵

¹Hospital Pharmacy Department, Hospital Universitario de Valme, AGS Sur de Sevilla, Sevilla. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ³Pharmacy Department, Vall d'Hebron Hospital Campus, Barcelona. Spain. ⁴Hospital Pharmacy Department, Área Clínica del Medicamento, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Departament de Salut Valencia La Fe, Valencia. Spain. ⁵Instituto ProPatients. Spain.

Author of correspondence

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

Email:

ralejandro.morillo.sspa@juntadeandalucia.es

Received 8 May 2021;
Accepted 17 July 2021.
Early Access date (09/08/2021).
DOI: 10.7399/fh.11719

How to cite this paper

Morillo-Verdugo R, Álvarez-Díaz A, Gorgas-Torner MQ, Poveda-Andrés JL, Mugarza-Borque F, Díaz-Olmo J. Patient and health practitioner perceptions about the role of hospital pharmacists along the care continuum: the Pharmaconectados Project. *Farm Hosp.* 2021;45(5):268-76.

Abstract

Objective: To determine the perception of patients and practitioners regarding the role of the hospital pharmacist along the care continuum.

Method: This was a multicenter cross-sectional observational analytical study, carried out in two phases between 15 October and 31 December 2020. In the first phase, a literature search was carried out to identify specific questionnaires that measured the overall satisfaction of patients in relation to the work of hospital pharmacists. Subsequently, a specific consensus-based questionnaire was developed, structured into three areas: care, relationships, and capacity-building and training. The study included patients treated in the participating centers and served by patient associations. They had to be older than 18 years, present with a chronic condition, and be treated with medication for hospital use. In the second phase, a qualitative study was carried out using focus group discussions to analyze how hospital pharmacists are perceived and how they would like to be recognized by patients. Four meetings were held in different territories of Spain. Previously, the research team agreed on the questions to be asked, which were grouped into four sections: healthcare, relational, training and information.

Results: A total of 482 surveys were obtained. The percentage of patients who expressed a positive view of the role of the hospital pharmacist was 88.0% ($n = 424$). In the multivariate analysis, the most positive

Resumen

Objetivo: Determinar la percepción de los pacientes y profesionales respecto al papel del farmacéutico de hospital en el proceso asistencial sanitario.

Método: Estudio multicéntrico, observacional, analítico y transversal, realizado en dos fases entre el 15 de octubre y el 31 de diciembre de 2020. En la primera fase se realizó una búsqueda bibliográfica para identificar cuestionarios específicos que midieran la satisfacción global de los pacientes en relación con la actividad asistencial de los farmacéuticos de hospital. Al no identificarse ninguno validado y adaptado, se elaboró un cuestionario específico. Se estructuró en tres áreas: asistencial, relacional y de capacitación y formación. Se incluyeron pacientes atendidos en los centros participantes y asociaciones de pacientes colaboradoras en el proyecto, mayores de 18 años, con patología crónica y tratamiento con medicación de uso hospitalario. En la segunda fase se llevó a cabo un estudio cualitativo en formato *focus group* para analizar cómo son percibidos y cómo les gustaría ser reconocidos a los farmacéuticos de hospital por parte de los pacientes. Se realizaron cuatro reuniones en diferentes territorios de España. Previamente el equipo investigador acordó el guion y las preguntas a llevar a cabo, incluyéndose 13, agrupadas por bloques: asistencial, relacional, formación e información.

Resultados: Se obtuvieron un total de 482 encuestas. El porcentaje de pacientes que valoraron positivamente el papel del farmacéutico de

KEYWORDS

Hospital pharmacy; Patient experience; Pharmaceutical care.

PALABRAS CLAVE

Farmacia hospitalaria; Experiencia del paciente; Atención farmacéutica.



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

opinions about these professionals were expressed by women and by patients who had received previous care in the hospital, those who had a high opinion of the coordination of these professionals with the rest of the care team, and those who had received the greatest amount of emotional support. Integration of the pharmacist with the healthcare team was found to vary across different hospitals and the hospitals' public image we seen to be related to the way they were pharmacoeconomically managed. In the sections related to capacity-building and training and challenges for the future, respondents emphasized the need to promote the introduction of new patient monitoring technologies.

Conclusions: Patients have a good opinion of the service provided by hospital pharmacists, although many are unaware of the significance of their role.

Introduction

The increased life expectancy that goes with the improvement of social conditions, and especially healthcare conditions, is leading to an ageing population¹. An older average age is associated with larger numbers of patients suffering from chronic conditions. However, there are more and more patients who develop chronic conditions at earlier ages, mainly because of therapeutic advances that have made it possible for certain diseases that were untreatable in the past to be dealt with as chronic conditions today². The greater complexity of care and higher consumption of resources that these conditions demand have necessitated a series of initiatives aimed at preserving the system's sustainability, leading to the design of stratification models, chronicity plans or personalized medicine strategies^{3,4}. Patient management is thus evolving towards a greater clinical complexity, which demands multidisciplinary care in order to address chronification of diseases, pluripathology and polypharmacy^{5,6}.

Furthermore, in recent years the role of patients with regard to their disease has changed, since they have shifted from the position of consumers of healthcare and social resources to that of individuals who are much more involved in the decision-making process surrounding their conditions. This situation generates a dynamic, two-way bond with healthcare professionals which contributes to the improvement of the patient's health. One of the reasons behind this change in the relationship between patients and caregivers is the social and technological evolution that has been brought about by modern Information and Communication Technologies (ICTs) and the development of social media. At the same time, patients' rights movements are continually gaining strength, and the demands of patient associations have become increasingly important, relevant and influential in healthcare decision-making processes⁷.

The evolution of patient needs and expectations, of the health system as a whole and of the conditions of health professionals in particular, is driving the inevitable process of transformation that currently envelops the field of hospital pharmacy^{4,8,9}. This emerges as a professional opportunity to reassess the role the health system wishes to play in the context of its care activities, to determine what potential gaps should be addressed in order to meet the expectations of the system and its stakeholders, and to define the challenges that must be overcome in the present scenario if such a goal is to be achieved with success. Different international societies and experts have singled out patient-focused professional guidance as the main lever for advancing the effort to meet the needs and expectations of the health system and its professionals^{10,13}. As the improvement of healthcare has evolved, including the patient's perspective, there has been in recent years a growing interest in aspects having to do with the humanization of care. A reflection of this is the development of the respective plans that have been launched by the health authorities, aimed at large spaces of intervention (autonomous regions, hospitals^{4,16}), or the more recent publication of the "Guide for the Humanization of Hospital Pharmacy Services" by the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)¹⁷.

Although some studies have identified patient satisfaction or experience within certain healthcare environments of hospital pharmacy that reflect the above mentioned evolution, in recent years most of these papers refer to local or –at most– regional settings and focus on a single specific activity. There is thus a need to gain knowledge regarding the perception patients have of how this transformation of healthcare is impacting the delivery of

hospital fue del 88,0% ($n = 424$). Se identificó que tienen mejor opinión sobre los farmacéuticos hospitalarios las mujeres, los pacientes que habían recibido atención previa en el hospital, los que valoraron mejor la coordinación de estos profesionales con el resto del equipo y aquellos con mayor apoyo emocional previo recibido. En la segunda fase se identificó que la integración del farmacéutico con el equipo varía en función de los centros y que la imagen que se tiene es la relacionada con la gestión farmacoeconómica. En el bloque de capacitación y formación, así como retos de futuro, se identificó la necesidad de fomentar la introducción de nuevas tecnologías para el seguimiento de los pacientes.

Conclusiones: Los pacientes tienen una buena opinión del servicio prestado por el farmacéutico de hospital, aunque muchos desconocen su papel.

care in the different professional settings in which hospital pharmacists (HP) do their work, with a view to taking whatever corrective measures may be required. Knowledge of the professional's point of view is also needed, in order to push the improvement process forward more appropriately.

The main aim of the present study was to evaluate the perception patients have of the role of the HP in the overall process of healthcare provision. The study's secondary aims were to learn the patients' opinion of HPs in terms of the latter's specific performance of their healthcare duties and to analyze how HP professionals are perceived and would like to be recognized by the public.

Methods

A multicentric, observational, analytic and cross-sectional study carried out between 15 October and 31 December 2020.

To analyze the study's main goal, the literature was searched to identify specific questionnaires measuring patient perception of HP services or, as the case may be, the overall evaluation of patients regarding their interaction with HP services in healthcare. Since none that had been validated and adapted were identified, the study research team designed, by consensus, a specific questionnaire for the purpose. The questionnaire included 25 questions, of which 13 were designed for Likert-type answers, 8 were dichotomous (yes/no) and the rest were multiple-choice. The demographically characterized questionnaire was divided into three contextual areas: care, relational aspects and capacity building and training. The question regarding how patients valued the role of HPs within the healthcare provision process was determined to be the main variable of the study. Based on that main variable, bivariate and multivariate analyses were performed of all the variables relating to the patients' opinion of HP performance.

Patients were drawn, consecutively, from those who had visited the hospital pharmacy departments of the four participating centers during the study period. They were all over 18 years of age, had chronic pathologies and were receiving treatment with hospital-grade medication. Additionally, during the same period, participants were recruited through 29 patient associations from all over Spain who had a collaboration agreement with the organizer of the study.

The variables collected in the questionnaire to assess the positive or negative perception of patients regarding the role of HPs covered demographics, clinical aspects, healthcare knowledge and abilities and relations between patients and HP departments.

To calculate the required sample size, the most favorable variability was ascribed to the primary objective ($p = 0.5$, $q = 0.5$, $p \times q = 0.25$) with a confidence level of 95% ($Z = 1.96$), an error of 5% and losses of 20%. Using the qualitative variable formula for infinite populations, adjusted for finite populations with the expected losses, a sample size of 480 patients was determined. Patients were selected through convenience sampling. The sample universe was determined from the latest update of the SEFH 2020 White Paper on Hospital Pharmacy. The statistical analysis was carried out in accordance with the type of analyzed variable. Absolute and relative frequencies were calculated for the qualitative and median variables and the standard deviation was calculated for the quantitative variables. The chi-square test was used to analyze proportions and the Student's *t*-test was used to compare averages. A step-by-step binary logistic multivariate analysis was performed in order

to minimize the confusion bias. The odds ratio was calculated with a 95% confidence limit. The area under the ROC curve was calculated with a confidence limit of 95% to assess the discriminatory power of the obtained model. A binary logistic regression multivariate analysis of all the factors considered in the study, in terms of whether the role of HPs was perceived as positive or not, was carried out to confirm the above points and ascertain what factors were of greatest importance. This was performed using forward stepwise selection, by adding variables until the best adjustment model was obtained.

To respond to the study's secondary objectives of getting to know the patients' opinion of HP performance and analyzing how HP professionals were perceived and would like to be recognized, qualitative data were collected. To this end, focus group sessions were organized in conjunction with HPs. Four sessions were held in different regions of Spain, in gatherings including a maximum of eight hospital pharmacy specialists, led by an expert in group discussion techniques who encouraged the lively exchange of opinions. The basic idea in these focus groups was for all participants to express their positions, ideas and thoughts about each of the points brought up for discussion. The project research team wrote the script and drew up 13 questions, not validated in advance, which were divided into sections, including: healthcare context; relational context; and training and information context (Table 1).

The study adhered to good practice standards. No identification details were included in the data collection notebook. The analysis, which was strictly anonymous and subject to encryption, required no informed consent procedure. Approvals for the study were secured from the Patient Chair Committee and the Ethical Committee of the University of Alicante (code UA-2020-11-18).

Results

A total of 482 questionnaires were obtained. Of these, 336 came from patient associations and 146 came from patients treated at the participating hospitals. Most of the respondents were women (61%) with an average age of 50 (IQR: 59-41). The most frequent pathologies among the patients were: 24% arthritis; 18% HIV infection; 13% cancer. The rest, up to 16 different conditions, accounted for less than 5% each.

The answers, recorded for full questionnaires including every section (healthcare context, relational context and capacity-building and training context), are shown in table 2.

In this regard, 88% (n = 424) of the patients had a positive perception of the pharmacist's role ("good" or "very good"), while 12% (rest of replies; n = 58) had a negative perception.

To the question regarding the degree of knowledge patients have about the HP's responsibilities, most respondents (59%) replied that they were not familiar with them, versus 41%, who said they were.

The relationship with the HP was good or very good in 59% of cases. Among aspects that could be improved, most respondents stated they would welcome greater emotional support, more empathy and better personal guidance throughout the treatment process.

Patients with a positive opinion of the role of HPs stated that they were adequately taken care of, although they thought there was room for improvement in terms of information, personal care, outpatient follow-up, accessibility, health education and general cooperation. They also demanded greater collaboration from patient associations with regard to schools for patients, joint discussion forums, accessibility to medication and adherence to treatment, among other highlighted issues.

Table 1. Questions asked at the focus group discussion with hospital pharmacy practitioners

Context	Question
Clinical and relational	1. How smoothly do you integrate into the hospital's clinical team? What barriers exist and what new roles do you think you could take on?
	2. How would you rate your interaction with the primary care team (physician, primary care pharmacist and nursing staff)? How would you rate your interaction with the community pharmacist? How has the care provided in your hospital evolved in the last few years and how do you see your role in the future?
	3. What context-dependent aspects about your daily work influence the standard of care you provide to your patients?
	4. Do you consider that access to therapeutic innovations is equitable? If not, how does this affect your relationship with your patients?
	5. Have you ever had the chance to work with patients? Have you ever explored their degree of satisfaction?
	6. Are qualitative results (patient-reported outcomes) measured in the hospital pharmacy practice? If so, what methodology is used? Do you think it would be useful to conduct a qualitative analysis of the patients' satisfaction with the service received? How can the impact of the service provided be measured?
	7. Are the key milestones from the time patients start their treatment to their discharge/post-discharge home-based support? Are there any aspects that need to be improved at any of those stages?
	8. What kind of contact do you have with admitted patients? Are you satisfied with the care you provide them with? Do you think you could take on additional functions as a health practitioner?
	9. What kind of contact do you have with outpatients? Are you satisfied with the kind of care you provide them with? Do you think you could take on additional functions as a health practitioner?
	10. Do you provide advice and pharmaceutical care to admitted patients, outpatients and ambulatory patients? What could be improved?
Capacity-building and training	11. Have you been trained in emotional and perceptive communication skills? Do you think this aspect is important to create a more humane pharmaceutical practice?
	12. What is your opinion about the implementation of new information and communication technologies (ICTs) in the home-based clinical and pharmaceutical follow-up and monitoring of chronic patients? What qualities, skills and training are essential in this regard?
	13. What changes are required to a medical and pharmaceutical practice that meets the 6P criteria (personal, predictive, populational, participative, preventive and precise)? What opportunities does this new approach open up for hospital pharmacists? How can the service provided by hospital pharmacists be improved in a new era characterized by better informed and more empowered patients? What is your relationship with the pharma industry? What would you ask them to change or improve? What is your relationship with patient associations? How can this relationship be adjusted so as to improve your relationship with the patient?

Table 2. Answers to the survey administered to patients

Answers	Number of answers (%)
1. Do you think that patient associations in Spain are sufficiently represented at the fora where decisions are made?	NO = 358 (74%) YES = 124 (26%)
2. Have you been directly taken care of by your hospital's pharmacist?	NO = 86 (18%) YES = 396 (82%)
3. Are you aware of the clinical responsibilities and functions of a hospital pharmacist?	NO = 284 (59%) YES = 198 (41%)
4. How would you rate the role played by the hospital pharmacist in your clinical evolution?	Very good = 209 (43%) Good = 215 (45%) Fair = 50 (10%) Poor = 8 (2%)
5. Have you had the opportunity to express your opinion on the care provided to you by the hospital's pharmacy department?	NO = 381 (79%) YES = 101 (21%)
Where did you provide your feedback?	Patient service center = 13 (13%) Associations = 5 (5%) Hospital pharmacy = 83 (82%)
In what form?	In writing = 23 (23%) Internet = 6 (6%) Verbally = 72 (71%)
6. In your opinion and based on your experience, what areas of improvement exist regarding the service provided by pharmacists in your hospital? (You may choose more than one option)	Personalized care = 172 (17%) Healthcare education = 126 (13%) Tailoring information to the patient's needs = 122 (12%) Greater accessibility to the hospital pharmacist = 146 (15%) More information on my disease and the treatment required = 231 (23%) Remote follow-up = 190 (19%)
7. Do you think that there should be greater cooperation between patient associations and hospital pharmacists?	NO = 120 (25%) YES = 362 (75%)
8. Where would you like the cooperation to focus? (You may choose more than one option)	Accessibility to medicines = 119 (14%) Therapeutic adherence = 81 (9%) Patients' school = 181 (21%) Information on medicines = 24 (28%) Not sure (15%) Clinical improvement fora = 133 (14%)
9. At what point in the progression of the disease did you have direct contact with the hospital pharmacist? (You may choose more than one option)	Change of treatment = 194 (27%) Problem with treatment = 90 (13%) Treatment at day hospital = 80 (11%) Hospital admission = 21 (4%) Beginning of treatment = 29 (4%) Discharge from hospital = 27 (4%)
10. At what point do you think the hospital pharmacist should participate in the process? (You may choose more than one option)	Change of treatment = 251 (24%) Problem with treatment = 236 (23%) Treatment at day hospital = 124 (12%) Hospital admission = 68 (7%) Discharge from hospital = 11 (1%)
11. How would you rate the level of coordination between hospital pharmacists and other health practitioners?	Very good = 141 (29%) Good = 256 (53%) Fair = 63 (13%) Poor = 22 (5%) Very poor = 0 (0%)
12. Please rate the following aspects about your relationship with the hospital pharmacist from 1 (very poor) to 5 (very good). One answer per row (communication skills)	Very good = 162 (34%) Good = 121 (25%) Fair = 119 (25%) Poor = 40 (8%) Very poor = 40 (8%)
13. Please rate the following aspects about your relationship with the hospital pharmacist from 1 (very poor) to 5 (very good). One answer per row (emotional support)	Very good = 100 (21%) Good = 93 (19%) Fair = 107 (22%) Poor = 72 (15%) Very poor = 110 (23%)

Table 2 (cont.). Answers to the survey administered to patients

Answers	Number of answers (%)
14. Please rate the following aspects about your relationship with the hospital pharmacist from 1 (very poor) to 5 (very good). One answer per row [Empathy]	Very good = 142 (29%) Good = 91 (19%) Fair = 113 (23%) Poor = 71 (15%) Very poor = 65 (13%)
15. Please rate the following aspects about your relationship with the hospital pharmacist from 1 (very poor) to 5 (very good). One answer per row [General support]	Very good = 112 (23%) Good = 77 (16%) Fair = 108 (22%) Poor = 69 (14%) Very poor = 116 (24%)
16. Was the hospital pharmacist available throughout your disease process? Do you feel supported by the hospital pharmacist now you are at home?	NO = 347 (72%) YES = 135 (28%)
17. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [Waiting times] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 129 (27%) Urgent = 80 (17%) Some = 102 (21%) Little = 77 (16%) Very little = 84 (20%)
18. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [Ease of access] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 82 (17%) Urgent = 85 (18%) Some = 112 (23%) Little = 72 (15%) Very little = 131 (27%)
19. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [More information during the waiting period] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 71 (15%) Urgent = 65 (13%) Some = 137 (28%) Little = 73 (15%) Very little = 136 (28%)
20. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [Better and more supportive communication to patients] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 89 (18%) Urgent = 83 (17%) Some = 108 (22%) Little = 78 (16%) Very little = 124 (26%)
21. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [Comfort of the waiting area] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 102 (21%) Urgent = 85 (18%) Some = 115 (24%) Little = 71 (15%) Very little = 109 (23%)
22. Please rate the following aspects in terms of how badly they need to be improved [Confidentiality, privacy] (1 means that not much improvement is needed, whereas 5 means that urgent improvement is needed). One answer per row	Very urgent = 79 (16%) Urgent = 58 (12%) Some = 107 (22%) Little = 56 (12%) Very little = 182 (38%)
23. Did the hospital pharmacy department offer to communicate with you using the new information and communication technologies (mobile telephone, videocall, teleconsultation, apps, etc.) after your discharge?	NO = 384 (80%) YES = 98 (20%)
How would you rate your communication with the hospital pharmacy department?	Very good = 37 (37%) Good = 55 (56%) Fair = 6 (6%) Poor = 1 (1%)
24. Would you like to be able to use new digital tools that provide you with information about your treatment or your condition?	NO = 60 (12%) YES = 422 (88%)
25. What kind of digital tools do you think would be most useful in this respect? (You may choose more than one option)	E-mail = 229 (23%) Whatsapp = 228 (21%) Teleconsultation = 213 (19%) Apps = 196 (18%) SMS = 110 (10%) Social media = 64 (6%) None = 28 (3%) Others = 6 (0%)

Table 3. Bivariate analysis of the variables related to the patients' opinion on hospital pharmacists

Variable	Positive opinion (n = 424) n (%); mean ± SD	Negative opinion (n = 58) n (%); mean ± SD	p value
Females	161 (86.1)	25 (13.9)	0.451
Males	263 (88.9)	33 (11.1)	
Age (years)	49.6 ± 14.3	47.7 ± 13.7	0.275
Household composition:			0.436
• Living on their own	81 (86.2)	13 (13.8)	
• Living with family	333 (88.1)	45 (11.9)	
• Living with caregiver	10 (100.0)	0	
Disease:			0.573
• Autoimmune disease	106 (87.5)	15 (12.5)	
• Chronic disease	238 (89.5)	28 (10.5)	
• Tumor	80 (84.2)	15 (15.8)	
Years from diagnosis	10.4 ± 9.8	9.4 ± 9.3	0.467
Patient associations sufficiently represented in healthcare	122 (98.4)	2 (1.6)	< 0.001
Personal contact with hospital pharmacist	371 (93.7)	25 (6.3)	< 0.001
Understanding of the role of hospital pharmacists	192 (97.0)	6 (3.0)	< 0.001
Given an opportunity to provide feedback	94 (93.1)	7 (6.9)	0.076
Would improve:			0.814
• Information	118 (87.4)	17 (12.6)	
• Personal contact	138 (80.2)	34 (19.8)	
• Remote follow-up	89 (96.7)	3 (13.3)	
• Accessibility	80 (95.2)	4 (14.8)	
• Healthcare education	30 (96.8)	1 (3.2)	
• Degree of cooperation	306 (84.5)	56 (15.5)	
Cooperation between patient associations and hospital pharmacy department	199 (81.6)	45 (18.4)	< 0.001
Cooperation centered on:			0.040
• Patients' school	153 (84.1)	29 (15.9)	
• Joint fora	110 (82.1)	24 (17.9)	
• Accessibility to medication	98 (81.0)	23 (19.0)	
• Therapeutic adherence	67 (83.8)	13 (16.2)	0.204
The pharmacy department made contact...			< 0.001
• At the beginning of treatment	279 (95.2)	14 (4.8)	
• When a problem arose	84 (93.3)	6 (6.7)	
• When a change was needed	178 (91.3)	17 (8.7)	
• About the medication at the day hospital	63 (78.8)	17 (21.2)	
• At discharge	21 (77.8)	6 (22.2)	
• On admission	16 (76.2)	5 (23.8)	
When do you think contact should be made?			0.271
• At the beginning of treatment	299 (89.0)	37 (11.0)	
• When a problem arises	206 (86.9)	31 (13.1)	
• When a change is needed	220 (87.3)	32 (12.7)	
• About the medication at the day hospital	103 (82.4)	22 (17.6)	
• At discharge	50 (90.9)	5 (9.1)	
• On admission	60 (88.2)	8 (11.8)	
Pharmaceutical availability	133 (98.5)	2 (1.5)	< 0.001
Offering of new technologies	95 (96.9)	3 (3.1)	0.002
Would like new technologies to be used	367 (87.0)	55 (13.0)	0.074
Coordination between pharmacists and other personnel (0-3)	2.2 ± 0.7	1.0 ± 8.8	< 0.001
Communication skills (1-5)	3.9 ± 1.1	2.1 ± 1.0	< 0.001
Emotional support (1-5)	3.2 ± 1.4	1.5 ± 0.7	< 0.001
Empathy (1-5)	3.6 ± 1.3	1.8 ± 0.9	< 0.001
Support (1-5)	3.2 ± 1.4	1.5 ± 0.8	< 0.001
Shorter waiting times (1-5)	3.1 ± 1.5	3.4 ± 1.5	0.234
Easier access (1-5)	2.7 ± 1.4	3.7 ± 1.4	0.001
More information (1-5)	2.6 ± 1.4	3.4 ± 1.5	0.007
Better communication (1-5)	2.7 ± 1.4	3.7 ± 1.3	< 0.001
More comfortable waiting areas (1-5)	2.9 ± 1.4	3.6 ± 1.5	0.001
Improved confidentiality (1-5)	2.5 ± 1.5	2.9 ± 1.5	0.046

SD: standard deviation.

For patients the best time to interact with the HP was at the beginning of treatment, followed by times when changes in medication were required or treatment issues arose.

Additionally, patients valued the possibility of using ITC tools very highly, but stated they had only been offered them 20% of the time.

In spite of their good opinion about the coordination between the HP and other healthcare professionals, patients thought it would be desirable to improve communication, emotional support, empathy and personal guidance. They also demanded improvements in waiting times, ease of access, comfort and confidentiality and information.

Table 3 shows the variables included in the bivariate and logistic regression model applied to the factors associated with positive or negative opinions of the HP's role.

The multivariate analysis was completed with six variables and a model whose chi-square value was 176.926 ($p < 0.001$). Respondents who were most positive about the HP's role included the following groups: women ($p = 0.019$); patients who wished to have in-person interaction at the time of discharge ($p = 0.022$); patients who had received direct care from HP professionals at the hospital ($p < 0.001$); patients with a more positive opinion regarding coordination between the latter and the rest of the healthcare personnel ($p < 0.001$); patients who valued ease of access ($p = 0.006$); and patients who had received greater emotional support from the HP department ($p < 0.001$) (Table 4).

The model had a high specificity and a high sensitivity, with an area under the ROC curve of 0.947 (CI 95% 0.018-0.976; $p < 0.001$) (Figure 1).

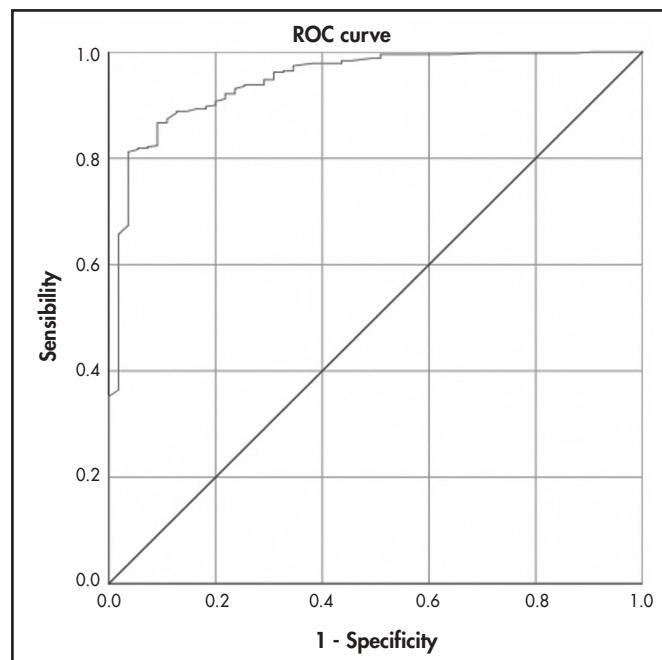
The qualitative section of the study assessed the answers most frequently given by the pharmacists in the focus groups. Regarding the healthcare and relational contexts, the general opinion was that the HP's integration with the rest of the healthcare team varied from center to center. HPs were perceived mainly in their role as pharmaceutical and financial managers and their performance was viewed as highly bureaucratized. It was pointed out that interaction between HPs and primary care teams did not flow smoothly, and that communication with community pharmacists was very limited.

Different contextual aspects were identified as having an impact on the HP's daily tasks. These included the pressures of a growing healthcare demand, the need to tailor available resources to existing functions and performance, knowledge and information requirements regarding HP duties, the indispensable legal precautions that must be observed in the different treatment scenarios, the greater importance of personalized pharmaceutical care and the emergence of a different hospital pharmacy model with new roles and responsibilities which must be adapted to present and future contexts.

Furthermore, an exhaustive analysis of the patient's experience was deemed essential, but was not considered to be implemented consistently in all the different territories and centers.

It was observed that personal interaction between HPs and hospitalized and ambulatory patients was limited or even nonexistent in some healthcare territories, centers and districts. In general, HPs were not satisfied with the level of information they were given regarding their job description, their tasks and their duties. In the case of external patients, although certain schedules were in place, staff shortages made it difficult to provide adequate pharmaceutical care. Ambulatory patients were sometimes referred to HP departments or to nursing departments at random, and hospitalized patients were not always given pharmaceutical care as a matter of course. Considering the limited nature of resources, there was clearly room for improve-

Figure 1. ROC curve representing the probability that patients may have a good opinion on hospital pharmacists.



ment in terms of pharmaceutical care in all three populations (hospitalized patients, patients in ambulatory care and external patients). Longitudinality in patient follow-up and a greater emphasis on explaining treatments, resolving doubts and issues and facilitating proper and adequately persistent adherence to therapeutic protocols were identified as key improvement areas. Other aspects that were identified as requiring improvement included interaction between primary care and hospital departments and the use and application of ICTs.

Among the suggested new tasks and duties that HPs could take on as agents for health, the following were listed: more specifically clinical functions; guidance in all matters having to do with prescription drugs; and a more important role in the promotion and instilment of healthy habits. All this should be based on closer personal interaction with patients and a greater empathy and trust, which were deemed to result in better health outcomes.

Regarding the capacity-building and training area, a need was identified to promote, at university and through postgraduate studies, knowledge and skills associated with emotional and perceptive communication, which should at any rate be part of standard learning programs.

It was also considered indispensable to implement ICTs in the process of clinical and pharmaceutical follow-up and monitoring of remote patients, and especially those with chronic conditions. Furthermore, the sharing of communication systems between hospital pharmacy departments and other facilities was considered to be indispensable, since it was important to set

Table 4. Multivariate analysis on the opinion of patients about hospital pharmacists

Variable	OR (CI95%)	p value
Males	0.354 (0.149-0.842)	0.019
Was contacted directly by the pharmacist	0.230 (0.099-0.534)	0.001
Wishes to be contacted at discharge	5.641 (1.284-24.794)	0.022
Coordination with other healthcare providers	6.587 (3.598-12.061)	< 0.001
Emotional support	2.477 (1.593-3.850)	< 0.001
Ease of access	0.669 (0.502-0.893)	0.006

CI: confidence interval; OR: odds ratio.

up healthcare circuits that responded to identified needs, particularly as regards interoperability.

With reference to future challenges, it was deemed essential to give HPs greater visibility and weight, to increase the levels of specialization and training in cross-sectional fields of expertise, and to further develop the concept of excellence in all services rendered, through greater personalization of care and the provision of adequate resources, of different kinds, to cover every different circumstance.

Finally, as regards relations between HPs and patient associations, it was considered important for either party to be familiar with the other's needs and concerns through the improvement of mutual communication and the development of joint projects and initiatives.

Discussion

The present study has revealed that patients have a good or very good opinion of the services provided by HPs in healthcare, although a significant percentage of them are unaware of the HP's exact role. However, there are aspects that patients would like to see improved: information, personalized care, distance follow-up, accessibility, health education, and general cooperation. On the other hand, professionals seem to perceive their own activity as too weighted down by bureaucratic and pharmacoeconomic considerations. They would like their work to be more clinically orientated, and to have the resources they need to perform their duties more adequately, in closer proximity to patients at all levels of the healthcare system (hospitalization, outpatient care and external care). Both patients and professionals consider that the deployment and use of ICTs are indispensable in order to guarantee the continuity and longitudinality of patient follow-up and care.

As can be seen from the multivariate analysis, the variables that predict a more positive opinion of the HP's activity are related to aspects identifying prior personal interaction and direct contact with patients. In other words, once the patients become aware of the professional's activity they value the HP's role within the healthcare system very positively.

The present study signals the need to establish a new healthcare model and bring about a new relational approach regarding interaction with patients. Much of what is here expressed, however, reflects the strategic lines of action for the advancement of the pharmaceutical profession that have been traced by international scientific societies in the last few years^{18,20} and in recent research, which has expressly pointed out the benefits of such a new healthcare model both in general terms and with regard to specific types of patients^{21,24}.

Nonetheless, one of the key aspects of this study is that it highlights the fact that a significant percentage of patients are unaware of the duties and responsibilities of HPs. Bridging that gap is essential in order to improve all other areas: if patients are not familiar with the value and the key role of hospital pharmacists in all matters having to do with their pharmacological therapies, they will not be in a position to demand the HP's services, nor will they clearly understand the latter's role and how to make the most of it.

In this respect it becomes clear that pharmacy departments could develop closer ties with patient associations. Initiatives based on the design of information tools regarding drugs, collaborative training activities such as patient schools or discussion groups or the co-creation of technological solutions are some of the initial possibilities that could currently be explored, modelled on positive experiences of the present and the recent past^{25,28}.

Another element that could contribute significantly to improving healthcare models would be to make HPs more available and accessible to patients, and to introduce strategies aimed at building the former's capacities in emotional and perceptive communication. This aspect, one of the most highly valued by the participants in the study, would create a better experience for the patient. To further this goal, patients and professionals both agreed on the fundamental importance of incorporating new technologies into pharmaceutical practice. The COVID-19 pandemic has in this respect catalyzed the development and implementation of telepharmacy, which covers within its sphere of action many of the demands voiced by patients: pharmacological and therapeutic follow-up, information and training, coordination of care and informed delivery of medication, under permanent guidance and in conditions of remote pharmaceutical practice²⁹.

Patients and professionals are equally committed to a model of care that is based on planning, integrating and sharing, throughout the different levels of the healthcare system, and is conducive to improving the health outcomes and the experience of patients. Given the latter's new role and the need to work jointly with patient associations, there is a particular need to measure and refine new concepts based on patient experience³⁰. A detailed analysis that identifies each and every one of the stages of the patient's interaction with the hospital pharmacy department is of fundamental importance, since in no other way is it possible to gain knowledge of the key areas that require improvement in terms of excellence of service and provided care. In this respect, for example, changes in medication are perceived by patients as very important instances in their therapeutic experience. Although gaps have been identified and defined in so-called external care, improvements during hospitalization or at the time of discharge are somewhat more demanded by patients at this time.

In view of these findings, HPs could perhaps take the initiative and begin to lay the groundwork for resolving the proposed demands. The recently published new definition of pharmaceutical care¹⁹ stresses all these issues and favors a working strategy that is not only multidisciplinary but also, and especially, multidimensional in its approach to patients. It is essential to define the parameters and indicators that determine excellence in care, and to that end the common denominator lies in transformational leadership, based on communication, social responsibility and reputational impact at all levels. It would be equally advisable to introduce the concept of "patient experience" and further educate the community of patients, making regular use of questionnaires that are drawn up and validated with the help of experts. Departments of HP would thus be able to assess their results and introduce whatever improvements were required in specific aspects of their process of care.

The present conclusions must nonetheless be considered with caution, since the study, mainly due to its design, has several limitations. Firstly, given its cross-sectional nature, it cannot establish relationships of cause and effect. Neither was a cohort available for comparison of the analyzed data. Other limitations include a measurement bias—since the questions were not validated—and a selection bias, given the fact that sampling was performed using the convenience method, and not at random. However, these biases are accepted in studies based on qualitative designs. A detailed multivariate analysis was carried out to minimize the confusion bias. Additionally, the study included a limited number of professionals, who accounted for a very small percentage of the total population of active HPs in Spain. Nonetheless, the autonomous regions and hospitals that were chosen to take part in the study had the highest percentages of pharmacists in the country and were governed by rules and regulations that are representative of the current situation in Spain.

Research projects carried out over the next few years will reveal, by performing regular surveys with the aid of the same methodology and tools described in the present study, whether the introduction of the proposed areas for improvement has had a true impact on the overall perceptions of patients. There is even the possibility of contrasting the opinion of these hospital pharmacy professionals with the views of other members of the healthcare team, in order to identify potential shifts that have taken place and assess the level of visibility that has been achieved.

In conclusion, patients have a good opinion of the role of HPs. However, patients and professionals have both identified areas where progress is required in order to improve patient experience and collaboration and afford greater visibility to the care provided by HPs.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank all the participating patient associations as well as the hospital pharmacists who participated in the focus group discussions.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

To the best of our knowledge, this is the first study devoted to analyzing the perception of patients with respect to the role played by hospital pharmacists in their care process. Although patients are in general highly appreciative of the service provided by pharmacists, many of them are not fully aware of the contribution made by those professionals. Despite their positive opinion, patients believe that some aspects of pharmaceutical services could be improved and ask for greater cooperation.

Moreover, the study also presents the point of view of hospital pharmacists themselves, who consider it necessary for their job to have a greater clinical component and to be provided with enough resources to accompany patients across the different areas of care (in-hospital, ambulatory and outpatient care).

Both patients and hospital pharmacists consider the incorporation and use of new technologies indispensable for a more continuous and longitudinal follow-up of the care provided.

Bibliography

- Ageing. Naciones Unidas [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://www.un.org/es/sections/issues-depth/ageing/index.html>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Profesionales. Estrategia de promoción de la salud y prevención: fragilidad y caídas en la persona mayor [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Estrategia/Fragilidadycaidas.htm>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estándares de calidad y seguridad de unidades asistenciales [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/pnc/ciudadanoUE/normasCalidadSeguridad.htm#n1>
- Quality Improvement. ASHP [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://www.ashp.org/Pharmacy-Practice/Resource-Centers/Quality-Improvement?loginreturnUrl=SSOCheckOnly>
- Directiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 9 de marzo de 2011, relativa a la aplicación de los derechos de los pacientes en la asistencia sanitaria transfronteriza. Diario Oficial de la Unión Europea, n° L88, [4 de abril de 2011].
- Brown TT, Guaraldi G. Multimorbidity and Burden of Disease. *Interdiscip Top Gerontol Geriatr.* 2016;42:59-73.
- European Patients Forum EPF. EU Patient Empowerment Campaign [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: www.eu-patient.eu
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Desarrollo 2020: hacia el futuro con seguridad. Líneas Estratégicas y Objetivos. [Internet] [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/2020/>
- ASHP. Practice Advancement Initiative 2030: New recommendations for advancing pharmacy practice in health systems. *Am J Heal Pharm.* 2020;77(2):113-21.
- ASHP. Ambulatory Care Practitioners. [Internet] [accessed 05/01/2021]. Available at: <https://www.ashp.org/Ambulatory-Care-Practitioner/Section-of-Ambulatory-Care-Practitioners/About-Us>
- Kohl S. European statements—second meeting of implementation ambassadors. *Eur J Hosp Pharm.* 2018;25(1):61-2. DOI: 10.1136/ejhp-2017-001472
- Rosenthal MM, Breault RR, Austin Z, Tsuyuki RT. Pharmacists' self-perception of their professional role: Insights into community pharmacy culture. *J Am Pharm Assoc.* 2011;51(3):363-7. DOI: 10.1331/JAPhA.2011.10034
- Instituto Propatients. Proyecto Pharmaconectados. Monografía [Internet] [accessed 05/25/2021]. Available at: https://propatients.com/?page_id=6587
- Informe Airef. Gasto Hospitalario del Sistema Nacional de Salud: farmacia e inversión en bienes de equipo [Internet]. 2020 [accessed 05/01/2021]. Available at: https://www.airef.es/wp-content/uploads/2020/10/RESUMENES_EJECUTIVOS/Resumen_Ejecutivo_Gasto_Hospitalario.pdf
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Farm Hosp.* 2019;54:348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Morillo Verdugo R, Saenz de la Fuente J, Calleja Hernández MA. MAPEX: Look deeper, looking away. *Farm Hosp.* 2015;39(4):189-91. DOI: 10.7399/fh.2015.39.4.9407
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Guía Humanización SEFH [Internet] [accessed 05/01/2021]. Available at: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
- DiPiro JT, Fox ER, Kesselheim AS, Chisholm-Burns M, Finch CK, Spivey C, et al. ASHP Foundation Pharmacy Forecast 2021: Strategic Planning Advice for Pharmacy Departments in Hospitals and Health Systems. *Am J Heal Pharm* [Internet]. 2021 [accessed 04/29/2021]. Available at: <https://academic.oup.com/ajhp/article/78/6/472/6128834>
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA, Poveda-Andrés JL. Una nueva definición y reenfoque de la atención farmacéutica: el Documento de Barbate. *Farm Hosp.* 2020;44(4):158-62. DOI: 10.7399/fh.11389
- International Pharmaceutical Federation. Regulatory sciences and quality. [Internet] [accessed 05/04/2021]. Available at: <https://www.fip.org/regulatory-sciences-and-quality>
- McFarland MS, Thomas AM, Young E, Bryant C, Hughes JC, Hoffman J, et al. Implementation and Effect of a Pharmacist-to-Pharmacist Transitions of Care Initiative on Ambulatory Care Sensitive Conditions. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(4):513-9. DOI: 10.18553/jmcp.2020.26.4.513
- Omar NE, Elazzazy S, Abdallah O, Nashwan AJ, Eltorki Y, Afifi HM, et al. Perceptions and expectations of health care providers towards clinical pharmacy services at a tertiary cancer centre in Qatar. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1086-96. DOI: 10.1177/1078155219882076
- Crespo A, Tyszka M. Evaluating the patient-perceived impact of clinical pharmacy services and proactive follow-up care in an ambulatory chemotherapy unit. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(4):243-8. DOI: 10.1177/1078155216634180
- Ribed A, Romero-Jiménez RM, Escudero-Vilaplana V, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Codina C, et al. Pharmaceutical care program for onco-hematologic outpatients: safety, efficiency and patient satisfaction. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(2):280-8. DOI: 10.1007/s11096-015-0235-8
- Kim S, Martin MT, Pierce AL, Zueger P. Satisfaction with Medication Therapy Management Services at a University Ambulatory Care Clinic. *J Pharm Pract.* 2016;29(3):199-205. DOI: 10.1177/0897190014550718
- Khoong EC, Cherian R, Smith DE, Schillinger D, Wolf MS, Sarkar U. Implementation of patient-centered prescription labeling in a safety-net ambulatory care network. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(16):1227-38. DOI: 10.2146/ajhp170821
- Morillo-Verdugo R, Robustillo Cortes MA. Desarrollo de un programa de paciente experto 2.0 para pacientes VIH+ [Internet]. 2021 May [accessed 05/31/2021]. Available at: <http://www.revistamultidisciplinardelsida.com/wp-content/uploads/2016/04/desarrollo-de-Monografico-11.pdf>.
- Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(4):135-40. DOI: 10.7399/fh.11527
- Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, et al. Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
- Comerford D, Shah R. Ambulatory approach to cancer care. Part 1: the patient experience. *Br J Nurs.* 2018;27(17):S4-S12. DOI: 10.12968/bjon.2018.27.17.S4



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Sevoflurano tópico: una experiencia galena

Topical sevoflurane: a galenic experience

F. Dámaso Fernández-Ginés¹, Manuel Gerónimo-Pardo²,
Manuel Cortiñas-Sáenz³¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería. España. ²Servicio de Anestesiología y Reanimación, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. España. ³Servicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. España.**Autor para correspondencia**F. Dámaso Fernández-Ginés
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n
04009 Almería. España.Correo electrónico:
fdamaso.fernandez@gmail.comRecibido el 27 de mayo de 2021;
aceptado el 5 de junio de 2021.
Early Access date (07/21/2021).

DOI: 10.7399/fh.11735

Cómo citar este trabajo

Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Sevoflurano tópico: una experiencia galena. Farm Hosp. 2021;45(5):277-81.

Resumen

El sevoflurano es un líquido volátil de la familia de los hidrocarburos halogenados derivados del éter que está aprobado para realizar la inducción y el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria en ambiente exclusivamente hospitalario. En esta revisión se expone la experiencia pionera de nuestra Unidad del Dolor en el tratamiento domiciliario de heridas dolorosas complejas mediante irrigaciones de sevoflurano tópico según un protocolo aprobado para su uso fuera de ficha técnica. Se abordan aspectos de seguridad y eficacia, tanto analgésica como antimicrobiana y pro-cicatrizante, y se comentan algunas líneas de futuro en cuanto a nuevas formulaciones para uso tópico.

Tras más de 7 años de vigencia del referido protocolo, contamos con una experiencia acumulada de más de 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópico. En líneas generales, el efecto analgésico aparece rápidamente en cuestión de minutos, es de gran intensidad, y de duración prolongada por espacio de varias horas; gracias a ello los pacientes pueden reducir el consumo de analgésicos sistémicos y, en general, su calidad de vida mejora. Además, existen indicios que sugieren que también ejerce acción antimicrobiana y pro-cicatrizante. En cuanto a seguridad, el prurito a nivel de la piel perúlcerosa es el efecto adverso más frecuentemente comunicado, aunque suele ser transitorio y bien tolerado, y no hay signos sugerentes de toxicidad sistémica. Globalmente, el balance beneficio-riesgo es muy favorable para los pacientes hasta el momento.

Para evitar la manipulación de la presentación líquida y volátil hemos desarrollado una nueva formulación de sevoflurano en tipo gel, lo cual ha permitido tratar satisfactoriamente patologías dolorosas que cursan con piel íntegra; además, este tipo de nuevas formulaciones, incluyendo las microesferas de sevoflurano que también desarrollamos, podrían mejorar la eficacia y la seguridad del fármaco tópico a la vez que se reduce la exposición ocupacional del personal sanitario, por lo que el desarrollo de nuevas formulaciones es un campo con un futuro muy prometedor.

Abstract

Sevoflurane is a volatile liquid from the family of ether-derived halogenated hydrocarbons that is approved for the induction and maintenance of inhalational general anesthesia in the hospital setting. This review describes the pioneering experience of a Spanish Pain Unit in the home treatment of complicated painful wounds using topical sevoflurane instillations according to a protocol approved for off-label use. Aspects of safety and efficacy, both analgesic, antimicrobial and pro-healing are addressed, and some future lines of research are discussed in terms of new formulations for topical use. After more than seven years of use of the protocol, an experience of over 70,000 applications of topical sevoflurane has been gained. In general terms, the analgesic effect appears quickly, is highly intense and persists for several hours. As a result, patients can reduce their consumption of systemic analgesics and benefit from an improvement in their quality of life. In addition, there are signs that suggest sevoflurane also possesses antimicrobial and pro-healing properties. Regarding safety, pruritus at the level of the perúlcerous skin is the most frequently reported adverse effect, although it is usually transient and well-tolerated, and no systemic toxicity has been reported. Overall, the risk-benefit balance of the drug has so far been very favorable. To avoid manipulation of this volatile liquid, we have developed a new formulation of sevoflurane in gel form, which has made it possible to successfully apply sevoflurane in the context of painful pathologies where the skin remains intact. Furthermore, these types of new formulations, including sevoflurane microspheres, which we have also developed, could improve the efficacy and safety of topical sevoflurane while reducing the occupational exposure of healthcare staff. This means that the development of new formulations is a field with a very promising future.

PALABRAS CLAVEFármacos anestésicos; Fármacos tópicos; Sevoflurano;
Úlcera cutánea; Cicatrización úlcera; Manejo del dolor.**KEYWORDS**Anesthetic drugs; Topical drugs; Sevoflurane; Skin ulcer;
Wound healing; Pain management.

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 sevoflurano es un derivado fluorado del metil-isopropil-éter, en concreto es fluorometil-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propiléter. Una característica común a esta familia de fármacos es que son líquidos volátiles a temperatura ambiente¹, esto permite su administración por vía inhalatoria para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general, que es la indicación actualmente aprobada para el uso de sevoflurano. Esta propiedad es aprovechada para insuflarlos a través del tubo endotraqueal hasta los alveolos pulmonares, desde donde difunden al torrente sanguíneo para alcanzar sus sitios diana en el sistema nervioso central y producir hipnosis. Hasta la fecha, sus dianas farmacológicas precisas no han sido identificadas, a pesar de que han transcurrido más de 170 años desde el primer empleo documentado del éter².

Actualmente, el sevoflurano está aprobado en ficha técnica para la inducción y mantenimiento de la anestesia general por su efecto hipnótico sobre el sistema nervioso central³. Tradicionalmente, esta familia de anestésicos se ha considerado desprovista de efecto sobre el sistema nervioso periférico². Sin embargo, en 2011 Pardo *et al.* describieron la primera experiencia clínica satisfactoria irrigando sevoflurano con intención analgésica sobre el lecho de una úlcera vascular (UV) dolorosa, lo cual indica que sí existe una acción periférica⁴. La idea de aplicar sevoflurano líquido como analgésico tópico surgió accidentalmente; específicamente, el labio del referido autor quedó inmediata y completamente anestesiado tras caerle accidentalmente una gota de sevoflurano.

Tras esta comunicación, el uso fuera de indicación en la ficha técnica de sevoflurano tópico como analgésico para el tratamiento de heridas crónicas dolorosas se ha ido expandiendo. No obstante, la principal limitación expuesta por las revisiones sistemáticas realizadas^{5,6} es la ausencia de ensayos clínicos, ya que hasta el momento sólo han sido comunicados casos clínicos y series de casos.

Desde 2011 se han comunicado un total de 466 pacientes tratados con sevoflurano tópico, con un total de 3.055 días de tratamiento acumulados^{4,7,33}.

Uso de sevoflurano tópico ambulatorio

En el año 2013 se creó un grupo de trabajo multidisciplinar en la Unidad del Dolor del Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería). El principal objetivo de dicho grupo de trabajo es el de tratar con sevoflurano tópico a pacientes afectados de úlceras cutáneas (UC) sin posibilidad de revascularización quirúrgica que tuvieran un mal control del dolor y en los que el tratamiento analgésico sistémico no era efectivo o bien hubieran presentado eventos adversos a estos fármacos, y/o no pudieran realizarse terapias analgésicas invasivas. Otro objetivo de la Unidad del Dolor es aplicar sevoflurano tópico a los pacientes afectados de UC dolorosa, de forma domiciliar o en su centro de salud.

Para llevar a cabo ambos objetivos se solicitó la autorización de uso fuera de ficha técnica. Para ello, nos acogimos al Real Decreto 1015/2009 por el que se regula el uso de medicamentos en situaciones especiales, y que permite el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada. Seguidamente, presentamos a la Subcomisión Off label y enfermedades raras de nuestro centro hospitalario los casos de tres pacientes afectados de UV dolorosas sin alternativas terapéuticas disponibles, candidatas por tanto para el tratamiento con sevoflurano tópico. Tras ser aprobado por esta subcomisión, y una vez comprobada la eficacia clínica y seguridad del tratamiento con sevoflurano en estos tres pacientes, elaboramos un protocolo asistencial para nuestro hospital con el objetivo de tratar a pacientes con un mal control del dolor y resistentes a otras terapias analgésicas sistémicas y/o invasivas que presentaran UC. Este protocolo obtuvo la aprobación del comité ético de investigación de nuestro hospital (ref: CCF-SEV-2014-01, 24/09/13) y más tarde la aprobación a nivel autonómico del Comité Ético de Investigación Biomédica de Andalucía.

Protocolo de elaboración y dispensación de jeringas precargadas

La aplicación de sevoflurano líquido sobre las UC no fue técnicamente fácil al principio. Antes de la aprobación del referido protocolo, los prime-

ros tres pacientes se trataron extrayendo sevoflurano con una jeringa directamente desde el frasco de 250 ml. Para resolverlo se elaboraron jeringas precargadas de sevoflurano para una aplicación más sencilla sobre el lecho ulceroso. Se redactó un manual con instrucciones para explicarle al paciente y a sus cuidadores cómo aplicarlo correctamente de manera ambulatoria. El Servicio de Farmacia procedió a elaborar en condiciones de seguridad y esterilidad las jeringas para entregarlas a los pacientes. Se definió el siguiente protocolo:

Procedimiento de elaboración

1. Trabajar en campana de flujo laminar vertical. El espacio no fue auditado por Salud Laboral.
2. Limpiar la campana con alcohol 96° y gasas estériles y poner un paño quirúrgico estéril en la base de la campana.
3. Introducir las jeringas orales de polipropileno opacas BD de 10 ml vacías (previamente esterilizadas) en la campana junto con los tapones blancos *tip cap*.
4. Introducir frascos de sevoflurano de 250 ml (previamente higienizados con alcohol al 96% y gasa estéril), un vaso de precipitados de 500 ml y una varilla de vidrio, esterilizados.
5. Verter el contenido de sevoflurano (Sevorane®) en el vaso de precipitados de 500 ml con ayuda de la varilla de vidrio, haciendo presión sobre la válvula de la botella de sevoflurano. También se puede realizar con frascos de otras casas comerciales, que también cuentan con tapón de seguridad.
6. Coger las jeringas de 10 ml y cargarlas de sevoflurano directamente mediante aspiración desde el vaso de precipitados con un volumen final de 10 ml, y seguidamente poner el tapón a la jeringa.
7. Envasar las jeringas en las bolsas plásticas esterilizadas, rotulando el número de jeringas totales en el exterior, y pegando la etiqueta a cada bolsa.
8. Conservar en frigorífico.

Previamente se realizó un estudio sobre la estabilidad fisicoquímica del sevoflurano precargado en estas jeringas de polipropileno para conocer el periodo de conservación³⁴, ya que no disponíamos de estudios previos y a los pacientes se les proporcionarían jeringas en cantidad suficiente como para ser tratados durante un mes, tiempo hasta su próxima revisión en la Unidad del Dolor. El estudio fisicoquímico se llevó a cabo mediante dos técnicas analíticas de imagen como son la resonancia magnética y la cromatografía de gases acoplada a un detector de ionización por llama, dos técnicas analíticas recomendadas por las farmacopeas europea y americana para estudiar la estabilidad química de fármacos, así como por las directrices de buenas prácticas clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización³⁵⁻³⁷.

Este estudio confirmó la integridad estructural de la molécula de sevoflurano conservada en jeringas de polipropileno en un rango amplio de temperaturas (-10 °C, 4 °C y 25 °C) durante 45 días³⁴. Posteriormente, se realizó en las mismas condiciones del estudio anterior, durante un total de 365 días en un rango de temperatura de 4 °C a 25 °C, observándose de nuevo una ausencia de productos de degradación de sevoflurano y confirmando la estabilidad fisicoquímica de sevoflurano en jeringas de polipropileno.

Evaluación de la eficacia

Efecto analgésico

Tras 7 años de vigencia del referido protocolo, contamos con una experiencia acumulada de más de 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópico. El efecto analgésico descrito en nuestros pacientes tras la aplicación de dosis de aproximadamente 1 ml/cm² se caracteriza por su rapidez de inicio (escasos minutos), gran intensidad de efecto analgésico (reducciones de hasta 7-8 puntos en la escala visual analógica del dolor, EVA), y larga duración (habitualmente se prolonga por espacio de varias horas, y en algunas ocasiones hasta 48 horas)⁵. En líneas generales, estas características han sido descritas por todos los autores que han empleado sevoflurano tópico sobre UC^{4,11-33}.

La rapidez de inicio de acción con un tiempo de latencia tan breve establece, *a priori*, una gran diferencia con el único fármaco aprobado

hasta el momento para el desbridamiento de las heridas venosas, la crema EMLA®, la cual debe ser aplicada entre 30 y 45 minutos antes de proceder al desbridamiento o limpieza de la herida. A falta de estudios comparativos, el sevoflurano parece una opción más efectiva en ambientes laborales sobrecargados.

Sobre la intensidad y duración del efecto analgésico, el hecho de que habitualmente el dolor se controle de manera casi completa y este control se mantenga por espacio de 10-12 horas conlleva como ventaja añadida que los pacientes reduzcan el consumo de otros analgésicos^{16-19,30}, lo cual es especialmente interesante en lo concerniente a los opioides. Además, comparado con ellos, hasta el momento no se ha descrito la aparición de los fenómenos de tolerancia ni de dependencia tan habituales del tratamiento con opioides, lo cual supone una gran ventaja añadida del sevoflurano tópico.

Las aplicaciones tópicas de sevoflurano han mostrado ser eficaces no sólo frente al dolor somático, sino también frente al neuropático^{7,10,25,32}, así como en situaciones clínicas extremas en las que las medidas analgésicas habituales habían fracasado, lo que ha permitido incluso evitar amputaciones ya previstas²⁵, y sin duda ha mejorado notablemente la calidad de vida de los pacientes afectados^{7,10,25,32}.

La mejoría en la calidad de vida ha sido formalmente documentada en una serie de pacientes afectados de heridas venosas dolorosas¹⁸, siendo especialmente relevante en el contexto de los cuidados paliativos. En general, se trata de pacientes frágiles que tienen un riesgo más elevado de sufrir efectos adversos causados por los analgésicos sistémicos, especialmente por los opioides, y por todo ello su calidad de vida puede verse muy deteriorada. En nuestra experiencia, el sevoflurano tópico también mostró ser útil en pacientes oncológicos para aliviar el dolor refractario causado no sólo por úlceras vasculares^{10,33}, sino también neoplásicas²³, lo que permitió reducir las dosis de opioides y la subsiguiente desaparición de sus efectos adversos; como consecuencia de todo ello, mejoró la calidad de vida hasta el fallecimiento. Estas experiencias comunicadas pueden servir como prueba de concepto de que el sevoflurano tópico puede ser muy útil en cuidados paliativos.

Como aspecto negativo en relación con la duración del efecto, y que puede ser considerado como una limitación, es necesario constatar que en ocasiones la analgesia producida es insuficiente para cubrir todo el periodo entre curas, dejando expuesto al paciente a requerir analgesia sistémica adicional para evitar el dolor entre el periodo de curas.

Efecto cicatrizante

Hemos observado cómo numerosas úlceras iban cerrándose de manera completa, lenta y gradual. Para resaltar la importancia de este resultado no esperado *a priori*, debemos recordar que los criterios de inclusión definidos en nuestro protocolo asistencial aprobado incluían a pacientes afectados de úlceras sin opción a revascularización, los cuales presentaban comorbilidades asociadas que interfieren con la cicatrización de heridas, como por ejemplo la diabetes. Además, estos pacientes recibieron curas domiciliarias, es decir, fueron tratados en un contexto mucho menos controlado que el hospitalario^{14,30}.

Otros autores también describen experiencias muy favorables sobre la capacidad de cicatrización de sevoflurano con datos similares a los nuestros, incluso con una rapidez de cicatrización más elevada^{4,9,16}.

Desde nuestra experiencia con 67 pacientes tratados que presentaban UV, hay dos aspectos que merecen ser comentados. Por una parte, en los pacientes con patologías de base no bien controladas era frecuente que las úlceras recurrieran. En estas situaciones, el comportamiento analgésico del sevoflurano era similar al exhibido en la primera aplicación. Por otra parte, cuando las úlceras tratadas con sevoflurano no reducían su tamaño e incluso empeoraban de aspecto, era preceptivo realizar una biopsia para descartar otras patologías menos frecuentes diferentes a la vascular. Así, se diagnosticaron una úlcera tuberculosa y dos úlceras de Marjolin.

Efecto antimicrobiano

La eficacia antimicrobiana de sevoflurano se demostró *in vitro* frente a cepas clínicas y ATCC (American Type Culture Collection) de *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp. y *Escherichia coli*³⁸. Imbernon *et al.* describieron también su efecto antimicrobiano *in vivo* en una paciente afecta

de una UC sobreinfectada por una cepa de *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente¹¹, y posteriormente otros autores describen el posible efecto antimicrobiano *in vivo*^{9,12,31,32}. Aunque el mecanismo de acción bactericida no ha sido claramente dilucidado, algunos autores sugieren que tanto el éter como sus derivados halogenados actúan como disolvente a nivel de la envoltura celular^{11,12,39,40}.

En nuestra experiencia en el campo antimicrobiano, no está claro que la infección protagonizada por microorganismos presentes en el lecho ulceroso se controlara únicamente aplicando instilaciones con sevoflurano. Por ejemplo, la presencia de infección bacteriana fue una complicación común en nuestra serie de pacientes críticos con úlceras por presión; concretamente, el 70% del grupo tratado con sevoflurano presentaba infección, predominantemente por organismos como *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* y *Enterococcus*³⁰. En este estudio, el desbridamiento, el lavado, el cambio de apósito y la administración de antibióticos por vía intravenosa en el periodo perioperatorio podrían explicar que la carga bacteriana de las heridas se redujera significativamente en los dos grupos de pacientes, pero no encontramos que la reducción de la carga bacteriana hallada en las úlceras de los pacientes tratados con sevoflurano tópico fuera significativamente mayor que la hallada en el grupo que no recibió tratamiento con el anestésico.

Seguridad

Seguridad en el manipulador

Los pacientes en tratamiento ambulatorio con sevoflurano eran revisados en la Unidad del Dolor en consultas monográficas de hasta 5 horas de duración. Considerando que a estos pacientes se les aplicaba el sevoflurano en la sala de curas ese día, es obvio que existía exposición ambiental al anestésico por parte del personal sanitario. Esta exposición, ocasionalmente, podía llegar a manifestarse como cefalea leve.

Por ello, llevamos a cabo un estudio de medición ambiental con el objetivo de evaluar la seguridad en la sala donde instilamos sevoflurano⁴¹.

El National Institute for Occupational Safety and Health está trabajando para establecer un límite específico de exposición ambiental para el sevoflurano⁴², y la mayoría de los países europeos carecen de una regulación específica⁴³, incluida España⁴⁴. Cabe señalar que los límites no están regulados de manera uniforme entre los pocos países que regulan el sevoflurano hasta el momento⁴³, como ejemplifican los países de la Europa nórdica⁴⁵. Los límites para el sevoflurano oscilan entre 5 partes por millón (ppm) en Dinamarca⁴⁶ y 20 ppm en Noruega⁴⁷, mientras que Finlandia y Suecia comparten dos límites: uno de 10 ppm para la exposición a largo plazo (considerado como día laboral de 8 horas) y también un límite de 20 ppm para la exposición a corto plazo (considerado como 15 minutos)^{48,49}. En España, las guías de buenas prácticas elaboradas por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo mencionan que se han descrito leves y pasajeras lesiones (confusión, vértigo, náuseas y somnolencia) asociadas a exposiciones agudas a isoflurano, sevoflurano y desflurano a unos niveles de concentración requeridos para la anestesia (de 1.000 a 10.000 ppm, dependiendo del gas)⁴⁴.

En nuestra experiencia⁴¹, las condiciones de aplicación de sevoflurano tópico parecen ser ambientalmente seguras para los profesionales de la salud, ya que los niveles de exposición obtenidos están dentro de los límites de exposición aceptados en varios países europeos para procedimientos anestésicos^{47,48}. Con todo esto, consideramos importante recomendar que las aplicaciones de sevoflurano se realicen en espacios bien ventilados o con recambios de aire de al menos tres cambios de aire a la hora, que son las condiciones en las que se realizó nuestro estudio de seguridad ambiental⁴¹.

Seguridad en el paciente

Los efectos adversos locales más frecuentemente asociados al tratamiento fueron sensación de calor, prurito y eritema en la zona periulcerosa, los cuales cesaban en pocos minutos y, en general, no fueron motivo de discontinuación^{14,30}. En cuanto a la seguridad por absorción sistémica de sevoflurano, en nuestra experiencia acumulada, ningún paciente ha referido síntomas que pudieran ser atribuidos a un efecto sistémico del sevoflurano.

Líneas de futuro

La aplicación de la formulación líquida de sevoflurano es técnicamente compleja en el sentido de evitar la exposición ambiental laboral y, además, no permite tratar patologías que cursen con la barrera a la difusión que supone la piel íntegra. Estos problemas quedaron resueltos tras la elaboración de una nueva formulación magistral de sevoflurano al 0,5% en la que el fármaco fue encapsulado en micelas con consistencia de gel, para ser aplicado fácilmente sobre piel íntegra. Así, ha podido ser empleado satisfactoriamente como analgésico tópico en el caso de un paciente afecto de fasciitis plantar⁵⁰. El intenso y duradero efecto analgésico experimentado por este paciente podría explicarse por el hecho de que con esta nueva fórmula, el sevoflurano se encuentra encapsulado dentro de una microemulsión, lo que reduce la volatilización y favorece que permanezca más tiempo sobre la piel, posibilitando su difusión a través de esta. Este paciente nunca sufrió prurito ni la piel se tornó eritematosa, que son algunos de los efectos adversos más comunes referidos con el empleo tópico sobre heridas¹⁴. La ausencia de efectos indeseados locales asociados a sevoflurano en este paciente podría ser debida, por un lado, a que la microemulsión se formuló muy diluida comparada con el empleo de líquido puro, y por otro lado, a que las micelas que lo contienen en su interior protegen a la piel sana del contacto directo. Esta primera experiencia clínica satisfactoria puede ser interpretada como una nueva línea de investigación, dejando abierta la oportunidad de

que esta fórmula magistral de sevoflurano pudiera ser empleada para el tratamiento de otras patologías dolorosas que cursen con piel íntegra.

Con relación a las heridas, un problema de algunos pacientes tratados con la formulación líquida consistía en que el efecto analgésico solo se mantenía por espacio de escasas horas, por lo que el paciente sufría dolor en los intervalos entre curas de la herida. Este problema podría ser resuelto con la elaboración de una nueva formulación para lograr un sistema de liberación sostenida, consistente en encapsular el sevoflurano dentro de unas microesferas; además, este sistema puede ser aplicado a otros anestésicos halogenados derivados del éter⁵¹. La ventaja principal de esta nueva formulación reside en que se puede controlar la cantidad de fármaco que se libera sobre el lecho ulceroso por unidad de tiempo. Como posibles ventajas añadidas, la encapsulación reduciría la volatilidad y, con ello, la exposición del personal sanitario al fármaco y, además, como las microesferas presentan propiedades bioadhesivas, se fijarían sólo al lecho ulceroso respetando la piel perilesional, evitando la aparición de los efectos adversos más frecuentes en esta zona.

Estas nuevas formulaciones podrían ser útiles para patologías dolorosas que cursen sin pérdida de la integridad cutánea, como por ejemplo la ya citada fasciitis plantar, otras patologías del campo de la reumatología, como la rizartriosis, o en dermatología, como la psoriasis o la dermatitis atópica, etc.

Bibliografía

- Penna A, Gutiérrez R. Neuroscience and Anaesthesia. Revista Médica Clínica Las Condes. 2017;28:650-60.
- Koblin DD. Mechanism of action. En: Miller RD, ed. Anesthesia. 5.ª ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sevoflurano® [Internet]. Madrid. Centro de información de medicamentos (CIMA) [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451ft.pdf>
- Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. Phlebologie. 2011;40:95-7.
- Coca-Alves P, Soldevilla-Agreda JJ. Efectividad del sevoflurano como analgésico tópico en heridas crónicas. Máster Universitario en Gestión Integral e Investigación de las Heridas Crónicas. Curso 2019/2020. Universidad de Cantabria.
- García Meana JF. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. Gerokomos. 2020;31(2):119-24.
- Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiopata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. Heridas y Cicatrización. 2011;6:46-9.
- Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo M. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. Heridas y Cicatrización. 2013;1:16-9.
- Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative surgical site superinfected by multi-drug-resistant Pseudomonas aeruginosa and sensitive Staphylococcus aureus in an immunocompromised patient. Surg Infect. 2014;15(6):843-6.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. Med Paliat. 2015;180:5.
- Imberón A, Blázquez C, Puebla A, Churruga M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. Int Wound J. 2016;13:1060-2.
- Ferrara P, Domingo Chiva E, Selva Sevilla C, Campos García J, Gerónimo Pardo M. Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: A potential cost saving alternative. World Neurosurg. 2016;90:702.e1-5.
- Villarreal A. Efecto del sevoflurano tópico para analgesia en lesiones ulcerativas dolorosas de pacientes diabéticos. Huapa-Cumaná, Estado Sucre. Julio 2015- julio 2016. Proyecto de trabajo especial de investigación como requisito parcial para optar al título de especialista en Anestesiología. 2016.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. Am J Health-Syst Pharm. 2017;74(9):176-82.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Yoldi Bocanegra R, Sierra-García F. Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. Int Wound J. 2017;14(3):591.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. Int Wound J. 2017;14:1323-6.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. Br J Anaesth. 2017;119:846-7.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos F, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Pain, quality of life, and functional capacity with topical sevoflurane application for chronic venous ulcers: a retrospective clinical study. EJVES Short Report. 2017;36:9-12.
- Imberón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palomares R, Alcázar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. J Vasc Surg. 2018;68(3):830-5.
- Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo Pardo M. Topical sevoflurane as rescue therapy for refractory pain in chronic venous ulcers. Emergencias. 2018;30:138.
- Sumariva Bernal M, Florencio Sayago M. Uso tópico de sevoflurano como tratamiento de úlceras vasculares: estudio piloto. Semergen. 2018;44(Espec Congr 17):3639.
- Abad Gurumeta A, Conde Montero E, Ripollés Melchor J, Martínez Hurtado E, Abad Motos A, Aracil N. Control local infection and vascular ulcers pain with topical sevoflurane. Series cases report. Eur J Anaesthesiol 2018;35(e-Suppl 56).
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, et al. Palliative care with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: A case report. Eur J Hosp Pharm. 2018;26:229-32.
- Martínez-Monsalve A, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. Analgesic effectiveness of topical sevoflurane to perform sharp debridement of painful wounds. J Vasc Surg. 2019;69(5):1532-7.
- Padilla del Rey ML, Gerónimo-Pardo M, García Fernández MR, Cartagena Sevilla J. Painful diabetic foot ulcer amputation avoided thanks to topical sevoflurane. Rev Soc Esp Dolor. 2019;26(4):253.
- Quintana-Castanedo L, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo I, Conde-Montero E, de la Cueva-Dobao P. Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. Int Wound J. 2019;16(5):1234-6.
- Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales-Molina JA, Fernández Sánchez C, Sierra-García F. Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable pain ulcers: A case report. Braz J Pharm Sci. 2020;56:e18309.
- Gerónimo-Pardo M, Jiménez Roldán C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. Actualidad en Farmacología y Terapéutica. 2019;17(3):131-3.
- Gency I. Topical sevoflurane: An alternative treatment for pressure ulcers. J Coll Physicians Surg Pak. 2019;29(12):S92-4.

30. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales Molina JA, Fernández Sánchez C, Navajas-Gómez de Aranda A, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J*. 2020;17(1):83-90.
31. Castillo Carrión P, Liria Sánchez PJ, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como tratamiento alternativo fuera de indicación para una úlcera por presión en paciente frágil. *Gerokomos*. 2020;31(4):268-70.
32. Pinar Sánchez J, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate para paciente frágil afectada de úlceras crónicas en piernas con dolor refractario y sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y *Pseudomonas aeruginosa* sensible. *Caso clínico. Med Palliat*. 2020;27(2):263-7.
33. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurane topical analgesia for intractable pain with suicidal ideation. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;bmjspcare-2019-002023. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-002023
34. Fernández-Ginés FD, García-Muñoz S, Mateo-Carrasco H, Rincón-Cervera MA, Cortiñas-Sáenz M, Morales-Molina JA, et al. Innovative combination of sevoflurane dilution in dimethylsulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance. *World J Pharmacol*. 2016;5(3):59-67.
35. Council of Europe (COE). European Pharmacopoeia Commission. 6.º ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
36. United States Pharmacopoeial Convention. USP 36-NF 31. United States Pharmacopoeia: National Formulary. 31.º ed. Rockville: Md; 2013.
37. Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6:185-7.
38. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:120-1.
39. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):319-27.
40. Batai I, Kerényi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16(7):425-40.
41. Fernández-Ginés FD, Selva-Sevilla C, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. *Med Lav*. 2019;110(5):363-71.
42. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Waste Halogenated Anesthetic Agents: Isoflurane, Desflurane and Sevoflurane. Notice; 71 FR 8859; Request for information; 2/21/06 [Internet] [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/niosh-064/0064-022106-F-Notice.pdf>
43. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice [Internet] [consultado 15/2/2021]. Disponible en: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b29abb0a-f41e-4cb4-b787-4538ac5f0238>.
44. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG. NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos [Internet]. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001 [consultado 15/2/2021]. Disponible en: https://www.insst.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf
45. Thoustrup Sabre A, Sørig Hougaard K. El Grupo de Expertos Nórdicos para la Documentación de Criterios de Riesgos para la Salud de los Productos Químicos. 141. Isoflurano, sevoflurano y desflurano. NR 2009; 43 (9). [Internet] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2001 [consultado 10/3/2021]. Disponible en: https://gupea.uu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf.
46. Arbejdstilsynet og Videncenter for Arbejdsmiljø. Bilag Bekendtgørelse - Arbejdstilsynets bekendtgørelse nr. 655 - 31 de mayo de 2018 Arbejdstilsynet. Grænseværdier for stoffer og materialer. Bilag 2: Grænseværdier for luftforureninger mv. [Internet] [consultado 11/3/2021]. Disponible en: <https://amid.dk/regler/bekendtgørelser/grænseværdier-stoffer-materialer-655/bilag-2/>
47. Norma administrativa para forurensning i arbejdsatmosfære 2009. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Oslo: Arbejdstilsynet, 2009. [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: http://www.vestteknikk.no/vestteknikk/public/getAttachment?ATTACHMENT_ID=1348&TYPE=ARTICLE&ID=1340.
48. HTP-värden 2018. Koncentrationer som befunnits skadliga. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 10/2018. [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: https://julkaisut.valtionuevosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarde_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
49. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2018: 1. Estocolmo: Arbetsmiljöverket; 2018 [Internet] [consultado 16/2/2021]. Disponible en: <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarde-afs-2018-1.pdf>.
50. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Sierra-García F. Topical sevoflurane: analgesic management in a marathon runner with plantar fasciitis. *Sport Sci Health*. 2018;14(6):459-62.
51. Fernández Ginés FD. Composition of analgesic bioadhesive healing microspheres. United States Patent and Trademark Office. N.º 14/817231.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Topical sevoflurane: a galenic experience

Sevoflurano tópico: una experiencia galena

F. Dámaso Fernández-Ginés¹, Manuel Gerónimo-Pardo²,
Manuel Cortiñas-Sáenz³¹Department of Pharmacy, Hospital Universitario Torrecárdenas, Almería, Spain. ²Department of Anesthesiology and Resuscitation, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete, Spain. ³Department of Anesthesiology and Resuscitation, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, Spain.**Author of correspondence**F. Dámaso Fernández-Ginés
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Torrecárdenas
C/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n
04009 Almería, Spain.Email:
fdamaso.fernandez@gmail.comReceived 27 May 2021;
Accepted 5 June 2021.
Early Access date (07/21/2021).
DOI: 10.7399/fh.11735**How to cite this paper**

Fernández-Ginés FD, Gerónimo-Pardo M, Cortiñas-Sáenz M. Topical sevoflurane: a galenic experience. Farm Hosp. 2021;45(5):277-81.

Abstract

Sevoflurane is a volatile liquid from the family of ether-derived halogenated hydrocarbons that is approved for the induction and maintenance of inhalational general anesthesia in the hospital setting. This review describes the pioneering experience of a Spanish Pain Unit in the home treatment of complicated painful wounds using topical sevoflurane instillations according to a protocol approved for off-label use. Aspects of safety and efficacy, both analgesic, antimicrobial and pro-healing are addressed, and some future lines of research are discussed in terms of new formulations for topical use. After more than seven years of use of the protocol, an experience of over 70,000 applications of topical sevoflurane has been gained. In general terms, the analgesic effect appears quickly, is highly intense and persists for several hours. As a result, patients can reduce their consumption of systemic analgesics and benefit from an improvement in their quality of life. In addition, there are signs that suggest sevoflurane also possesses antimicrobial and pro-healing properties. Regarding safety, pruritus at the level of the periwound skin is the most frequently reported adverse effect, although it is usually transient and well-tolerated, and no systemic toxicity has been reported. Overall, the risk-benefit balance of the drug has so far been very favorable. To avoid manipulation of this volatile liquid, we have developed a new formulation of sevoflurane in gel form, which has made it possible to successfully apply sevoflurane in the context of painful pathologies where the skin remains intact. Furthermore, these types of new formulations, including sevoflurane microspheres, which we have also developed, could improve the efficacy and safety of topical sevoflurane while reducing the occupational exposure of healthcare staff. This means that the development of new formulations is a field with a very promising future.

Resumen

El sevoflurano es un líquido volátil de la familia de los hidrocarburos halogenados derivados del éter que está aprobado para realizar la inducción y el mantenimiento de la anestesia general inhalatoria en ambiente exclusivamente hospitalario. En esta revisión se expone la experiencia pionera de nuestra Unidad del Dolor en el tratamiento domiciliario de heridas dolorosas complejas mediante irrigaciones de sevoflurano tópico según un protocolo aprobado para su uso fuera de ficha técnica. Se abordan aspectos de seguridad y eficacia, tanto analgésica como antimicrobiana y procatrizante, y se comentan algunas líneas de futuro en cuanto a nuevas formulaciones para uso tópico.

Tras más de 7 años de vigencia del referido protocolo, contamos con una experiencia acumulada de más de 70.000 aplicaciones de sevoflurano tópico. En líneas generales, el efecto analgésico aparece rápidamente en cuestión de minutos, es de gran intensidad, y de duración prolongada por espacio de varias horas; gracias a ello los pacientes pueden reducir el consumo de analgésicos sistémicos y, en general, su calidad de vida mejora. Además, existen indicios que sugieren que también ejerce acción antimicrobiana y procatrizante. En cuanto a seguridad, el prurito a nivel de la piel periwound es el efecto adverso más frecuentemente comunicado, aunque suele ser transitorio y bien tolerado, y no hay signos sugerentes de toxicidad sistémica. Globalmente, el balance beneficio-riesgo es muy favorable para los pacientes hasta el momento.

Para evitar la manipulación de la presentación líquida y volátil hemos desarrollado una nueva formulación de sevoflurano en tipo gel, lo cual ha permitido tratar satisfactoriamente patologías dolorosas que cursan con piel íntegra; además, este tipo de nuevas formulaciones, incluyendo las microesferas de sevoflurano que también desarrollamos, podrían mejorar la eficacia y la seguridad del fármaco tópico a la vez que se reduce la exposición ocupacional del personal sanitario, por lo que el desarrollo de nuevas formulaciones es un campo con un futuro muy prometedor.

KEYWORDSAnesthetic drugs; Topical drugs; Sevoflurane; Skin ulcer;
Wound healing; Pain management.**PALABRAS CLAVE**Fármacos anestésicos; Fármacos tópicos; Sevoflurano;
Úlcera cutánea; Cicatrización úlcera; Manejo del dolor.

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

Sevoflurane, i.e. fluoromethyl-1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propyl ether, is a fluorinated derivative of methyl isopropyl ether. A common characteristic of this family of drugs is that they are volatile liquids that vaporize rapidly at room temperature¹. This feature allows them to be administered by inhalation to induce or maintain general anesthesia, which is the indication for which sevoflurane is currently approved. The drug is insufflated through an endotracheal tube to the pulmonary alveoli, from where it is carried to the bloodstream and to different target sites in the central nervous system so that hypnosis can be induced. The precise pharmacological targets of sevoflurane, however, remain unidentified although over 170 years have elapsed since the first documented use of ether².

Sevoflurane is currently approved for the induction and maintenance of general anesthesia given its hypnotic effect on the central nervous system³. This class of drugs was for a long time considered to have no effect on the peripheral nervous system². Nonetheless, in 2011, Pardo *et al.* reported on the first satisfactory clinical results following direct clinical instillation of sevoflurane into a painful vascular ulcer (VU) as an analgesic. This was the first indication that sevoflurane can have an effect on the peripheral nervous system⁴. The idea of using a sevoflurane solution as a topical analgesic came about when a drop of the drug accidentally fell on the above-mentioned author's lip and immediately anesthetized it.

After this paper, the off-label use of topical sevoflurane as an analgesic for the treatment of painful chronic wounds has expanded. However, the main limitation reported by several systematic reviews^{5,6} is the lack of confirmatory clinical trials. The only evidence currently available has been based on case reports and case series.

Since 2011 case reports on a total of 466 patients have been published reporting on the use of topical sevoflurane, with a total of 3,055 aggregate treatment days^{4,7,33}.

Use of topical sevoflurane in the outpatient setting

In 2013 a multidisciplinary working group was created at the Pain Management Unit of the Torrecárdenas University Hospital (Spain). The main goal behind the creation of the group was to administer topical sevoflurane treatment to patients presenting with skin ulcers (SUs) not amenable to surgical revascularization with poor pain control and where systemic analgesic treatment had failed or had triggered adverse reactions and/or where invasive analgesic therapies were contraindicated. Another purpose behind the setting up of the working group was to apply topical sevoflurane to patients with painful SUs either at home or in their health center.

To achieve both goals, the group filed a request for off-label use of sevoflurane under the provisions of Royal Decree 1015/2009, which regulates the use of drugs in special situations and allows the use of drugs in conditions different from those contemplated in their label. The group subsequently submitted the cases of three patients with painful VUs for whom there were no available therapeutic alternatives to the Off-label and Rare Diseases Subcommittee of the Torrecárdenas University Hospital, requesting authorization to treat them with topical sevoflurane. Once the Subcommittee granted its approval, and once the clinical efficacy and safety of sevoflurane was ascertained in these patients, a clinical protocol was drawn up for the treatment in the Torrecárdenas Hospital of patients with SUs with poor pain control who were refractory to other systemic and/or invasive analgesic therapies. The protocol was approved first by the hospital's Research Ethics Committee (approval code: CCF-SEV-2014-01, 24/09/13) and then by the Biomedical Research Ethics Committee of Andalusia (CEIBA).

Protocol for preparing and dispensing preloaded syringes

Application of a sevoflurane solution to SUs was not always technically straightforward. Before approval of the above-mentioned protocol, the three patients were treated by extracting the sevoflurane from a 250 mL bottle directly with a syringe. Subsequently, sevoflurane-preloaded syringes were developed to facilitate application to the ulcer site. A handbook was prepared with instructions for patients and their caregivers on how to apply the drug correctly in the outpatient setting. The hospital's Pharmacy Department

draw up a series of norms about the safety and sterility conditions that syringes had to meet to be delivered to patients. The protocol was as follows:

Preparation procedure

1. Preparation should be conducted in a vertical laminar flow hood. The facility was not audited by the occupational health authorities.
2. The hood must be cleaned with alcohol 96° and sterile gauze. A sterile surgical drape should be placed at the bottom of the hood.
3. Insert the empty (previously sterilized) BD 10 mL oral opaque propylene syringes into the hood together with the white "tip caps".
4. Introduce 250 mL sevoflurane bottles, which should have been cleaned previously with alcohol 96% and sterile gauze, plus 1 glass of 500 mL precipitates and a glass stir rod. All the materials should have been previously sterilized.
5. Pour the sevoflurane (Sevorane®) into the flask containing the 500 mL precipitates with the help of the stir rod, pressing the valve of the sevoflurane bottle. Flasks from different manufactures can be used on condition that they are provided with a safety cap.
6. Load the 10 mL syringes with sevoflurane by drawing 10 mL from the precipitate flask. Once the syringe has been loaded, place the cap on the syringe.
7. Place the syringes into sterilized plastic bags, entering the number of syringes in each bag on the labels provided and sticking each label on the outer surface of its corresponding bag.
8. Keep in the refrigerator.

Previously, a study on the physicochemical stability of sevoflurane (pre-loaded into polypropylene syringes) was carried out to find out how long these preloaded syringes could be stored for³⁴ as there were no studies on the subject and the idea was to provide patients with a enough number of syringes to tide them over for a month, which is when they would have their next visit to the Pain Unit. The physicochemical study was carried out using two analytical imaging techniques (magnetic resonance imaging and gas chromatography with flame ionization detection) recommended by the European and US Pharmacopoeias and by the International Conference for Harmonization Good Clinical Practice Guidelines to study the chemical stability of drugs³⁵⁻³⁷.

The study confirmed the structural integrity of the sevoflurane molecule as conserved in propylene syringes at a wide range of temperatures (-10 °C, 4 °C and 25 °C) for 45 days³⁴. Subsequently, another study was conducted under the same conditions as the previous one but over a total of 365 days at temperatures ranging from 4 °C to 25 °C. Once again, this study found a lack of sevoflurane as packed in polypropylene syringes.

Efficacy evaluation

Analgesic effect

The protocol above has now been in operation for 7 years, which provides for an accumulated experience of over 70,000 applications of topical sevoflurane. The analgesic effect observed in our patients following application of a dose of approximately 1 mL/cm² is characterized by a rapid onset of action (a few minutes), a highly intense analgesic effect [with reductions on the visual analog scale (VAS) of up to 7-8 points], and a long duration (it usually persists for several hours, up to 48 on some occasions)⁵. These characteristics have been described by all the authors who have applied topical sevoflurane to SUs^{4,11-33}.

Sevoflurane's quick onset of action and short latency set it far apart from EMLA® cream, the only drug currently approved for debriding venous ulcers, which must be applied between 30 and 45 minutes before debridement or cleaning of the ulcer. Even in the absence of comparative studies, sevoflurane appears to be a more effective alternative for high-temperature working environments.

As regards the intensity and duration of the analgesic effect, the fact that the pain can often be controlled almost fully and for a period of 10-12 hours, is associated with the added advantage that patients will lower their consumption of other analgesics^{16-19,30}, which is particularly useful in the case of opioids. Furthermore, none of the tolerance and/or dependence issues typically related to opioid consumption have so far been reported, which constitutes a significant advantage for topical sevoflurane.

Topical application of sevoflurane has shown itself to be effective not only with regard to somatic pain but also vis-à-vis neuropathic pain^{7,10,25,32}. It has also demonstrated its effectiveness in extreme clinical situations where common analgesic procedures had failed, helping in some cases avoid amputations²⁵ and notably improving the patients' quality of life^{7,10,25,32}.

Quality-of-life improvements were formally documented in a series of patients with painful venous ulcers¹⁸, especially in the setting of palliative care. These were frail patients where administration of systemic analgesics, especially opioids, would have probably resulted in adverse events and in an impairment of their quality of life. In our experience, topical sevoflurane can also be useful in cancer patients to relieve the refractory pain caused not only by vascular ulcers^{10,33}, but also by neoplastic ones²³. In these cases, sevoflurane made it possible to reduce the administration of opioids and, allowing a progressive disappearance of adverse clinical events and improving the patients' quality of life until their death. These published experiences could serve as a proof of concept of the usefulness of sevoflurane in the setting of palliative care.

A negative aspect regarding the duration of the effect of sevoflurane that could be considered a limitation to its use is that on occasion the analgesic effect obtained is insufficient to cover the whole period between dressings, making it necessary to provide patients with additional systemic analgesia to relieve their pain.

Healing effect

It has been observed that ulcers tend to heal gradually but fully following application of sevoflurane. This unexpected finding should be considered within the context of our clinical protocol, which included patients with ulcers not amenable to revascularization who presented with associated comorbidities such as diabetes, which often compromised wound healing. Moreover, these patients usually have their ulcers treated at home, which means that they are treated in a much less controlled environment than the hospital setting^{4,30}.

Other authors also reported on sevoflurane's highly favorable healing profile either with similar data to ours, or even higher healing rates^{4,9,16}.

There are two aspects worth mentioning about our findings, based on a series of 67 patients with VUs treated with sevoflurane. Firstly, ulcers were often seen to recur in patients with poorly controlled underlying conditions. In these situations, sevoflurane's analgesic performance was similar to the performance exhibited at the first application. Secondly, when ulcers treated with sevoflurane did not decrease in size or even worsened, a biopsy was considered mandatory to rule out potentially infrequent conditions not related to vascular disease. Such biopsies led to identification of tuberculous ulcer and two Marjolin ulcers.

Antimicrobial effect

The antimicrobial effect of sevoflurane was observed *in vitro vis-à-vis* clinical and ATCC (American Type Culture Collection) strains of *Staphylococcus* spp, *Pseudomonas* spp and *Escherichia coli*³⁸. Imbernon *et al.* also described the drug's antimicrobial effect *in vivo* in a patient with a CU superinfected by a strain of multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*¹¹, with other authors subsequently reporting on its potential antimicrobial effect *in vivo*^{9,12,31,32}. Although sevoflurane's bactericidal mode of action remains to be elucidated, some authors have suggested that both ether and its halogenated derivatives act as solvents at the level of the cell membrane^{11,12,39,40}.

Our experience in the antimicrobial field does not indisputably demonstrate that infections caused by pathogens present in the ulcer site may be controlled only by sevoflurane instillations. For example, presence of a bacterial infection was a common complication in our series of critical patients with pressure ulcers (PUs). Specifically, 70% of patients treated with sevoflurane presented with an infection, caused mainly by organisms such as *Staphylococcus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, and *Enterococcus*³⁰. In the present study, debridement, cleaning, dressing change and intraoperative intravenous antibiotic administration may account for the significant bacterial load reduction observed in the two patient groups. Nonetheless, we did not find the decrease in bacterial load found in the ulcers of patients treated with topical sevoflurane to be significantly greater than the decrease observed in the group not treated with the drug.

Safety

Staff safety

Patients on ambulatory treatment with sevoflurane were followed up at the Pain Unit in the course of specific consultations which could last up to 5 hours. Considering that these patients were administered sevoflurane at the wound dressing room that same day, it was a foregone conclusion that the healthcare providers seeing to the patient were exposed to the drug. This exposure could, on some occasions, result in a mild headache.

For that reason, an environmental measurement study was undertaken to evaluate the safety of the room where sevoflurane is instilled⁴¹.

The US National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) is working on a specific environmental exposure threshold for sevoflurane⁴², with most European countries, including Spain, still lacking a specific regulation on the subject^{43,44}. It should also be mentioned that the few countries that do possess a regulation, among them the Nordic countries, have not so far established uniform threshold levels of sevoflurane^{43,45}. Threshold levels for sevoflurane range between 5 parts per million (ppm) in Denmark⁴⁶ and 20 ppm in Norway⁴⁷. Finland and Sweden have established two threshold levels: one for long-term exposure (along an 8-hour working day), which is 10 ppm, and another for short-term exposure (up to 15 minutes), which is 20 ppm^{48,49}. In Spain, the National Health and Safety Institute's Best Practice Guidelines mention that mild short-term sequelae have been reported (confusion, vertigo, nausea and drowsiness) associated with acute exposure to isoflurane, sevoflurane y desflurane at the concentrations required for anesthesia (1,000 to 10,000 ppm, depending on the gas used)⁴⁴.

In our experience⁴¹, the conditions under which topical sevoflurane is applied seem to be environmentally safe for healthcare providers as exposure levels are within the ranges accepted in several European countries for anesthetic procedures^{47,48}. As a result, we consider it important to recommend that sevoflurane be applied in well-ventilated spaces or ensuring that the air is exchanged at least three times an hour. These were the conditions under which our environmental study was conducted⁴¹.

Patient safety

The local adverse events most commonly associated with the treatment were heat, pruritus and erythema around the ulcer, which were often transient and did not result in discontinuation^{14,30}. As regards sevoflurane's safety with respect to systemic absorption, none of our patients exhibited symptoms attributable to a systemic effect of sevoflurane.

Future outlook

Application of a sevoflurane solution is technically complex. First of all, because of the need to protect healthcare workers from excessive exposure. Moreover, the drug cannot be used to treat conditions where the skin remains intact, as the latter acts as a diffusion barrier. These problems were resolved by preparation of a new sevoflurane 0.5% formulation where the drug was encapsulated in micelles converted to a gel-like structure, facilitating its application to the intact skin. This made it possible for sevoflurane to be successfully used as a topical analgesic in a patient with plantar fasciitis⁵⁰. The strong and lasting analgesic effect obtained in these patients can be attributed to the fact that, under this new formulation, sevoflurane is encapsulated in a microemulsion, which reduces volatilization allows the drug to remain on the skin for longer and diffuse to the internal tissues. This patient never experienced pruritus or erythema, two of the most common adverse events following the use of topical sevoflurane¹⁴. The absence of local adverse events associated with sevoflurane in this patient could be due to the use of a highly diluted microemulsion as compared with the standard liquid formulation and to the fact that the micelles that encapsulate the drug protect the healthy skin from direct contact. This first successful clinical experience could be conceived as a new research area, opening up the possibility that this new sevoflurane formulation might be used to treat other painful conditions where the skin remains intact.

As far as the ulcers are concerned, a problem observed in some of the patients treated with the liquid formulation was that the analgesic effect lasted only a few hours, with patients reporting pain between one dressing and the next. This problem could be addressed by preparing yet another

new formulation whereby sevoflurane would be encapsulated into microspheres. This system, which would allow for gradual elution of the drug over time, could be used also for other ether-based halogenated anesthetics⁵¹. The main advantage of this new formulation would lie in being able to control the amount of drug being released into the ulcer site over time. In addition, encapsulation would reduce volatility and therefore the potential exposure of the healthcare staff to the drug. Finally, as the microspheres are

endowed with bioadhesive properties, they would bind only to the ulcer site, sparing the skin around the wound and preventing the appearance of the adverse events commonly observed in that area.

These new formulations could be useful for the treatment of painful conditions that do not damage the skin such as the already mentioned plantar fasciitis as well some rheumatologic conditions such as trapeziometacarpal osteoarthritis or some skin disorders such as atopic dermatitis, etc.

Bibliography

1. Penna A, Gutiérrez R. Neuroscience and Anaesthesia. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2017;28:650-60.
2. Koblin DD. Mechanism of action. En: Miller RD, ed. *Anesthesia*. 5.º ed. Filadelfia, USA: Churchill Livingstone; 2000. p. 48-73.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Sevoflurane® [Internet]. Madrid: Centro de información de medicamentos (CIMA) [accessed 02/15/2021]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61451/61451ft.pdf>
4. Gerónimo M, Martínez A, Martínez M. Analgesic effect of topical sevoflurane on venous ulcer intractable pain. *Phlebologie*. 2011;40:95-7.
5. Coca-Alves P, Soldevilla-Agreda JJ. Efectividad del sevoflurano como analgésico tópico en heridas crónicas. *Máster Universitario en Gestión Integral e Investigación de las Heridas Crónicas*. Curso 2019/2020. Universidad de Cantabria.
6. García Meana JF. Utilización del sevoflurano de forma tópica en úlceras de la extremidad inferior: revisión sistematizada. *Gerokomos*. 2020;31(2):119-24.
7. Martínez Monsalve A, Gerónimo Pardo M. Sevoflurano como anestésico local en herida isquémica de paciente cardiopata con insuficiencia respiratoria secundaria a morfina. *Heridas y Cicatrización*. 2011;6:46-9.
8. Martínez-Monsalve A, Gerónimo-Pardo M. Efecto analgésico de sevoflurano aplicado tópicamente sobre úlceras varicosas dolorosas en pacientes ambulatorios. *Heridas y Cicatrización*. 2013;1:16-9.
9. Rueda-Martínez JL, Gerónimo-Pardo M, Martínez-Monsalve A, Martínez-Serrano M. Topical sevoflurane and healing of a postoperative surgical site superinfected by multi-drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and sensitive *Staphylococcus aureus* in an immunocompromised patient. *Surg Infect*. 2014;15(6):843-6.
10. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Fernández Sánchez C, Morales-Molina JA. Sevoflurano tópico: una nueva opción terapéutica paliativa en las úlceras cutáneas. *Med Palliat*. 2015;180:5.
11. Imbernón A, Blázquez C, Puebla A, Churrua M, Lobato A, Martínez M, et al. Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2016;13:1060-2.
12. Ferrara P, Domingo Chiva E, Selva Sevilla C, Campos García J, Gerónimo Pardo M. Irrigation with liquid sevoflurane and healing of a postoperative, recurrent epidural infection: A potential cost saving alternative. *World Neurosurg*. 2016;90:702.e1-5.
13. Villarreal A. Efecto del sevoflurano tópico para analgesia en lesiones ulcerativas dolorosas de pacientes diabéticos. Huapuc-Maná, Estado Sucre. Julio 2015- julio 2016. Proyecto de trabajo especial de investigación como requisito parcial para optar al título de especialista en Anestesiología. 2016.
14. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Mateo-Carrasco H, de Aranda AN, Navarro-Muñoz E, Rodríguez-Carmona R, et al. Efficacy and safety of topical sevoflurane in the treatment of chronic skin ulcers. *Am J Health-Syst Pharm*. 2017;74(9):176-82.
15. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Yoldi Bocanegra R, Sierra-García F. Reply: to Chronic venous ulcer treatment with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2017;14(3):591.
16. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palmares R, Alcázar V. Healing of chronic venous ulcer with topical sevoflurane. *Int Wound J*. 2017;14:1323-6.
17. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palmares R, Alcázar V. Treatment of chronic venous ulcers with topical sevoflurane: a retrospective clinical study. *Br J Anaesth*. 2017;119:846-7.
18. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos F, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palmares R, Alcázar V. Pain, quality of life, and functional capacity with topical sevoflurane application for chronic venous ulcers: a retrospective clinical study. *EJVES Short Report*. 2017;36:9-12.
19. Imbernón-Moya A, Ortiz-de Frutos FJ, Sanjuán-Álvarez M, Portero-Sánchez I, Merinero-Palmares R, Alcázar V. Pain and analgesic drugs in chronic venous ulcers with topical sevoflurane use. *J Vasc Surg*. 2018;68(3):830-5.
20. Amores Valenciano P, Navarro Carrillo A, Romero Cebrián MA, Gerónimo Pardo M. Topical sevoflurane as rescue therapy for refractory pain in chronic venous ulcers. *Emergencias*. 2018;30:138.
21. Sumariva Bernal M, Florencio Sayago M. Uso tópico de sevoflurano como tratamiento de úlceras vasculares: estudio piloto. *Semergen*. 2018;44(Espec Congr 17):3639.
22. Abad Gurumeta A, Conde Montero E, Ripollés Melchor J, Martínez Hurtado E, Abad Motos A, Aracil N. Control local infection and vascular ulcers pain with topical sevoflurane. *Series cases report. Eur J Anaesthesiol* 2018;35(e-Suppl 56).
23. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Morales-Molina JA, Sierra-García F, et al. Palliative care with topical sevoflurane in cancer-related skin ulcers: A case report. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;26:229-32.
24. Martínez-Monsalve A, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. Analgesic effectiveness of topical sevoflurane to perform sharp debridement of painful wounds. *J Vasc Surg*. 2019;69(5):1532-7.
25. Padilla del Rey ML, Gerónimo-Pardo M, García Fernández MR, Cartagena Sevilla J. Painful diabetic foot ulcer amputation avoided thanks to topical sevoflurane. *Rev Soc Esp Dolor*. 2019;26(4):253.
26. Quintana-Castanedo L, Recarte-Marín L, Pérez-Jerónimo L, Conde-Montero E, de la Cueva-Dobao P. Ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum successfully treated with topical sevoflurane and punch grafting. *Int Wound J*. 2019;16(5):1234-6.
27. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales-Molina JA, Fernández Sánchez C, Sierra-García F. Pain management & opioid dose reduction with topical sevoflurane instillations in intractable pain ulcers: A case report. *Braz J Pharm Sci*. 2020;56:e18309.
28. Gerónimo-Pardo M, Jiménez Roldán C. Sevoflurano como analgésico/anestésico tópico en heridas crónicas dolorosas: un nuevo ejemplo de reposicionamiento farmacológico. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2019;17(3):131-3.
29. Gencay I. Topical sevoflurane: An alternative treatment for pressure ulcers. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(12):S92-4.
30. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Agudo-Ponce D, Morales Molina JA, Fernández Sánchez C, Navajas-Gómez de Aranda A, et al. Pain reduction of topical sevoflurane vs intravenous opioids in pressure ulcers. *Int Wound J*. 2020;17(1):83-90.
31. Castillo Carrión P, Liria Sánchez PJ, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como tratamiento alternativo fuera de indicación para una úlcera por presión en paciente frágil. *Gerokomos*. 2020;31(4):268-70.
32. Pinar Sánchez J, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurano tópico como terapia de rescate para paciente frágil afecta de úlceras crónicas en piernas con dolor refractario y sobreinfectadas por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina y *Pseudomonas aeruginosa* sensible. *Caso clínico. Med Palliat*. 2020;27(2):263-7.
33. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Selva-Sevilla C, Gerónimo-Pardo M. Sevoflurane topical analgesia for intractable pain with suicidal ideation. *BMJ Support Palliat Care*. 2020;bmjspcare-2019-002023. DOI: 10.1136/bmjspcare-2019-002023
34. Fernández-Ginés FD, García-Muñoz S, Mateo-Carrasco H, Rincón-Cervera MA, Cortiñas-Sáenz M, Morales-Molina JA, et al. Innovate combination of sevoflurane dilution in dimethylsulfoxide: A stability study by gas chromatography and nuclear magnetic resonance. *World J Pharmacol*. 2016;5(3):59-67.
35. Council of Europe (COE). *European Pharmacopoeia Commission*. 6.º ed. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
36. United States Pharmacopoeial Convention. *USP 36-NF 31*. United States Pharmacopoeia: National Formulary. 31.º ed. Rockville: Md; 2013.
37. Singh J. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6:185-7.
38. Martínez M, Gerónimo M, Crespo MD. Actividad bactericida del sevoflurano frente a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2009;27:120-1.
39. Kristiansen JE, Amaral L. The potential management of resistant infections with non-antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1997;40(3):319-27.
40. Batai I, Kerenyi M, Tekeres M. The impact of drugs used in anaesthesia on bacteria. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16(7):425-40.

41. Fernández-Ginés FD, Selva-Sevilla C, Cortiñas-Sáenz M, Gerónimo-Pardo M. Occupational exposure to sevoflurane following topical application to painful wounds. *Med Lav.* 2019;110(5):363-71.
42. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Waste Halogenated Anesthetic Agents: Isoflurane, Desflurane and Sevoflurane. Notice; 71 FR 8859; Request for information; 2/21/06 [Internet] [accessed 02/15/2021]. Available at: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/archive/pdfs/niosh-064/0064-022106-FR-Notice.pdf>
43. Occupational health and safety risks in the healthcare sector. Guide to prevention and good practice [Internet] [accessed 02/15/2021]. Available at: <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/b29abb0a-f41e-4cb4-b787-4538ac5f0238>.
44. Guardino Solá X, Rosell Farrás MG. NTP 606: Exposición laboral a gases anestésicos [Internet]. Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales; 2001 [accessed 02/15/2021]. Available at: https://www.insst.es/InshWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTécnicas/NTP/Ficheros/601a700/ntp_606.pdf
45. Thoustrup Sabre A, Sørig Hougaard K. El Grupo de Expertos Nórdicos para la Documentación de Criterios de Riesgos para la Salud de los Productos Químicos. 141. Isoflurano, sevoflurano y desflurano. NR 2009; 43 (9). [Internet] Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo; 2001 [accessed 03/10/2021]. Available at: https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf.
46. Arbejdstilsynet og Videncenter para Arbejdsmiljø. Bilag Bekendtgørelse - Arbejdstilsynets bekendtgørelse nr. 655 - 31 de mayo de 2018 Arbejdstilsynet. Grænseværdier para stoffer og materialer. Bilag 2: Grænseværdier para luftforureninger mv. [Internet] [accessed 03/11/2021]. Available at: <https://amid.dk/regler/bekendtgørelser/graensevaerdier-stoffer-materialer-655/bilag-2/>
47. Norma administrativa para forurensning i arbeidsatmosfære 2009. Veiledning til arbeidsmiljøloven. Oslo: Arbejdstilsynet, 2009. [Internet] [accessed 02/16/2021]. Available at: http://www.vestteknikk.no/vestteknikk/public/getAttachment?ATTACHMENT_ID=1348&TYPE=ARTICLE&ID=1340.
48. HTP-värden 2018. Koncentrationer som befunnits skadliga. Helsingfors: Social- och hälsovårdsministeriets publikationer 10/2018. [Internet] [accessed 02/16/2021]. Available at: https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/160972/STM_10_2018_HTPvarden_2018_WEB.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
49. Hygieniska gränsvärden. Arbetsmiljöverkets författningssamling. Arbetsmiljöverkets föreskrifter och allmänna råd om hygieniska gränsvärden, AFS 2018: 1. Estocolmo: Arbetsmiljöverket; 2018 [Internet] [accessed 02/16/2021]. Available at: <https://www.av.se/globalassets/filer/publikationer/foreskrifter/hygieniska-gransvarden-afs-2018-1.pdf>.
50. Fernández-Ginés FD, Cortiñas-Sáenz M, Navajas-Gómez de Aranda A, Navas-Martínez MC, Sierra-García F. Topical sevoflurane: analgesic management in a marathon runner with plantar fasciitis. *Sport Sci Health.* 2018;14(6):459-62.
51. Fernández Ginés FD. Composition of analgesic bioadhesive healing microspheres. United States Patent and Trademark Office. N.º 14/817231.



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de riesgos mediante modelos *big data* del uso de medicamentos peligrosos en Unidades de Hospitalización a Domicilio: protocolo de estudio

Assessing the risk of using hazardous drugs in Hospital-at-Home Units: a big data study protocol

Mari A. Bernabeu-Martínez^{1,2}, Pedro García-Salom³,
Amparo Burgos-San José^{3,4}, Luis M. Álvarez-Sabucedo⁴,
Carmina Wanden-Berghe^{5,6}, Javier Sanz-Valero^{1,7}

¹Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia, Universidad Miguel Hernández, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de San Juan de Alicante, Alicante, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. ⁴E.E. Telecomunicación, Universidad de Vigo, Vigo, España. ⁵Unidad de Hospitalización a Domicilio, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante, España. ⁷Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Mari A. Bernabeu Martínez
Hospital General Universitario
San Juan de Alicante
Carretera N-332, s/n
03550 San Juan de Alicante, España.

Correo electrónico:
bernabeu_marmar@gva.es.

Recibido el 30 de noviembre de 2020;
aceptado el 25 de febrero de 2021.
Early Access date (06/10/2021).
DOI: 10.7399/fh.11610

Cómo citar este trabajo

Bernabeu-Martínez MA, García-Salom P, Burgos-San José A, Álvarez-Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Análisis de riesgos mediante modelos *big data* del uso de medicamentos peligrosos en Unidades de Hospitalización a Domicilio: protocolo de estudio. *Farm Hosp.* 2021;45(5):282-6.

Resumen

Objetivo: Describir el protocolo del estudio para la instauración del control del proceso de los medicamentos peligrosos que asegure la calidad y su trazabilidad, mediante el análisis de riesgos, desarrollando e implantando una herramienta informatizada que, gracias a la utilización de técnicas de *big data*, permita conocer y auditar el conjunto del sistema de forma continua y dinámica.

Método: Mediante los procesos de notación gráfica normalizada *Business Process Model Notation* se desarrollarán los flujogramas específicos que permitan conocer las etapas del proceso de los medicamentos peligrosos que determinen la trazabilidad total del sistema. Cada una de las etapas será recogida en los cuadros de gestión, donde a través de la probabilidad del suceso y su gravedad se calculará el índice de criticidad de cada punto de control que se determine, y se establecerán las medidas de control. A partir de los cuadros de gestión se desarrollará el soporte tecnológico para la captura de todos los datos que sean pertinentes al

Abstract

Objective: This article describes a study protocol for the implementation of quality and traceability control in the hazardous medication circuit through an analysis of risks and the development and introduction of a Big Data-based software application aimed at performing a continuous and dynamic audit of the whole system.

Method: A standardized graphical modeling tool called *Business Process Model Notation* will be used to generate a detailed description of each of the stages in the hazardous medication circuit with a view to ensuring full traceability of the system. The information on each stage will be collected in a flowchart, which will be used—together with each event's likelihood of occurrence and severity—as a basis to calculate the criticality index of the different control points established and to determine any control measures that may be required. The flowcharts will also be used to develop the technological support needed to capture all such data as may be relevant to the model. Proper quality control of the process will be

PALABRAS CLAVE

Sustancias peligrosas; Antineoplásicos; Citostáticos;
Salud laboral; Control de calidad; Medición de riesgo;
Gestión de la información.

KEYWORDS

Hazardous substances; Antineoplastic agents;
Cytostatic agents; Occupational health; Quality control;
Risk assessment; Information management.



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.

modelo. Para asegurar el control de la calidad del proceso se optará por agentes *software* cliente, que permitan en fases posteriores aplicar herramientas eficientes en el procesamiento de datos de modo automático. A partir de aproximaciones metodológicas del *big data*, y en particular del ámbito de *machine learning*, se desarrollarán algoritmos sobre el repositorio de datos generado para poder obtener patrones que permitan mejorar los protocolos de aplicación. Por último, para asegurar el funcionamiento del proceso se realizará la verificación clínico-farmacéutica y la revisión completa, técnico-documental, de los sistemas de control y registro.

Conclusiones: La generación del sistema de gestión de riesgos mediante tecnología móvil permitirá integrar los medicamentos peligrosos en un sistema normalizado, con el fin de mejorar la seguridad, calidad y trazabilidad del proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos.

Introducción

Antecedentes

Los sistemas actuales de gestión priorizan la atención sanitaria orientada hacia la calidad y la eliminación o corrección de prácticas inseguras. Así, la Organización Mundial de la Salud¹, para conocer la adecuación de los procesos establecidos en la asistencia sanitaria, propone los procedimientos de validación. Estos se definen como la técnica mediante la cual se establece evidencia documentada de que un proceso específico proporciona en forma consistente un resultado que cumple con las especificaciones predeterminadas y sus caracteres de calidad.

Dentro de los complejos procesos asistenciales que tienen lugar en los centros sanitarios, la administración de medicamentos constituye sin duda uno de los más relevantes. Sin embargo, con frecuencia se olvida que, antes de llegar al punto de administración, el medicamento sigue un largo camino que ha implicado una manipulación más o menos sofisticada en el que es necesario garantizar la seguridad, pero en este caso de los profesionales que lo manipulan. Y es conocido que ciertos medicamentos, como los medicamentos peligrosos (MP), llevan implícita una mayor carga de riesgo².

Hay que tener en cuenta que la exposición a estos riesgos para profesionales se produce tanto durante la estancia en el centro sanitario como en el domicilio de los pacientes. Más aún en el entorno de la atención domiciliaria, en el cual las condiciones en el lugar de trabajo (la casa del paciente) suelen ser no controladas y carentes, en la mayoría de las ocasiones, de supervisión directa³.

En este tipo de contextos, con el objetivo de minimizar errores en los diversos procedimientos, se tiende a generar guías de práctica clínica y recomendaciones de actuación. Un protocolo correctamente definido garantiza en un alto grado la viabilidad teórica, la calidad y la seguridad del proceso para el que se ha diseñado. El factor que determina si se alcanzan dichas metas es la adherencia al protocolo de las diferentes actuaciones llevadas a cabo por los agentes involucrados.

Así pues, en este tipo de contextos de alto riesgo, durante la propia ejecución de los procesos es necesario controlar que se están siguiendo los protocolos preestablecidos y que se obtienen los resultados esperados. Para ello se tiende a definir instantes y/o lugares en los procesos en los que es necesario (o recomendable) monitorizar las actuaciones que se llevan a cabo. Estos elementos se conocen como puntos de control (PC) y permiten la verificación de los requisitos impuestos.

Ahora bien, se deben determinar aquellos PC que necesiten de una especial vigilancia, denominándose puntos críticos de control (PCC)⁴. A partir de los PC y de los PCC, se generan registros con datos extraídos de la monitorización aplicada, lo que se conocen como trazas, que permiten dejar constancia explícita de los estados y/o de las interacciones existentes entre los diferentes elementos participantes en los diversos procesos. Un historial de trazas exhaustivo y completo permitiría rastrear la historia, aplicación o localización de una entidad. Esta práctica se conoce como trazabilidad.

Es coherente controlar que todas las operaciones se llevan a cabo del modo previsto, y disponer de la documentación necesaria para llevar a cabo una exhaustiva evaluación del proceso de los MP. Pero los sistemas actuales de control son retrospectivos y no es posible evitar ciertas deficien-

ensured by client software agents intended to allow automatic application of efficient data processing tools at the different phases. In addition, Big Data methodologies, in particular machine learning, will be used to develop algorithms based on the repository of generated data to come up with patterns capable of improving the protocols to be applied. Lastly, proper operation of the process will be ensured by means of clinical-pharmaceutical verification and a full technical-documentary review of control and registration systems.

Conclusions: The development of a risk management system based on mobile technology will allow integration of hazardous drugs into a standardized system, ensuring the safety, quality, and traceability of the hazardous medication handling process.

cias en el seguimiento, aunque sirven para identificar puntos con posibilidad de error y por tanto susceptibles de mejora⁵.

Por el contrario, contar con sistemas de respuesta rápida que consigan evitar, o al menos prevenir, los posibles riesgos de los MP, supondría una mejora sustancial para la seguridad de los profesionales sanitarios. En tal sentido, este proyecto propone la introducción de tecnologías propias de la web semántica y del *big data* que permitan implementar herramientas capaces de procesar en poco tiempo grandes cantidades de datos para la obtención de patrones que puedan guiar la toma de decisiones.

Hipótesis y objetivos

Aunque la significación clínica del riesgo asociado a la exposición continuada a bajos niveles de MP no está firmemente establecida, existen suficientes indicios de que pueden generar efectos adversos a largo plazo que hacen aconsejable tomar medidas de prevención. Por tanto, el conocimiento y evaluación de los riesgos que configuran el proceso de los MP podría contribuir a minimizar los peligros asociados a estos medicamentos.

El objetivo de este trabajo es describir el protocolo de estudio para el desarrollo e implementación de un sistema integral informatizado de control/verificación del proceso de manipulación de los MP, mediante el análisis de riesgos, que permita el control de la calidad y trazabilidad de los MP, de forma continua y dinámica, a través de las Unidades de Hospital a Domicilio (UHD) mediante modelos *big data*.

Métodos

Alcance y ámbito de aplicación

Los controles y técnicas que se desarrollen serán aplicables a los riesgos químicos del proceso de conservación, transporte, administración y gestión de residuos de MP, involucrando a los Servicios de Farmacia y a las UHD de los hospitales participantes (dos hospitales generales de tercer nivel).

Diseño

Se diseñarán los procesos mediante notación gráfica normalizada *Business Process Model Notation* a partir de la metodología implementada anteriormente⁶, que permitirá la representación de las etapas en un formato de flujo de trabajo.

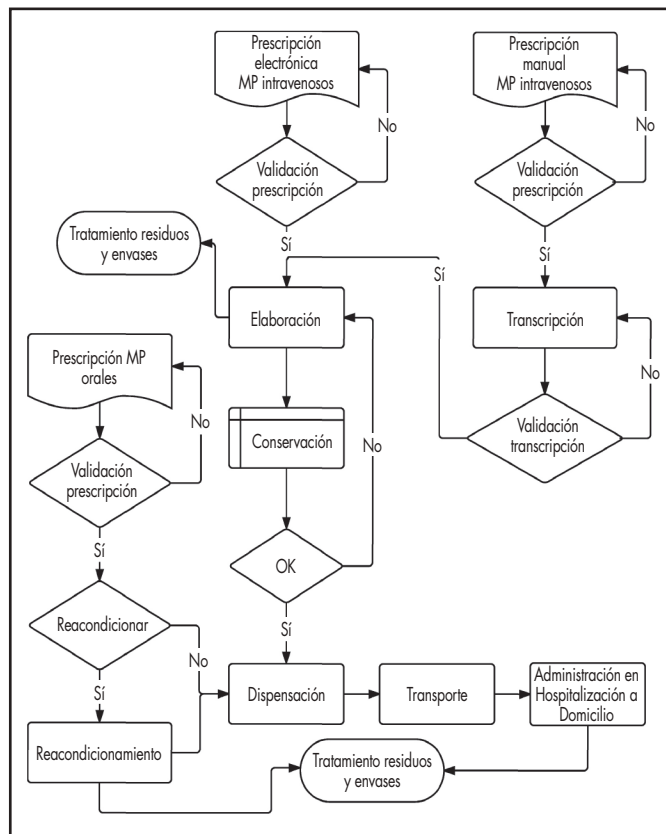
Medicamentos a estudio

Se considerarán los MP incluidos en las listas del *National Institute for Occupational Safety and Health*⁶.

Etapas y control de la trazabilidad

A partir de un flujograma general (Figura 1) se generarán, mediante consenso de expertos, los flujogramas específicos que reflejen con detalle las etapas del proceso y las operaciones que las componen. Las etapas del proceso se obtuvieron a partir de la revisión sistemática llevada a cabo por Bernabeu *et al.*⁷ El consenso de expertos se llevará a cabo mediante grupo nominal y técnicas documentales, utilizando un método mixto mediante dos

Figura 1. Diagrama del proceso general de los medicamentos peligrosos (MP).



rondas presenciales (reunión de los participantes y aprobación de propuestas) y tres rondas enmascaradas (revisión del material de forma individual).

Análisis de criticidad

A partir de las técnicas normalizadas de control de peligros (*hazard identification*) se elaborará el cuadro de gestión que permita la identificación de los peligros significativos y la aplicación de las medidas de control apropiadas para eliminar o mitigar el riesgo.

Para la secuenciación de decisiones para identificar los PCC se tendrá en cuenta el *Recommended International Code of Practice-General Principles of Food Hygiene CAC/RCP 1-1969, Rev. 5-2020*⁸.

Las variables para la caracterización de cada peligro serán: [1] presencia (existencia del peligro); [2] incorporación o contaminación; [3] generación o crecimiento del peligro y [4] supervivencia (persistencia del peligro).

Las variables para la gestión del proceso serán: [1] etapa; [2] probabilidad del suceso (P); [3] gravedad de los daños (G); [4] índice de criticidad (IC): $P \times G$; [5] pasos del árbol de decisiones: P1, P2, P3 y P4; [6] PC; [7] PCC y [8] medida de control.

Cálculo del índice de criticidad para cada uno de los peligros

Para evaluar cada peligro identificado se usarán los criterios establecidos por la *International Featured Standards (IFS Global Markets HPCP)*.

El índice de criticidad (IC) es el valor que se obtiene del producto entre la probabilidad del suceso y la gravedad de los daños ($IC = P \times G$).

El cálculo del IC permitirá determinar qué puntos serán PC y cuáles deberán ser sometidos a la secuenciación de decisiones para la identificación, o no, como PCC, y poder establecer una medida de control sobre la causa del peligro.

La cuantificación inicial de la P y la G de los daños que permita determinar el IC de cada etapa del proceso se realizará mediante consenso de

expertos (grupo nominal y técnicas documentales). Para tal fin se recurrirá a profesionales sanitarios (médicos/as, enfermeros/as y farmacéuticos/as) con reconocida experiencia en la gestión de los MP, bien por su labor asistencial (tanto a nivel hospitalario, ambulatorio o domiciliario) o bien por sus conocimientos técnicos en la materia, consultando para ello al Grupo Español para el Desarrollo de la Farmacia Hospitalaria (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), al grupo de trabajo de gestión y calidad de la Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio (SEHAD) y a los profesionales adscritos a servicios de prevención de riesgos laborales y medicina preventiva a través de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo (ENMT).

Desarrollo del soporte tecnológico

Sobre el sistema de análisis de peligros y PCC (APPCC) generado se diseñará un sistema de base telemática para la captura de todos los datos que sean pertinentes (los modelos propuestos para el análisis de riesgos y su trazabilidad también han sido testados en el ámbito hospitalario^{9,11}). Para ello se optará por agentes *software* cliente que se ejecuten en dispositivos adaptados (*tablets* y *smartphones*) y que centralicen los datos en un servidor de datos común.

Tras esta primera fase, se procederá al procesado de estos datos mediante el uso de técnicas de *data analytics*. El análisis *big data* se desarrollará mediante modelos matemáticos que permitan controlar tanto los PC como los PCC. Estos modelos se aplicarán sobre los datos que se almacenen en el servidor de proyecto y permitirán conocer en tiempo real los valores para cada parámetro específico.

Recolección de los datos

Los datos de gestión, implantación y pilotaje serán recogidos mediante dispositivos de lectura óptica (*tablet* o *smartphone*) compatibles con el sistema Android de última versión y guardados en el repositorio localizado en el servidor del proyecto.

Los datos documentales y del soporte tecnológico serán generados tras el desarrollo del sistema APPCC.

Sistema de control y registro de datos

El registro de eventos se realizará siguiendo un modelo formalizado de conocimiento conforme a los estándares de la web semántica (el lenguaje SPARQL, que permite operaciones para el mantenimiento —creación, modificación y borrado— de datos). Dentro de esta línea, se generará una ontología de dominio transversal que se complementará con una capa superior más enfocada al modelizado de MP. Esta información se almacenará en un repositorio de *linked open data (LOD)* sobre el que existirá un SPARQL *endpoint* (esta tecnología facilita el diseño de los flujos de gestión y permite que puedan ser compartidos por diferentes entornos y usuarios).

Verificación técnico-documental

Una vez diseñado el sistema, éste será sometido a una verificación que englobe todos los documentos generados, así como las técnicas implementadas.

Para el testado se realizarán emulaciones locales para los diversos ámbitos de aplicación. Para ello se llevará a cabo un control *test/retest* para detectar los posibles errores o situaciones conflictivas en los diferentes contextos y procesos de control a lo largo de todo el ciclo de los MP¹¹, lo que permitirá controlar la validez interna del proceso.

Verificación clínico-farmacéutica del proceso

El sistema de control de MP será verificado independientemente en los centros participantes. Una vez se compruebe la idoneidad de todo el sistema, se fijará el plazo de vigencia, estableciendo el periodo para su revisión y verificación (validez externa).

Compatibilidad con las acciones de vigilancia

El sistema de APPCC será compatible con las acciones de vigilancia de los Servicios de Prevención de los hospitales participantes.

Consideraciones éticas

El proyecto propuesto se basa únicamente en el control de las etapas MP, sin considerar, en ningún momento, datos del paciente. En todo caso, se garantizará la confidencialidad de los datos de los profesionales sanitarios que participen en el proyecto, en aras del cumplimiento de la Declaración de Helsinki de 1975, con sus sucesivas revisiones.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante (Ref. CEIC PI2017/93).

Discusión

La Ley española 29/2006, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, en su artículo 87, alude a la trazabilidad de los medicamentos con el fin de asegurar y reforzar la seguridad de los mismos. Resulta imprescindible, para ello, disponer de un sistema transparente, fiable y ágil que permita reaccionar con rapidez y de forma adecuada ante riesgos detectados de calidad y seguridad de los medicamentos¹².

En el contexto de los MP, la trazabilidad permite seguir su movimiento a través de las etapas de su ciclo de vida. En la actualidad existen diferentes propuestas tecnológicas de trazabilidad centradas, en especial, en el ámbito logístico. Pero, desafortunadamente, este tipo de despliegues se basan en el registro automático de la ubicación temporal del producto y no permiten cubrir de forma inmediata todos los requisitos de la gestión integral de control en un contexto como el de los MP. Ahora, las tecnologías móviles están aportando nuevas soluciones basadas en modelos de atención integral que hacen muy atractiva su aplicación en la mejora de la atención clínica¹³.

Los sistemas computarizados pueden ser de gran ayuda en el proceso de manipulación de MP, ya que estas aplicaciones pueden disponer de sistemas de alerta que ayuden a comprobar las desviaciones de los límites de seguridad que se establezcan en el transcurso de la validación.

En el contexto de los MP, el desarrollo tecnológico se ha centrado fundamentalmente en el ámbito oncohematológico, con especial interés en la etapa de elaboración y administración (sistemas de identificación de medicamentos y pacientes, tales como *Radio Frequency Identification*, código de barras, *data matrix* o sistemas de robotización para la preparación). No obstante, el objetivo de estas nuevas tecnologías se focaliza fundamentalmente en garantizar la trazabilidad del proceso y, en última instancia, la seguridad del paciente, pero exceptuando los robots automatizados, la mayoría de ellos no controlan el riesgo de exposición del profesional que los manipula. Hasta la fecha, y salvo omisión, no se encuentran publicados sistemas integrales de gestión de riesgos para el profesional sanitario que manipula MP que utilicen las nuevas tecnologías de la información.

Sin embargo, hoy en día, existen ya propuestas de tecnologías aplicadas a la trazabilidad y el APPCC de las mezclas nutrientes parenterales¹⁴ que ofrecen la posibilidad de desarrollar sistemas sencillos de alta seguridad. Un nuevo paso sería la adaptación de estas nuevas aplicaciones a la gestión de los MP. Ahora bien, en este caso no bastaría con el simple conocimiento del cumplimiento y verificación de las etapas del proceso, habría que incidir, en mayor medida, en un sistema de verificación y retroalimentación de los datos, relacionados con la P del suceso y su G, que permitiera un total control de todos los PCC que se establezcan. Es decir, una tarea fundamental en la consecución de estos objetivos sería la obtención y tratamiento de los datos. Resultará necesario un sistema de captura de datos eficiente, no intrusivo e interoperable que permita disponer del soporte documental necesario para poder aplicar los mecanismos de procesado de datos. El problema podría surgir en la selección de las técnicas que se emplearán para este fin. Dado el volumen de datos esperado, no solo en el pilotaje, sino también en fases posteriores de producción, podría

resultar que el uso de las técnicas propias de la estadística "clásica" no fuera suficiente. La necesidad de tratar con volúmenes ingentes de datos y su disponibilidad, en muchos casos, en tiempo real (no se conocerán de antemano y sólo estarían a disposición durante el propio cómputo), estimula a proponer el uso de técnicas de *data analytics*. La idea es, por tanto, recurrir a aproximaciones metodológicas de *big data* (y en particular del ámbito de *machine learning*) tales como redes bayesianas, redes neuronales, técnicas de *clustering* automático, etc. Esto permitirá la obtención de patrones, tendencias y modelos para una mayor rentabilidad de datos relacionados con los PCC y, por ende, la posibilidad de la gestión dinámica de los posibles peligros, sumado a la posibilidad de conocer la integridad del sistema en todo momento y poder gestionar el proceso de los MP de forma totalmente eficiente^{15,16}.

Fortalezas

A fin de disponer de una herramienta de estas características, el equipo investigador atesora experiencia contrastable en el diseño e implementación finalista de plataformas como la descrita^{11,17}.

Por otra parte, la buena aceptación de aplicaciones móviles de bajo costo y fácil uso, como la que se propone desarrollar, ha sido demostrada en anteriores estudios, que describen que estas aplicaciones son adaptables y beneficiosas para la aplicación clínica¹⁸.

Por último, la exhaustiva revisión de las etapas del proceso y el carácter multicéntrico de este trabajo permitirán la aplicabilidad futura de la herramienta en otros centros.

Limitaciones

Las limitaciones derivan de la no existencia de niveles de referencia de todos los MP (límites críticos) que permitan establecer de forma directa la consecución última del objetivo del sistema APPCC, es decir, la disminución de la exposición a los MP. Ahora bien, la disminución del riesgo al controlar la calidad de la trazabilidad del proceso, así como el conocer de forma actualizada las posibles no conformidades, garantiza un mayor conocimiento de aquellas etapas que pueden producir mayor peligro, y por tanto, de manera indirecta, una reducción de la potencial exposición.

Por todo lo anteriormente expuesto, se considera que los MP deben integrarse en un sistema normalizado de gestión con el fin de mejorar la seguridad del paciente y de los profesionales sanitarios, a la vez que se maximiza la eficiencia de los recursos y minimizan los incidentes procesales, garantizando la calidad, la trazabilidad y la seguridad del proceso de manipulación de MP en la UHD.

Financiación

Este trabajo cuenta con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, España, mediante el Proyecto de Investigación en Salud con referencia PI16/00788.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Identificar los peligros y los riesgos derivados de la exposición a los medicamentos peligrosos en la Unidad de Hospital a Domicilio.

Este trabajo permitirá a cada centro analizar los puntos críticos y establecer medidas tanto preventivas como correctoras.

Bibliografía

1. Department of Essential Medicines and Health Products. Proposal for revision of the supplementary guidelines on good manufacturing practices: appendix 7: non-sterile process validation. Report No.: Working document QAS/13.527/Rev.2 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. [Consultado 15/02/2021] Disponible en: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Validation_QAS13-527_11042013.pdf
2. Valero-García S, López-Briz E, Vila-Clerigues N, Poveda-Andrés J. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. *Farm Hosp*. 2016;40(2):124-30. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462
3. Jong T, Pawlowska-Cyprysiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the

- healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Agency for Safety and Health at Work; 2015.
4. García H, Santos Menéndez E, Windels B. Traceability Management Architectures Supporting Total Traceability in the Context of Software Engineering. *International Journal on Information Technologies and Knowledge*. 2008;2(4 Suppl):1723.
 5. Bernabéu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñero Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp*. 2015;39(6):358-68. DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9689
 6. Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O'Callaghan JP. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2016. Report No.: 2016-161.
 7. Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous drugs: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197172. DOI: 10.1371/journal.pone.0197172
 8. Codex Alimentarius Commission. Recommended international code of practice-General principles of food hygiene. 2020 Rev. Report No.: CAC/RCP 1-1969. Rev.5:2020.
 9. International Featured Standards (IFS Global Markets HPC) [monografía de Internet] [consultado 15/02/2021]. Disponible en: <https://www.ifs-certification.com/index.php/es/ifs>
 10. Alonso Roris V, Santos Gago J, Álvarez Sabucedo L, Ramos Merino M, Sanz-Valero J. A Telematic Based Approach Towards the Normalization of Clinical Praxis. En: *New Advances in Information Systems and Technologies*. Geneve, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 659-70.
 11. Alonso Roris VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM, Sanz-Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the Context of Parenteral Nutrition: Description of a Framework and a Prototype App. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(2):e57. DOI: 10.2196/resprot.4907
 12. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 178 (27 de julio de 2006).
 13. Nasi G, Cucciniello M, Guerrazzi C. The role of mobile technologies in health care processes: the case of cancer supportive care. *J Med Internet Res*. 2015;17(2):e26. DOI: 10.2196/jmir.3757
 14. Cervera Peris M, Alonso Roris VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo L, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Management of the General Process of Parenteral Nutrition Using mHealth Technologies: Evaluation and Validation Study. *JMIR MHealth UHealth*. 2018;6(4):e79. DOI: 10.2196/mhealth.9896
 15. Chazard E, Ficheur G, Merlin B, Serrot E, PSIP Consortium, Beuscart R. Adverse drug events prevention rules: multi-site evaluation of rules from various sources. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:102-11. DOI: 10.3233/978-1-60750-043-8-102
 16. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst*. 2014;2(1):3. DOI: 10.1186/2047-2501-2-3
 17. Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM. QR Codes: Outlook for Food Science and Nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(6):973-8. DOI: 10.1080/10408398.2012.742865
 18. Zhang M, Cheow E, Ho CS, Ng BY, Ho R, Cheok CCS. Application of low-cost methodologies for mobile phone app development. *JMIR MHealth UHealth*. 2014;2(4):e55. DOI: 10.2196/mhealth.3549



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

Assessing the risk of using hazardous drugs in Hospital-at-Home Units: a big data study protocol

Análisis de riesgos mediante modelos *big data* del uso de medicamentos peligrosos en Unidades de Hospitalización a Domicilio: protocolo de estudio

Mari A. Bernabeu-Martínez^{1,2}, Pedro García-Salom³,
Amparo Burgos-San José^{3,4}, Luis M. Álvarez-Sabucedo⁴,
Carmina Wanden-Berghe^{5,6}, Javier Sanz-Valero^{1,7}

¹Department of Public Health and Science History, Universidad Miguel Hernández, Campus de Sant Joan d'Alacant, Alicante. Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital General Universitario de San Juan de Alicante, Alicante. Spain. ³Department of Pharmacy, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain. ⁴E.E. Telecomunicación, Universidad de Vigo, Vigo. Spain. ⁵Hospital-at-Home Unit, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante. Spain. ⁶Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL-FISABIO), Alicante. Spain. ⁷Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Mari A. Bernabeu Martínez
Hospital General Universitario
San Juan de Alicante
Carretera N-332, s/n
03550 San Juan de Alicante. Spain.

Email:
bernabeu_marmar@gva.es.

Received 30 November 2020;
Accepted 25 February 2021.
Early Access date (06/10/2021).
DOI: 10.7399/fh.11610

How to cite this paper

Bernabeu-Martínez MA, García-Salom P, Burgos-San José A, Álvarez-Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Assessing the risk of using hazardous drugs in Hospital-at-Home Units: a big data study protocol. *Farm Hosp.* 2021;45(5):282-6.

Abstract

Objective: This article describes a study protocol for the implementation of quality and traceability control in the hazardous medication circuit through an analysis of risks and the development and introduction of a Big Data-based software application aimed at performing a continuous and dynamic audit of the whole system.

Method: A standardized graphical modeling tool called *Business Process Model Notation* will be used to generate a detailed description of each of the stages in the hazardous medication circuit with a view to ensuring full traceability of the system. The information on each stage will be collected in a flowchart, which will be used—together with each event's likelihood of occurrence and severity—as a basis to calculate the criticality index of the different control points established and to determine any control measures that may be required. The flowcharts will also be used to develop the technological support needed to capture all such data as may be relevant to the model. Proper quality control of the process will be ensured by client software agents intended to allow automatic applica-

Resumen

Objetivo: Describir el protocolo del estudio para la instauración del control del proceso de los medicamentos peligrosos que asegure la calidad y su trazabilidad, mediante el análisis de riesgos, desarrollando e implantando una herramienta informatizada que, gracias a la utilización de técnicas de *big data*, permita conocer y auditar el conjunto del sistema de forma continua y dinámica.

Método: Mediante los procesos de notación gráfica normalizada *Business Process Model Notation* se desarrollarán los flujogramas específicos que permitan conocer las etapas del proceso de los medicamentos peligrosos que determinen la trazabilidad total del sistema. Cada una de las etapas será recogida en los cuadros de gestión, donde a través de la probabilidad del suceso y su gravedad se calculará el índice de criticidad de cada punto de control que se determine, y se establecerán las medidas de control. A partir de los cuadros de gestión se desarrollará el soporte tecnológico para la captura de todos los datos que sean pertinentes al modelo. Para asegurar el control de la calidad del proceso se optará por

KEYWORDS

Hazardous substances; Antineoplastic agents;
Cytostatic agents; Occupational health; Quality control;
Risk assessment; Information management.

PALABRAS CLAVE

Sustancias peligrosas; Antineoplásicos; Citostáticos;
Salud laboral; Control de calidad; Medición de riesgo;
Gestión de la información.



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.

tion of efficient data processing tools at the different phases. In addition, Big Data methodologies, in particular machine learning, will be used to develop algorithms based on the repository of generated data to come up with patterns capable of improving the protocols to be applied. Lastly, proper operation of the process will be ensured by means of clinical-pharmaceutical verification and a full technical-documentary review of control and registration systems.

Conclusions: The development of a risk management system based on mobile technology will allow integration of hazardous drugs into a standardized system, ensuring the safety, quality, and traceability of the hazardous medication handling process.

Introduction

Background

Current management systems prioritize quality-driven healthcare and the suppression or mitigation of unsafe practices. In this respect, the World Health Organization¹ has proposed a series of validation procedures to determine the appropriateness of specific healthcare processes. These procedures comprise a series of techniques aimed at finding documentary evidence that the results of a given process consistently comply with the predetermined specifications and the required quality standards.

Drug administration is undoubtedly one of the most important and complex processes that take place in any health center. However, it is often forgotten that before reaching the patient's bedside, the drug goes through a lengthy circuit that often involves more or less sophisticated manipulation. Guaranteeing the safety of the personnel handling those medications, especially when such medications are hazardous drugs (HDs), is a key concern for any hospital².

It must be taken into consideration that healthcare providers may be exposed to risks related to drug manipulation both within the hospital and at the patients' homes, where conditions tend to be poorly controlled and direct supervision nonexistent³.

Clinical guidelines and recommendations have been produced to minimize the incidence of errors involved in drug handling in those environments. A well-defined protocol goes a long way in ensuring the theoretical feasibility, quality, and safety of the process for which it has been designed. The factor that determines whether the desired goals can be achieved is adherence by the healthcare providers to such protocols when performing the various steps of the drug handling process.

In these high-risk contexts it is essential to ensure that all pre-established protocols are followed during drug handling and that the expected results are achieved. To do this, certain points of time and/or events, known as control points (CPs), must be defined at which the actions carried out must (should) be monitored. CPs allow verification of the requirements established.

Now, not all CPs are equally critical. For every hazardous process there will be CPs that require specific monitoring; these are known as critical control points (CCPs)⁴. Both CPs and CCPs are used as a basis to generate data records containing information on the monitoring exercise. Such data records, known as traces, allow for an explicit statement to be made about the states and/or interactions between the different elements involved in the various processes carried out. A thorough and complete log of traces makes it possible to trace the history, usage, and location of an entity. This ability is known as traceability.

It is essential to ensure that all operations are performed in the expected manner and to take the steps required to carry out an exhaustive assessment of the HD process. However, current monitoring systems tend to be retrospective and, although they are capable of identifying potential errors, i.e., potential areas for improvement, they are unable to avoid deficiencies in the follow-up process⁵.

The availability of rapid-response systems that allow avoidance, or at least prevention, of potential risks associated to HDs would significantly contribute to bolstering healthcare providers' safety. In this regard, this project proposes introducing Semantic Web and Big Data technologies which,

agentes *software* cliente, que permitan en fases posteriores aplicar herramientas eficientes en el procesamiento de datos de modo automático. A partir de aproximaciones metodológicas del *big data*, y en particular del ámbito de *machine learning*, se desarrollarán algoritmos sobre el repositorio de datos generado para poder obtener patrones que permitan mejorar los protocolos de aplicación. Por último, para asegurar el funcionamiento del proceso se realizará la verificación clínico-farmacéutica y la revisión completa, técnico-documental, de los sistemas de control y registro.

Conclusiones: La generación del sistema de gestión de riesgos mediante tecnología móvil permitirá integrar los medicamentos peligrosos en un sistema normalizado, con el fin de mejorar la seguridad, calidad y trazabilidad del proceso de manipulación de los medicamentos peligrosos.

through the implementation of tools capable of processing large amounts of data within a short period of time, may produce patterns that could guide decision-making.

Hypothesis and purpose

Although the clinical significance of the risks associated with continuous exposure of low levels of HDs has not been firmly established, enough signs exist indicating that such an exposure may result in long-term adverse events warranting the adoption of prevention measures. A better understanding and an evaluation of the risks inherent in the HD handling process could contribute to minimizing the hazards associated with these drugs.

The purpose of this study is to describe a study protocol aimed at developing and implementing an integrated Big Data-based IT risk analysis system capable of monitoring/verifying the HP handling process, which allows continuous and dynamic quality and traceability control of HDs by hospital-at-home units (HHUs).

Methods

Scope

The controls and techniques developed on the basis of this study will be applied to the chemical risks associated to the storage, transport, administration and management of HD residues by the pharmacy departments and HHUs of the two participating (third-level) hospitals.

Design

A standardized graphical modeling tool called *Business Process Model Notation* will be used to design processes based on the previously implemented methodology⁶, which will allow representation of the different phases in one single workflow.

Drugs to be analyzed

The study cohort will be made of the HDs included in the List of Hazardous Drugs of the National Institute for Occupational Safety and Health⁶.

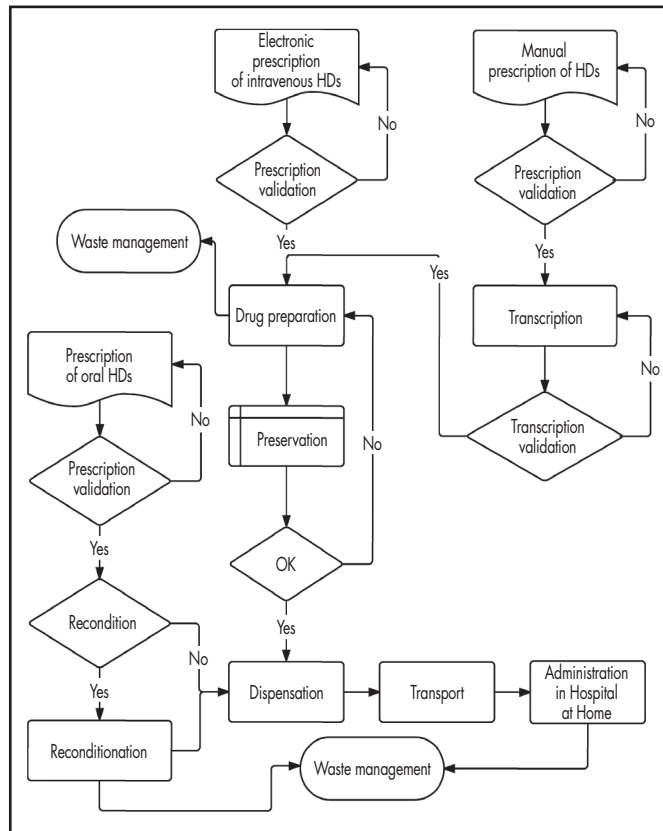
Stages and traceability control

Using a general flowchart (Figure 1) as a basis, specific flowcharts will be designed by an expert group with details of the different stages of the process and the operations they comprise. The stages of the process were obtained from the systematic review carried out by Bernabeu *et al.*⁷ Consensus among the experts will be obtained through the nominal group technique and a series of documentary techniques. This combined method will comprise two face-to-face rounds (meeting of participants and approval of proposals) and three masked rounds (individualized review).

Criticality analysis

Standardized hazard identification techniques will be used to create a dashboard that will allow detection of significant hazards and application of appropriate control measures to prevent or mitigate risks.

Figure 1. Flowchart of the general process of hazardous drugs (HDs) management.



Sequencing of decisions geared towards identifying CCPs will be carried out in accordance with the Recommended International Code of Practice: General Principles of Food Hygiene (CAC/RCP 1-1969, Rev. 5-2020)⁸.

The variables considered for characterizing each hazard will be as follows: [1] existence of a hazard; [2] incorporation and contamination; [3] inception or escalation of the hazard; and [4] persistence of the hazard (continuity).

The variables for managing the process will be: [1] stage; [2] likelihood of occurrence (L); [3] severity of the damage (S); [4] criticality index (CI): $L \times S$; [5] Steps of the decision tree: S1, S2, S3 and S4; [6] CP; [7] CCP; [8] Control measure.

Calculating the criticality index for each hazard

Each hazard identified will be evaluated using the criteria established in the IFS Global Markets HPC program⁹.

The criticality index (CI) is the value obtained by multiplying the likelihood of occurrence of an undesired event by the severity of its potential consequences ($CI = L \times S$).

Calculation of the CI helps determine which points will be CPs and which must be subject to sequencing of decision-making to decide whether they constitute CCPs and, if appropriate, establish a control protocol to address any potential hazards.

Initial quantification of the L and S of undesired events and their potential consequences to determine the CI of each stage in the process is carried out by consensus among the experts (nominal group and documentary techniques). These will be healthcare providers (physicians, nurses, and pharmacists) adept at managing HDs as a result of either their work experience (at a hospital, healthcare center or HHU) or because of their technical expertise in the area. Recruitment of such experts will be carried out with the assistance of the Spanish Group for the Development of Hospital Pharmacy (GEDEFO), the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH), the Management and

Quality Working Group of the Spanish Hospital at Home Society (SEHAD), and occupational hazard and preventive medicine practitioners from the Spanish School of Occupational Medicine (ENMT).

Development of the technological support

A digital Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) system will be generated to capture all relevant data (all the models proposed for the analysis of risks and their traceability will also have been tested in the hospital setting)¹⁰⁻¹¹. A series of client software agents will be used to this effect which can be executed on adapted devices (tablets and smartphones) to centralize all the data in a common data server.

After this first phase, all data will be processed using data analytics techniques. The Big Data analysis will be carried out using mathematical models that allow monitorization of both CPs and CCPs. These models will be applied to the data stored in the project's server and will allow real-time determination of the values corresponding to each specific parameter.

Data collection

Management, implementation, and piloting data will be collected using Android-supported next-generation optical scanning devices (tablets or smartphones) and stored in a repository located in the project's server.

Documentary and technological support data will be generated following the development of the HACCP system.

Data monitoring and registration system

Events will be registered on the basis of a formalized knowledge model in accordance with the standards laid out in the Semantic Web (the SPARQL language that allows operations for the maintenance, creation, erasure and modification of data). In addition, a cross-domain ontology will be constructed that will be supplemented by an upper layer dedicated to HD modeling. This information will be stored in a Linked Open Data (LOD) repository overlaid with a SPARQL endpoint. This technology facilitates flowchart design and makes it possible for such flowcharts to be shared across different environments and users.

Technical-documentary verification

Once the system has been designed, it will be subjected to a verification process that will encompass all documents generated and all techniques implemented.

Tests will include local emulations for the different areas of interest. This will require a series of tests/retests aimed at detecting potential errors or conflicting situations in the different contexts and control processes across the whole HD lifecycle¹¹. This will allow monitoring the interval validity of the process.

Clinical-pharmaceutical validation of the process

The HD control system will be independently verified at each participating hospital. Once the appropriateness of the whole system is ascertained, a validity period will be established, together with review and verification milestones (external validity).

Compatibility with surveillance measures

The HACCP system will be compatible with any surveillance measures that the prevention services of participating hospitals may decide to enforce.

Ethical considerations

The project proposed is only based on the monitoring of the HD-related phases, without any consideration of the patients' personal data. At any event, the confidentiality of the participating healthcare providers' data will be guaranteed in accordance with the stipulations of the 1975 Helsinki Declaration and its subsequent amendments.

The project was approved by the Research Ethics Committee of the Alicante General University Hospital (Ref. CEIC PI2017/93).

Discussion

Article 87 of the Spanish Law 29/2006, on the guarantees and rational use of medicines and medical products refers to the importance of drug traceability for ensuring and reinforcing their safety. To that effect, a transparent, reliable, and agile system is indispensable, which makes it possible to react rapidly and appropriately whenever risks are detected regarding the quality and safety of a certain drug¹².

In the context of HDs, traceability allows following up their progression through the different stages of their lifecycle. Several technological proposals have been made, especially in the logistics sphere, to enhance traceability. However, these proposed deployments are unfortunately based on automatically tracking the location of a drug and do not allow immediate compliance with all the requirements of integrated HD control management. Nowadays, mobile technologies are contributing new solutions based on integrated care models, which hold much promise for the enhancement of clinical care¹³.

IT systems may be of great help for improving the handling of HDs as such systems may incorporate alerts capable of detecting when the safety thresholds established in the course of the validation process have been exceeded.

In the context of HDs, technological development has centered mainly on the hemato-oncological arena, with special attention given to the compounding and administration phases (drug and patient identification systems such as radio-frequency identification, barcode tagging, data matrix code recognition; and robotized compounding systems). Nonetheless, although the purpose of these new technologies is basically to ensure traceability of the handling process and, ultimately, guarantee patient safety, they are —with the exception of automated robots— unable to mitigate the exposure risk faced by healthcare providers manipulating the drugs. To the best of our knowledge, none of the integrated management systems developed in the last few years to mitigate the risks faced by healthcare providers manipulating HDs make use of the new information technologies.

In the face of this, several technologies have recently been proposed to enhance traceability and hazard analysis in the context of parenteral nutrition mixtures¹⁴ to allow the development of simple and highly safe risk management systems. Clearly, these new applications should in the future be adapted to the specific management of HDs. However, that cannot be achieved only on the basis of data demonstrating that the process has been correctly completed, or of the verification of such data. A specific system will have to be developed that is capable of verifying and feeding back data related to the L and the S of the event, which should allow overall control of any CCPs that may be established. This means that a key lever for achieving these goals is the collection and processing of data.

It will also be necessary to develop an efficient, non-intrusive, and interoperable data capturing system that allows gathering of the documentary support needed to apply the required data processing mechanisms. Care will have to be exercised however when selecting the techniques to be used for this development. Indeed, given the high data volumes likely to be generated, not only during the piloting stage, but also at subsequent phases, “classical” statistical techniques may prove insufficient. The need to process inordinate amounts of data and ensuring its availability, mostly

in real time (the data will not be known beforehand but only during the computation process itself), will make it necessary to resort to data analytics. The idea is therefore to embrace Big Data methodological approaches (related particularly to machine learning) such as Bayesian networks, neural networks, automatic clustering techniques, etc. This will provide an insight into patterns, trends, and models that will boost the effectiveness of CCP-related data and, therefore, make it possible to dynamically manage potential hazards, monitor the system’s integrity at all times, and handle HDs in a fully efficient way^{15,16}.

Strengths

The research team have invaluable experience of designing and implementing platforms such as the one described in this study^{11,17}. At the same time, previous studies have demonstrated that low-cost easy-to-use mobile applications such as the one proposed in this study enjoy wide acceptance on account of their adaptability and beneficial application to clinical practice¹⁸.

Moreover, the exhaustive review made in this study of all the different stages in the process and the multicenter nature of the analysis will allow application of the tool to other centers in the future.

Limitations

The limitations of this study are related to the unavailability of reference levels for all HDs (critical limits), which would make it possible to easily reduce exposure to HDs, which is the ultimate goal of the HACCP system. Having said this, the risk reduction achieved by controlling the quality and traceability of the handling process, and the access obtained to updated information on potential non-conformities ensures a better control of the stages that could pose the greatest hazards, thereby helping to (indirectly) minimize potential exposure.

The foregoing indicates that HDs should be integrated within a standardized management system that promotes the safety of both patients and healthcare providers, optimizes resource utilization, and minimizes procedural issues, guaranteeing the quality, traceability, and safety of HD handling in HHUs.

Funding

This research project was awarded a grant from the Carlos III Health Institute from Madrid, Spain (Grant reference number: PI16/00788).

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Identify hazards and risks arising from exposure to dangerous drugs in the Home Hospital Unit.

This work will allow each center to analyze the critical points and establish both preventive and corrective measures.

Bibliography

- Department of Essential Medicines and Health Products. Proposal for revision of the supplementary guidelines on good manufacturing practices: appendix 7: non-sterile process validation. Report No.: Working document QAS/13.527/ Rev.2 [Internet]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/Validation_QAS13-527_11042013.pdf
- Valero-García S, López-Briz E, Vila-Clerigues N, Poveda-Andrés J. Hazardous drugs: new challenges, new opportunities. *Farm Hosp*. 2016;40(2):124-30. DOI: 10.7399/fh.2016.40.2.10462
- Jong T, Pawlowska-Cyprysiak K, Hildt-Ciupińska K, Bos E, Nicolescu G, Trifu A, et al. Current and emerging occupational safety and health (OSH) issues in the healthcare sector, including home and community care: European Risk Observatory Report. Luxembourg: European Agency for Safety and Health at Work; 2015.
- García H, Santos Menéndez E, Windels B. Traceability Management Architectures Supporting Total Traceability in the Context of Software Engineering. *International Journal on Information Technologies and Knowledge*. 2008;2(4 Suppl):1723.
- Bernabéu Soria B, Mateo García M, Wanden-Berghe C, Cervera Peris M, Piñero Corrales G, Sanz-Valero J. Development of the management for parenteral nutrition traceability in a standard hospital. *Farm Hosp*. 2015;39(6):358-68. DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9689
- Connor TH, MacKenzie BA, DeBord DG, Trout DB, O’Callaghan JP. NIOSH List of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2016. Atlanta, USA: National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), Department of Health and Human Services, Center for Disease Control and Prevention; 2016. Report No.: 2016-161.
- Bernabeu-Martínez MA, Ramos Merino M, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Guidelines for safe handling of hazardous

- drugs: A systematic review. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197172. DOI: 10.1371/journal.pone.0197172
8. Codex Alimentarius Commission. Recommended international code of practice- General principles of food hygiene. 2020 Rev. Report No.: CAC/RCP 1-1969. Rev.5-2020.
 9. International Featured Standards (IFS Global Markets HPC) [monography at Internet] [accessed 02/15/2021]. Available at: <https://www.ifs-certification.com/index.php/es/ifs>
 10. Alonso Rorís V, Santos Gago J, Álvarez Sabucedo L, Ramos Merino M, Sanz-Valero J. A Telematic Based Approach Towards the Normalization of Clinical Praxis. In: *New Advances in Information Systems and Technologies*. Geneva, Switzerland: Springer International Publishing; 2016. p. 659-70.
 11. Alonso Rorís VM, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM, Sanz-Valero J. Towards a Mobile-Based Platform for Traceability Control and Hazard Analysis in the Context of Parenteral Nutrition: Description of a Framework and a Prototype App. *JMIR Res Protoc*. 2016;5(2):e57. DOI: 10.2196/resprot.4907
 12. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. *Boletín Oficial del Estado*, n.º 178 (27 de julio de 2006).
 13. Nasi G, Cucciniello M, Guerrazzi C. The role of mobile technologies in health care processes: the case of cancer supportive care. *J Med Internet Res*. 2015;17(2):e26. DOI: 10.2196/jmir.3757
 14. Cervera Peris M, Alonso Rorís VM, Santos Gago JM, Álvarez Sabucedo L, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Management of the General Process of Parenteral Nutrition Using mHealth Technologies: Evaluation and Validation Study. *JMIR MHealth UHealth*. 2018;6(4):e79. DOI: 10.2196/mhealth.9896
 15. Chazard E, Ficheur G, Merlin B, Serrot E, PSIP Consortium, Beuscart R. Adverse drug events prevention rules: multi-site evaluation of rules from various sources. *Stud Health Technol Inform*. 2009;148:102-11. DOI: 10.3233/978-1-60750-043-8-102
 16. Raghupathi W, Raghupathi V. Big data analytics in healthcare: promise and potential. *Health Inf Sci Syst*. 2014;2(1):3. DOI: 10.1186/20472501-2-3
 17. Sanz-Valero J, Álvarez Sabucedo LM, Wanden-Berghe C, Santos Gago JM. QR Codes: Outlook for Food Science and Nutrition. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(6):973-8. DOI: 10.1080/10408398.2012.742865
 18. Zhang M, Cheow E, Ho CS, Ng BY, Ho R, Cheok CCS. Application of low-cost methodologies for mobile phone app development. *JMIR MHealth UHealth*. 2014;2(4):e55. DOI: 10.2196/mhealth.3549