

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Editoriales

- 47** **Mejorar la calidad de vida de los pacientes: un nuevo reto en la práctica clínica**
Mónica Vázquez-Díaz
- 49** **Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España**
Ana Herranz-Alonso, Olga Delgado-Sánchez, Ana Santamartina-Conde, Ana López de la Rica-Manjavacas

Originales

- 51** **Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas**
Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Ana Batalla-Cebey, Carlos Crespo-Diz
- 57** **Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR)**
Antonio Olry de Labry-Lima, Javier Saez-de la Fuente, Laila Abdel-Kader Martin, Emilio Jesús Alegre-del Rey, Emilio García-Cabrera, Jesús F. Sierra-Sánchez
- 72** **Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas**
Belén Montañés, Gema Casado, Ángeles Medina, Pablo Nieto, Ángel Ramírez-Payer

Original breve

- 80** **Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica**
Macarena García-Trevijano-Cabetas, Adrián Poveda-Escolar, Ana Cordero-Guijarro, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Silvia Peña-Cabia, Benito García-Díaz

Artículos especiales

- 84** **Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos**
Melanie Z. Goodberlet, Jeremy R. DeGrado, Paul M. Szumita
- 88** **Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas**
José Luis Poveda-Andrés, María José Ruiz-Caldes, María José Carreras-Soler, Ana Clopés-Estela, Sandra Flores-Moreno, Javier García-Pellicer, Miriam Giráldez-Quiroga, Eduardo López-Briz, Ana Lozano-Blázquez, Juan Eduardo Megías-Vericat, María Tordera-Boviera, Silvia Valero-García

Cartas al director

- 96** **Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos**
Laura Villaverde Piñero, Andrea Pérez Castro, Beatriz Ares Castro-Conde, Ana Isabel Cachafeiro Pin
- 98** **Carta al Director**
Vicente Baixauli
Respuesta a la carta
Olga Delgado Sánchez
- 100** **Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral**
Miguel González-Barcia, Cristina Mondelo-García, Francisco J. Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro
Réplica de los autores
Beatriz Ramos-Martínez, Carmela Dávila-Pousa, Vicente Merino-Bohórquez, Marta García-Palomo, M.ª Pilar Flox-Benítez



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: CINHALL, 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/prosp/1), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo

de Ensayos Clínicos (www.clinicaltrialsregister.eu), Registro de Ensayos Clínicos de la FDA (<https://clinicaltrials.gov/>), lo que se mencionará explícitamente si es el caso.

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

Características de los diferentes tipos de artículos

| Tipo de artículo | Resumen (palabras máximo) | Texto (palabras máximo) | Tablas y figuras (máximo) | Referencias (máximo) | Autoría (personas máximo) |
|------------------------|------------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Editoriales | - | 1.500 palabras | - | 15 | 2 |
| Originales | Estructurado 350 palabras | 3.000 palabras | 4 | 30 | 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.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 46. Número 2.
Marzo-Abril 2022

Editoriales

- 47 **Mejorar la calidad de vida de los pacientes: un nuevo reto en la práctica clínica**
Mónica Vázquez-Díaz
- 49 **Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España**
Ana Herranz-Alonso, Olga Delgado-Sánchez, Ana Santamartina-Conde, Ana López de la Rica-Manjavacas

Originales

- 51 **Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas**
Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Ana Batalla-Cebey, Carlos Crespo-Diz
- 57 **Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR)**
Antonio Olry de Labry-Lima, Javier Saez-de la Fuente, Laila Abdel-Kader Martin, Emilio Jesús Alegre-del Rey, Emilio García-Cabrera, Jesús F. Sierra-Sánchez
- 72 **Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas**
Belén Montañés, Gema Casado, Ángeles Medina, Pablo Nieto, Ángel Ramírez-Payer

Original breve

- 80 **Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica**
Macarena García-Trevijano-Cabetas, Adrián Poveda-Escolar, Ana Cordero-Guijarro, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Silvia Peña-Cabia, Benito García-Díaz

Artículos especiales

- 84 **Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos**
Melanie Z. Goodberlet, Jeremy R. DeGrado, Paul M. Szumita
- 88 **Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas**
José Luis Poveda-Andrés, María José Ruiz-Caldes, María José Carreras-Soler, Ana Clopés-Estela, Sandra Flores-Moreno, Javier García-Pellicer, Miriam Giráldez-Quiroga, Eduardo López-Briz, Ana Lozano-Blázquez, Juan Eduardo Megías-Vericat, María Tordera-Baviera, Silvia Valero-García



Sumario *(cont.)*

Volumen 46. Número 2.
Marzo-Abril 2022

Cartas al director

- 96 **Rabdomiólisis por atorvastatina:
Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos**
*Laura Villaverde Piñeiro, Andrea Pérez Castro, Beatriz Ares Castro-Conde,
Ana Isabel Cachafeiro Pin*
- 98 **Carta al Director**
Vicente Baixauli
Respuesta a la carta
Olga Delgado Sánchez
- 100 **Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral**
*Miguel González-Barcia, Cristina Mondelo-García, Francisco J. Otero-Espinar,
Anxo Fernández-Ferreiro*
Réplica de los autores
*Beatriz Ramos-Martínez, Carmela Dávila-Pousa, Vicente Merino-Bohórquez,
Marta García-Palomo, M.ª Pilar Flox-Benítez*



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 46. Number 2.
March-April 2022

Editorials

- 47 Improving patients' quality of life:
a new challenge for clinical practice
Mónica Vázquez-Díaz
- 49 Start-up first electronic leaflet (ePIL) project for medicines used
in hospital environment in Spain
*Ana Herranz-Alonso, Olga Delgado-Sánchez, Ana Santamartina-Conde,
Ana López de la Rica-Manjavacas*

Originals

- 51 Development of a carbocysteine 10% + urea 5% cream
for the topical treatment of congenital ichthyosis
*Lara González-Freire, María Carmen Dávila-Pousa, Ana Batalla-Cebey,
Carlos Crespo-Diz*
- 57 Factors associated with mortality in patients hospitalized
for COVID-19 in Spain. Data from the RERFAR registry
*Antonio Olry de Labry-Lima, Javier Saez-de la Fuente, Laila Abdel-Kader Martin,
Emilio Jesús Alegre-del Rey, Emilio García-Cabrera, Jesús F. Sierra-Sánchez*
- 72 Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia
in Spain in the era of oral targeted therapies
*Belén Montañés, Gema Casado, Ángeles Medina, Pablo Nieto,
Ángel Ramírez-Payer*

Brief original

- 80 Comparison of four valproic acid free fraction determination
methods used in clinical practice
*Macarena García-Trevijano-Cabetas, Adrián Poveda-Escolar,
Ana Cordero-Guijarro, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Silvia Peña-Cabia,
Benito García-Díaz*

Special articles

- 84 Managing Clinical Programs in Pharmacy at an Academic
Medical Center in the United States
Melanie Z. Goodberlet, Jeremy R. DeGrado, Paul M. Szumita
- 88 Pharmacotherapeutic management of advanced therapy
medicinal products
*José Luis Poveda-Andrés, María José Ruiz-Caldes, María José Carreras-Soler,
Ana Clopés-Estela, Sandra Flores-Moreno, Javier García-Pellicer,
Míriam Giráldez-Quiroga, Eduardo López-Briz, Ana Lozano-Blázquez,
Juan Eduardo Megías-Vericat, María Tordera-Baviera, Silvia Valero-García*



Contents *(cont.)*

Volume 46. Number 2.
March-April 2022

Letters to the editor

- 96 **Atorvastatin induced rhabdomyolysis:
Utility of determining genetic polymorphisms**
*Laura Villaverde Piñeiro, Andrea Pérez Castro, Beatriz Ares Castro-Conde,
Ana Isabel Cachafeiro Pin*
- 98 **Letter to Editor**
Vicente Baixauli
Reply to letter
Olga Delgado Sánchez
- 100 **Selected evidence and cherry picking pharmaceutical
compounding**
*Miguel González-Barcia, Cristina Mondelo-García, Francisco J. Otero-Espinar,
Anxo Fernández-Ferreiro*
Authors' reply
*Beatriz Ramos-Martínez, Carmela Dávila-Pousa, Vicente Merino-Bohórquez,
Marta García-Palomo, M.º Pilar Flox-Benítez*



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Mejorar la calidad de vida de los pacientes: un nuevo reto en la práctica clínica

Improving patients' quality of life: a new challenge for clinical practice

Mónica Vázquez-Díaz

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Mónica Vázquez-Díaz
Servicio de Reumatología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,1
28034 Madrid. España.

Correo electrónico:
monicavazquezdiaz@yahoo.es

Recibido el 9 de febrero de 2022;
aceptado el 12 de febrero de 2022.
Early Access date (02/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.13220

Cómo citar este trabajo

Vázquez-Díaz M. Mejorar la calidad de vida de los pacientes: un nuevo reto en la práctica clínica. Farm Hosp. 2022;46(2):47-8.

"Cuando creíamos que teníamos todas las respuestas, de pronto cambiaron las preguntas".

Mario Benedetti

Con la llegada del siglo XXI se habla de la era de la postmodernidad: una era caracterizada por la hiperproducción, el hiperconsumo y el individualismo. Para el filósofo Gilles Lipovetsky¹, en el terreno de la salud/enfermedad se impone la subjetivación de la enfermedad, la asunción holística de la salud por el propio sujeto y la exploración mental del cuerpo, que choca con el rígido funcionamiento hospitalario. El enfermo ya no considera que deba sufrir su estado de manera pasiva, sino que se considera parte responsable del mantenimiento de su salud y de la toma de decisiones en lo que concierne a su enfermedad. Esta situación en el contexto de una gestión de la atención sanitaria que no ha evolucionado tensiona más la relación médico-paciente. En esta nueva era, la salud se correlaciona con la calidad de vida de una forma casi obsesiva. La enfermedad, por tanto, estigmatiza, ya que implica falta de salud y, por ende, de productividad y recursos para consumir. Por ello, el mantenimiento de la calidad de vida en la enfermedad se ha convertido en una prioridad para los pacientes.

El término calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) surge hace más de treinta años en Estados Unidos como resultado de la conjunción de la investigación clínica en el terreno de la capacidad funcional y de la investigación del bienestar por parte de la psicología. Desde entonces, y hasta la actualidad, se han ido formulando múltiples definiciones sin poder llegar a consensuarse un modelo conceptual. Sin embargo, todas ellas coinciden en su carácter multidimensional y subjetivo. Las dimensiones más importantes que incluye la CVRS son el funcionamiento social, físico y cognitivo; la movilidad y el cuidado personal, y el bienestar emocional. Se han desarrollado numerosas herramientas de medida que se han implantado fundamentalmente en el campo de la farmacoeconomía, para la valoración del coste utilidad de las diferentes intervenciones y en menor medida de la investigación clínica².

La medición de la CVRS se ha ido estableciendo en los últimos años como un objetivo primordial para la toma de decisiones en el manejo de las enfermedades crónicas, ya que refleja la percepción que tiene el paciente sobre el impacto global de la enfermedad en su vida; sin embargo, su implantación en la práctica clínica ha sido escasa. En una

supuesta jerarquía de resultados en salud, los signos y síntomas estarían en la base y la CVRS estaría en el vértice, ya que mide el impacto de la enfermedad y de los tratamientos en los dominios físicos, psicológicos, sociales y somáticos del funcionamiento y bienestar³.

Actualmente disponemos de instrumentos de medida genéricos y específicos de enfermedades. Estas medidas se subdividen en perfiles de salud basados en preferencias que dan un valor (denominado utilidad) en una escala que va de 1 (plena salud) a 0 (muerte), aunque algunas pueden ofrecer valores inferiores a 0 (peor que la muerte). Los más frecuentemente utilizados en estudios observacionales y ensayos clínicos son la versión abreviada del Short-Form-36 (SF-36) y el cuestionario de cinco ítems EuroQol (EQ-5D). Las medidas de utilidad están basadas en las preferencias o utilidades que se asignan a diferentes estados de salud y que, dividido entre los años de vida, nos da el índice de años de vida ajustados a la calidad (AVAC) utilizado en los estudios coste utilidad en la evaluación de tecnologías de la salud⁴. Estos cuestionarios genéricos tienen las ventajas de estar validados en diferentes versiones, en diferentes grupos de enfermedades y poblaciones, poseen una gran experiencia de uso, y permiten la comparación entre enfermedades o con la población general.

En el campo de la reumatología, las enfermedades inflamatorias articulares —artritis reumatoide (AR), artritis psoriásica y espondiloartropatías— son enfermedades crónicas que se asocian a un alto grado de discapacidad, menor calidad de vida y mayor morbilidad y mortalidad⁵. Su manejo terapéutico está basado en el concepto de la presencia o no de actividad inflamatoria en base a índices compuestos por variables que recogen dolor, funcionalidad, inflamación articular, parámetros biológicos de inflamación y valoración global de la enfermedad por el paciente. En base a esos índices o indicadores se establece si la enfermedad está activa o en



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.

remisión, y se indica o modifica el tratamiento según las recomendaciones o guías clínicas.

Varios estudios recientes han puesto de manifiesto un desacuerdo entre la valoración de la actividad de la enfermedad por el médico y la declarada por el paciente mediante cuestionarios de CVRS específicos. A modo de ejemplo, un estudio de 460 pacientes con artritis psoriásica evidenció que una mayor fatiga, una menor autopercepción de afrontamiento y una menor participación social, evaluados con el PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease), se asociaron con una discordancia entre la evaluación global de la enfermedad por parte del médico y del paciente⁶. Otro estudio similar en AR mostró que más del 30% de los pacientes manifestaron discordancia significativa entre su valoración global de la enfermedad respecto a la realizada por el reumatólogo⁷. Cuando se les preguntó mediante encuesta a 274 pacientes de ocho países con AR sobre su valoración de remisión, los dominios más mencionados fueron dolor (67%), fatiga (33%) e independencia (19%)⁸.

Esto demuestra que la medición de la calidad de vida en las artropatías inflamatorias con herramientas que reflejen las perspectivas y experiencias de los pacientes, *Patient Reported Outcome* y *Patient Reported Experience* (PRO y PRE) aportan una información más completa del impacto de estas enfermedades y, por tanto, muy valiosa para la toma de decisiones compartida. Porter⁹, en su definición de valor salud (resultados relevantes para el paciente/coste), considera que los resultados y las experiencias autorreportados por los pacientes deberían integrarse en la práctica clínica habitual, ya que son esenciales para comprender el estado funcional, el dolor, la ansiedad y otros factores que el paciente puede juzgar mejor y que no son detectables mediante marcadores biológicos.

En los últimos años, en algunos ensayos clínicos de eficacia de diferentes fármacos biológicos se vienen incluyendo resultados de calidad de vida, en la mayoría como variable secundaria. La heterogeneidad en las medidas de resultado utilizadas en los diferentes ensayos dificulta la interpretación de su correlación con los efectos de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. De 96 ensayos clínicos en AR recopilados en una revisión sistemática de 2015, solo en 16 se incluyeron PRO de CVRS¹⁰.

En el trabajo realizado por Sarobe *et al.*¹¹ se analiza el efecto del fármaco biológico certolizumab pegol en la CVRS mediante el EQ-5D en

59 pacientes con artritis inflamatorias crónicas. Este trabajo tiene relevancia, ya que, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, está realizado en condiciones de vida real y el análisis mediante comparación agrupada con el estado de salud de la población española evidencia un significativo peor estado de salud en todos los grupos. Llama la atención que sólo el 13,56% de los pacientes manifestaran salud perfecta, y aunque el dominio del dolor fue el más afectado, el 68% también tuvo peor puntuación en el dominio de ansiedad/depresión y el 78% en el de autocuidado.

La percepción de los diferentes dominios de CVRS varía entre poblaciones. Un estudio internacional con un cuestionario específico a 1.200 pacientes con artritis psoriásica de ocho países constató que la clínica articular, entesítica y cutánea fue más frecuente en Estados Unidos, mientras que en España fueron la vergüenza social o la desaprobación y en Francia la fatiga¹². Las enfermedades inflamatorias articulares son muy heterogéneas y estas variaciones podrían estar justificadas por la variabilidad social y cultural existente entre los países.

Si bien hay un interés creciente por incorporar las medidas de CVRS en la evaluación de las diferentes enfermedades reumatológicas, aún no se consideran un objetivo de la intervención terapéutica, a lo que es lo mismo, un resultado en salud relevante. Así, en las recomendaciones de la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) 2019 para el tratamiento de la artritis psoriásica¹³, se afirma en los Principios Generales que "el objetivo principal del tratamiento de pacientes con artritis psoriásica es maximizar la calidad de vida relacionada con la salud". Sin embargo, con respecto al tratamiento, se recomienda que este "debe estar dirigido a alcanzar el objetivo de remisión o, alternativamente, baja actividad de la enfermedad, mediante la evaluación regular de la actividad de la enfermedad y el ajuste apropiado de la terapia".

Volviendo al inicio de este editorial, la sociedad y los pacientes están cambiando a mayor velocidad que la investigación científica, la práctica clínica y el modelo de atención sanitaria, los cuales permanecen anclados aún a un modelo biomédico. El reto, por tanto, en este nuevo siglo es el de sumar calidad a la cantidad de vida, marcando como objetivo la inclusión de la medida de la CVRS para conocer mejor el amplio espectro de afectación que producen las diferentes enfermedades, para de esta forma poder garantizar decisiones de intervención compartidas y realmente relevantes para los pacientes.

Bibliografía

1. Lipovetsky G. La felicidad paradójica: Ensayo sobre la sociedad de hiperconsumo. Barcelona: Anagrama; 2007.
2. Fernández-López JA, Fernández-Fidalgo M, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:169-84.
3. Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982;9:789-93.
4. Badía Llach X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(Supl 3):2-6.
5. Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Farah S, Ciapetti A, Gutiérrez M. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomed*. 2019;89(4):541-57. DOI: 10.23750/abm.v89i4.7298
6. Desthieux C, Granger B, Balanescu AR, Balint P, Braun J, Canete JD, *et al*. Determinants of patient-physician discordance in global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter European study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1606-11. DOI: 10.1002/acr.23172
7. Barton JL, Imboden J, Graf J. Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:857-64. DOI: 10.1002/acr.20132
8. Van Tuyl LH, Sadlonova M, Hewlett S, Davis B, Flurey C, Goel N, *et al*. The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient perceived remission. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):855-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209835
9. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477-81. DOI: 10.1056/NEJMp1011024
10. Orbai AM, Bingham CO 3rd. Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(4):28. DOI: 10.1007/s11926-015-0501-8
11. Sarobe M, Arrondo A, Ibarrondo O, Mar J. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol. *Farm Hosp*. 2022;46(1):27-30. DOI: 10.7399/fh.11638
12. Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg JK, Lipe R, *et al*. Results of a global, patient-based survey assessing the impact of psoriatic arthritis discussed in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):173. DOI: 10.1186/s12955-020-01422-z
13. Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Improving patients' quality of life: a new challenge for clinical practice

Mejorar la calidad de vida de los pacientes: un nuevo reto en la práctica clínica

Mónica Vázquez-Díaz

Rheumatology Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Mónica Vázquez-Díaz
Servicio de Reumatología
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo, km 9,1
28034 Madrid, Spain.

Email:
monicavazquezdiaz@yahoo.es

Received 9 February 2022;
Accepted 12 February 2022.
Early Access date (02/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.13220

How to cite this paper

Vázquez-Díaz M. Improving patients' quality of life: a new challenge for clinical practice. Farm Hosp. 2022;46(2):47-8.

"When we thought we had all the answers, the questions suddenly changed."

Mario Benedetti

The advent of the 21st century XXI has heralded the so-called post-modern era, characterized by hyperproduction, hyperconsumerism and individualism. According to philosopher Gilles Lipovetsky¹, the new trend in the realm of healthcare is subjectivation of disease, i.e., a holistic view of health by the subject together with a mental exploration of their body. This obviously contrasts with the rigidity of hospital practice. Patients no longer consider that they must passively accept their condition. On the contrary, they feel they must participate in the management of their own health and in the decisions concerning their disease. Within the context of our diehard health system, these changes have further strained the doctor-patient relationship. In this new era, health is correlated with quality of life in a rather obsessive way. In this regard, disease stigmatizes the individual as it implies lack of health and therefore of productivity and resources to be consumed. For these reasons, preservation of quality of life in the face of disease has become a priority for many patients.

The term health-related quality of life (HRQL) came about over thirty years ago in the United States as a result of a confluence of clinical research in the realm of functional capabilities with and psychological studies on wellbeing. Since then and up to the present, multiple definitions have been proposed without a consensus being reached regarding a new conceptual model. However, all such definitions are of a multidimensional and subjective nature. The most important aspects covered by HRQL are social, physical and cognitive functioning; personal mobility and personal care; and emotional wellbeing. Several measurement tools have been implemented, especially within the area of pharmacoeconomics, to assess the cost-effectiveness of the different interventions and, to a lesser extent, of clinical research².

Although determination of HRQL has established itself in the last few years as an essential prerequisite for the adoption of decisions related to the management of chronic conditions as it reflects the patient's perception on the overall impact of the disease on their life, implementation of such measurements in clinical practice has been scarce. In a theoretical hierarchy of health outcomes, signs and symptoms would be at the base of the pyramid and HRQL would be at the top as it measures the impact of disease and

of the treatment applied on the physical, psychological, social and somatic domains of functioning and wellbeing³.

A series of both generic and specific instruments are currently available to measure the impact of disease. Measurements are subdivided into preference-based health profiles, which assign a value (known as utility) on a scale from 1 (full health) to 0 (death). In some cases, scales may include values lower than 0 (worse than death). The most commonly used scales in observational studies and clinical trials are the Short-Form-36 Health Survey and the EuroQol-5 Dimension Questionnaire (EQ-5D). Utility measurements are based on the preferences or utilities assigned to different health statuses and which, divided by the number of years in a person's life, provide us with the so-called Quality-Adjusted Life Years (QUALY) index, frequently used in cost-efficacy studies to evaluate health technologies⁴. These generic questionnaires have the advantage that they come in different versions for different kinds of conditions and different populations, they have been thoroughly time tested, and they allow for comparisons to be made across diseases or with the general population.

In the field of rheumatology, inflammatory articular diseases such as rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PA) and spondyloarthritis (SA) are chronic diseases associated with severe disability, decreased quality of life and higher morbidity and mortality⁵. Their management depends on whether there is any inflammatory activity present as determined by indices made up of variables based on pain, function, inflammation of the joints, biological inflammation parameters, and an patient-reported overall assessment of the disease. These indices are used to determine whether the disease is active or in remission, with treatment being initiated or modified based on clinical recommendations or guidelines.



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.

Several recent studies have brought to light certain discrepancies between the physician's appraisal of the disease and the perceptions of the patient as measured by means of specific HRQL questionnaires. For example, a study on 460 patients with PA demonstrated that lower fatigue levels, lower self-perceived coping and impaired social participation, as evaluated using the PsAID (Psoriatic Arthritis Impact of Disease) questionnaire, were associated with a discordance between the overall assessment of the disease by the physician and by the patient⁶. In a similar study on patients with RA, the self-perceived overall perception of over 30% was significantly different from that of their rheumatologist's appraisal⁷. In a survey of 274 patients with RA from eight countries, when subjects were asked about their appraisal of remission, the most commonly invoked domains were pain (67%), fatigue (33%) and independence (19%)⁸.

The foregoing shows that measuring quality of life in patient with inflammatory arthropathy using tools that reflect the patient's own perspectives and experiences, Patient Reported Outcome and Patient Reported Experience (PROs and PREs) may provide a detailed insight into the impact of these diseases and, consequently, the information required for shared decision-making. In his definition of value-based healthcare (patient-relevant outcomes/cost), Porter⁹ argues that patient self-reported outcomes and experiences should be integrated into clinical practice as they are essential to understand variables such as functional status, pain, anxiety, and other factors that the patient are easier for the patient to judge, and which cannot be detected by biological markers.

Several recent clinical trials analyzing the effectiveness of certain biological drugs have looked into quality-of-life outcomes, mostly as a secondary variable. The heterogeneity of the endpoints used in the different trials makes it difficult to interpret their correlation with the effects of the disease and the body's response to treatment. Only 16 of the 96 clinical trials on RA analyzed in a systematic review in 2015 included HRQL-related PROs¹⁰.

Sarobe M *et al.*¹¹ analyzed the effect of biological drug certolizumab pegol on HRQL using the EQ-5D questionnaire in 59 patients with chronic inflammatory arthritis. The significance of this article lies in the fact that, in

spite of a small sample size, it was conducted in real world conditions. A comparison with the health status of the Spanish population shows a significantly poorer health condition across all groups. It is worth noting that only 13.56% of patients claimed they were in perfect health and, although the pain domain was the most clearly affected one, 68% of the sample also obtained a low score in the anxiety/depression domain, and 78% in the self-care domain.

The perception of the different HRQL domains varies across different populations. An international study where a specific questionnaire was administered to 1,200 patients from eight countries with PA found that articular, enthesitic and skin symptoms were most common in the United States, where the most prevalent symptoms in Spain and in France were social embarrassment and disapproval, and fatigue, respectively¹². Articular inflammatory diseases are highly heterogeneous and these variations could be the result of the social and cultural differences existing between countries.

Although there is a growing interest in incorporating HRQL measurements to evaluate different rheumatological conditions, such determinations are not considered to be one of the goals of therapeutic interventions, i.e., they are not regarded as a significant health outcome. In this regard, the General Principles of the 2019 guidelines of the European League against Rheumatism (EULAR) for the management of PA¹³ state that "the primary goal of treating patients with psoriatic arthritis is to maximize health-related quality of life". Nonetheless, it is recommended that treatment "should seek remission or, alternatively, low disease activity by regular disease activity assessments and appropriate modifications of therapy".

Coming back to the beginning of this editorial, patients —and society at large— are changing at a faster pace than scientific research, clinical practice and healthcare itself, which are still anchored in a biomedical model. The challenge for this new century is therefore to promote higher quality lifestyles ensuring that HRQL measurements are systematically used to gain a better understanding of the wide range of sequelae caused by different conditions. In this way, clinical decisions will be based on a broader consensus, increasing their relevance to all our patients.

Bibliography

- Lipovetsky G. La felicidad paradójica: Ensayo sobre la sociedad de hiperconsumo. Barcelona: Anagrama; 2007.
- Fernández-López JA, Fernández-Fidalgo M, Cieza A. Los conceptos de calidad de vida, salud y bienestar analizados desde la perspectiva de la clasificación internacional del funcionamiento (CIF). *Rev Esp Salud Pública*. 2010;84:169-84.
- Fries JF, Spitz PW, Young DY. The dimensions of health outcomes: the Health Assessment Questionnaire disability and pain scales. *J Rheumatol*. 1982;9:789-93.
- Badía Llach X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(Supl 3):2-6.
- Salaffi F, Di Carlo M, Carotti M, Farah S, Ciapetti A, Gutiérrez M. The impact of different rheumatic diseases on health-related quality of life: a comparison with a selected sample of healthy individuals using SF-36 questionnaire, EQ-5D and SF-6D utility values. *Acta Biomed*. 2019;89(4):541-57. DOI: 10.23750/abm.v89i4.7298
- Desthieux C, Granger B, Balanescu AR, Balint P, Braun J, Canete JD, *et al*. Determinants of patient-physician discordance in global assessment in psoriatic arthritis: a multicenter European study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017;69(10):1606-11. DOI: 10.1002/acr.23172
- Barton JL, Imboden J, Graf J. Patient-physician discordance in assessments of global disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res*. 2010;62:857-64. DOI: 10.1002/acr.20132
- Van Tuyl LH, Sadlonova M, Hewlett S, Davis B, Flurey C, Goel N, *et al*. The patient perspective on absence of disease activity in rheumatoid arthritis: a survey to identify key domains of patient perceived remission. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):855-61. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209835
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med*. 2010;363:2477-81. DOI: 10.1056/NEJMp1011024
- Orbai AM, Bingham CO 3rd. Patient reported outcomes in rheumatoid arthritis clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. 2015;17(4):28. DOI: 10.1007/s11926-015-0501-8
- Sarobe M, Arrondo A, Ibarrondo O, Mar J. Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol. *Farm Hosp*. 2022;46(1):27-30. DOI: 10.7399/fh.11638
- Coates LC, Orbai AM, Azevedo VF, Cappelleri JC, Steinberg JK, Lipe R, *et al*. Results of a global, patient-based survey assessing the impact of psoriatic arthritis discussed in the context of the Psoriatic Arthritis Impact of Disease (PsAID) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2020;18(1):173. DOI: 10.1186/s12955-020-01422-z
- Gossec L, Baraliakos X, Kerschbaumer A, De Wit M, McInnes I, Dougados M, *et al*. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:700-12. DOI: 10.1136/annrheumdis-2020-217159



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España

Start-up first electronic leaflet (ePIL) project for medicines used in hospital environment in Spain

Ana Herranz-Alonso¹, Olga Delgado-Sánchez², Ana Santamartina-Conde³,
Ana López de la Rica-Manjavacas⁴

¹ Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. España. ²Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. España.
³Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. España. ⁴Farmaindustria. España.

Autor para correspondencia

Ana Herranz Alonso

Servicio de Farmacia

HGU Gregorio Marañón

Dr. Esquerdo, 46

28007 Madrid. España.

Correo electrónico:

aherranza@salud.madrid.org

Recibido el 14 de febrero de 2022;

aceptado el 17 de febrero de 2022.

Early Access date (02/24/2022).

DOI: 10.7399/fh.13227

Cómo citar este trabajo

Herranz-Alonso A, Delgado-Sánchez O, Santamartina-Conde A, López de la Rica-Manjavacas A. Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España. *Farm Hosp.* 2022;46(2):49-50.

La digitalización es una tendencia que afecta a todos los órdenes de nuestra sociedad y los medicamentos no son una excepción. La generalización del código DataMatrix en el embalaje exterior de los medicamentos ha facilitado la familiarización con esta tecnología en la Unión Europea (UE) a muchos profesionales, de manera que es posible capturar con facilidad información electrónica sobre un medicamento, que abre la posibilidad de obtener información actualizada del medicamento sin tener que acudir al prospecto en papel.

En el contexto nacional, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en coordinación con la Vocalía de Hospitales del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, y una serie de compañías farmacéuticas (Abbvie, Amgen, Astellas, Baxter, Bayer, BMS, GSK, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi y Takeda) mayoritariamente integradas en Farmaindustria, han puesto en marcha, y aumentará progresivamente, desde el 1 de enero de 2022, un proyecto piloto consistente en suprimir el prospecto en papel de una serie de medicamentos de ámbito exclusivamente hospitalario, incluyendo en el acondicionamiento primario de estos envases un código DataMatrix que al capturarlo permita acceder directamente al prospecto oficial del medicamento a partir de la información de éste alojada en el Centro de Información *online* de Medicamentos Autorizados (CIMA) en España.

En referencia a la metodología y los criterios de ejecución del proyecto, se ha establecido en primer lugar que la duración del programa piloto será como mínimo de dos años, sin perjuicio de ampliaciones sucesivas si se estima oportuno por las partes.

En segundo lugar, el DataMatrix no serializado incluido en el acondicionamiento primario seguirá la normalización de Global Standard (GS1), conteniendo un *national trade item number/global trade item number* (NTIN/GTIN) específico que permita acceder por una tabla de correspondencias al número de registro (dosis y forma farmacéutica) del medicamento alojado en el Nomenclador de prescripción de la AEMPS.

En tercer lugar, aquellos servicios de farmacia de los hospitales que quieran acceder a la identificación del medicamento alojado en el Nomen-

clador de prescripción de la AEMPS deberán hacer un desarrollo que se lo permita, a partir de la lectura del DataMatrix. La URL de consulta de prospectos a partir del código GTIN/NTIN del acondicionamiento primario y dirigida a los hospitales es la siguiente: <https://cima.aemps.es/cima/gtin/{GTIN}>¹. Este desarrollo deberá permitir el acceso al prospecto actualizado del medicamento, sin perjuicio de otros usos internos del hospital que permitan integrar el medicamento en los sistemas de archivo.

Finalmente, los servicios de farmacia de los hospitales cumplimentarán un cuestionario de satisfacción remitido a través de la SEFH que permitirá analizar los resultados del proyecto piloto.

Es importante resaltar que, generalmente, en los medicamentos de ámbito exclusivamente hospitalario no se utilizan los prospectos que se proporcionan en papel. Muchas veces simplemente se desechan junto con el embalaje exterior para quedarse únicamente con el medicamento en su acondicionamiento primario.

Por otro lado, los hospitales tienen otro tipo de necesidades muy relacionadas con la digitalización, puesto que la captura automatizada de un código que se corresponda con el de un medicamento concreto reduce los errores a la hora de conciliar la prescripción con la dispensación y administración, y también a la hora de elaborar las preparaciones complejas para los pacientes. La codificación de los envases unitarios resulta de gran interés para los hospitales y existe una clara demanda hacia las compañías farmacéuticas para que identifiquen con un código los acondicionamientos primarios unitarios de los medicamentos, especialmente en algunas áreas como la oncología^{2,3}.



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.

Actualmente, tanto las autoridades competentes como los servicios hospitalarios disponen de suficiente tecnología para poder hacer consultas concretas sobre un medicamento. En este sentido, el CIMA de la AEMPS es un referente muy utilizado por todos los agentes. En el caso de los medicamentos de ámbito hospitalario, la consulta por internet es la forma habitual de obtener información oficial sobre medicamentos, y el código del acondicionamiento primario puede constituir un vehículo apropiado para materializar este tipo de consultas y también para otros usos internos de los hospitales.

De igual modo, esta iniciativa puede abordar de una forma óptima las necesidades de pacientes y profesionales sanitarios, actualizando la información sobre los medicamentos en el momento adecuado durante el tratamiento.

El objetivo de este programa piloto, enmarcado en el contexto europeo, es valorar el impacto de la supresión del prospecto en papel a nivel nacional, con el fin de disponer de datos que puedan orientar en futuras revisiones de la regulación farmacéutica, especialmente teniendo en consideración el avance de las nuevas tecnologías y su puesta en marcha en el ámbito farmacéutico⁴.

Existen otros proyectos a nivel europeo, como el piloto que han realizado Bélgica y Luxemburgo, en el que se ha suprimido el prospecto en papel en medicamentos que se usan en el ámbito hospitalario⁵.

La estrategia farmacéutica europea ha destacado cómo "un mejor uso de ePI (*electronic product information*) podría facilitar el suministro de información sobre el medicamento a los profesionales sanitarios y a los pacientes en el entorno multilingüe de la UE y apoyar una mayor disponibilidad de medicamentos en los Estados Miembros (EMs)". La Comisión Europea (CE) está colaborando con los EMs y la industria farmacéutica "para desarrollar e implementar ePI para todos los medicamentos de la UE" y "evaluar y revisar las disposiciones relativas a la legislación en 2022". Se reconoció la necesidad de flexibilidad mediante el uso del ePI en el contexto del desarrollo de la vacuna para la COVID-19, así como la logística asociada de las primeras actividades de impresión de embalajes.

Asimismo, se están llevando a cabo otras iniciativas para apoyar la transformación digital de la salud en toda la UE, así como el compromiso establecido por la CE de priorizar las innovaciones que ayudarán a los ciudadanos a construir una sociedad más sana.

Todo ello pone de manifiesto los esfuerzos de digitalización actuales, cuyo objetivo es aprovechar los recursos disponibles y prepararse para desafíos futuros. Es más importante que nunca crear un marco de colaboración global industria-administración-farmacia hospitalaria para impulsar actividades que aporten valor real al sistema sanitario y a la seguridad del paciente.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS impulsa un proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel. Nota informativa [página web]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. 23 noviembre 2021 [consultado 23/12/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/medicamentos-uso-humano-3/2021-medicamentos-uso-humano-3/la-aemps-impulsa-un-proyecto-piloto-sobre-el-acceso-a-la-informacion-electronica-de-medicamentos-de-ambito-hospitalario-y-supresion-del-prospecto-en-papel/>
2. Zheng WY, Lichtner V, Van Dort BA, Baysari MT. The impact of introducing automated dispensing cabinets, barcode medication administration, and closed-loop electronic medication management systems on work processes and safety of controlled medications in hospitals: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(5):832-41. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.08.001
3. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21. DOI: 10.7399/fh.11410
4. Bamberger M, De Loof H, Marstboom C, Oury S, Bonanni P, Launay O, et al. Replacing vaccine paper package inserts: a multi-country questionnaire study on the acceptability of an electronic replacement in different target groups. *BMC Public Health.* 2022;22(1):156. DOI: 10.1186/s12889-022-12510-8
5. eLeafletTM. An ePiL project in Belgium and Luxembourg [página web]. 8 marzo 2021 [consultado 12/02/2022]. Disponible en: <https://blog.eleaflet.eu/en/an-e-pil-project-in-belgium-and-luxembourg>



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Start-up first electronic leaflet (ePIL) project for medicines used in hospital environment in Spain

Puesta en marcha del primer proyecto piloto "prospecto electrónico" (ePIL) en medicamentos del ámbito hospitalario en España

Ana Herranz-Alonso¹, Olga Delgado-Sánchez², Ana Santamartina-Conde³, Ana López de la Rica-Manjavacas⁴

¹Hospitals Division of the Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Spain. ²Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Spain. ³Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. España. ⁴Farmaindustria. Spain.

Author of correspondence

Ana Herranz Alonso
Servicio de Farmacia
HGU Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid. Spain.

Email:
aherranza@salud.madrid.org

Received 14 February 2022;
Accepted 17 February 2022.
Early Access date (02/24/2022).
DOI: 10.7399/fh.13227

How to cite this paper

Herranz-Alonso A, Delgado-Sánchez O, Santamartina-Conde A, López de la Rica-Manjavacas A. Implementation of the pilot project titled An electronic patient information leaflet (ePIL) for hospital-provided drugs in Spain. *Farm Hosp.* 2022;46(2):49-50.

Digitalization is a trend that impacts all aspects of society, and medicines are no exception. The widespread use of the Data Matrix code on the outer packaging of medicines has helped many healthcare providers in the European Union (EU) become familiar with this technology. By making it possible to easily capture important data on a given medicine, the code provides up-to-date information on the drug without having to review the paper-based patient information leaflet (PIL).

In Spain, the Spanish Medicines and Medical Products Agency (AEMPS), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) in collaboration with the Hospitals Division of the General Council of Official Pharmacists' Associations, and a group of pharmaceutical companies (most of them members of Farmaindustria trade association) have vowed to gradually implement, from 1 January 2022, a pilot project aimed at suppressing paper-based PILs from a series of exclusively hospital-provided medicines and including a Data Matrix code on the primary container of these drugs. When scanning the code, users will directly access the medicine's official PIL, based on the information on the drug registered with AEMP's online Approved Medicines Information Center (CIMA).

As regards the methodology and the implementation criteria used in the project, it was established that the project would last at least two years, notwithstanding potential extensions agreed by the parties.

Moreover, the serialized Data Matrix code printed on the primary container will have to comply with the Global Standard (GS1) and contain a specific national trade item number/global trade item number (NTIN/GTIN) that will allow access —through a correspondence table— to the medicines' register number (dose and formulation) registered in the AEMPS' official formulary.

Furthermore, hospital pharmacy departments that wish to access the drug identifiers hosted in the AEMPS' official formulary must develop their own system, which should be able to scan the Data Matrix code. A URL (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>)¹ has been made available where hospitals can insert a drug's GTIN/NTIN primary container identifier to consult the medicine's PIL. This new development should allow

access to the latest versions of PILs and may also be used by hospitals to facilitate integration of the different medicines into their archive systems.

Finally, hospital pharmacies will be asked to fill out a feedback form, which they should forward to SEFH, which will be used to analyze the performance of the pilot project.

It should be noted that exclusively hospital-provided drugs are not usually delivered with their paper-based PILs. Such PILs are often disposed of together with the outer packaging, leaving only the drug in its primary container.

At the same time, hospitals will have to ensure that they have the required digitalization capabilities to be able to use the new system, which will undoubtedly be highly beneficial to them. Indeed, the automatic scanning of a code that corresponds to a specific drug will reduce the margin of error when reconciling prescription with dispensing and administration, and when compounding the complex formulations that patients require. Assigning an identifier to drug packages is associated with many benefits for all kinds of hospitals, which are demanding that pharmaceutical companies assign medicine unit packs a code that identifies them. This is particularly important in areas such as oncology^{2,3}.

Both the authorities and the different hospitals in Spain have the technology required to make specific queries about a particular drug. In this regard, the AEMP's online Approved Medicines Information Center (CIMA) is a highly useful tool, whose implementation was welcome by all the parties involved. As far as hospital-provided drugs are concerned, internet queries are the usual way in which official information on medicines is obtained.



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.

ned, and an identifier on the primary container of the drug may constitute an appropriate vehicle to facilitate these queries as well as some internal hospital processes.

At the same time, the initiative could greatly contribute to addressing the needs of both patients and healthcare providers as it would provide up-to-date information about medicines at the time when it is needed during the treatment.

The goal of this pilot project, set within the European context, is to analyze the impact of suppressing paper-based PILs in Spain and generate data that may guide experts in future changes to pharmaceutical regulations, particularly in view of the rapid development of new technologies and their implementation in the pharmaceutical arena⁴.

Similar projects have been conducted at a European level such as the one implemented in Belgium and Luxembourg, whereby PILs have been suppressed for all hospital-provided drugs⁵.

The European pharmaceutical strategy has emphasized that "better use of product information in electronic format (ePI) could facilitate the delivery

of information on the medicine to healthcare professionals and patients in the EU's multilingual environment and support wider availability of medicines across Member States". The European Commission (EC) is collaborating with Member States and the pharmaceutical industry to "develop and implement electronic product information (ePI) for all EU medicines" and "evaluate and revise relevant provisions in the legislation in 2022". The need for greater flexibility was manifested by the use of ePI in the context of the development of COVID-19 vaccines.

Multiple initiatives are being deployed to support the digital transformation of healthcare across the EU. The EC has also undertaken to prioritize innovations that may contribute to building a healthier society.

The foregoing is testament to the efforts being made by different stakeholders to promote digitalization in order to harness the available resources to prepare for the challenges of the future. Today it is more important than ever to create a global industry-governments-hospital pharmacy collaborative framework to spearhead activities that contribute real value to the healthcare system and to patient safety.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS impulsa un proyecto piloto sobre el acceso a la información electrónica de medicamentos de ámbito hospitalario y supresión del prospecto en papel. Nota informativa [webpage]. Madrid [España]: Ministerio de Sanidad. November 23 2021 [accessed 12/23/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentososohumano-3/2021-medicamentososohumano-3/la-aemps-impulsa-un-proyecto-piloto-sobre-el-acceso-a-la-informacion-electronica-de-medicamentos-de-ambito-hospitalario-y-supresion-del-prospecto-en-papel/>
2. Zheng WY, Lichtner V, Van Dort BA, Baysari MT. The impact of introducing automated dispensing cabinets, barcode medication administration, and closed-loop electronic medication management systems on work processes and safety of controlled medications in hospitals: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(5):832-41. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.08.001
3. Michalek C, Carson SL. Implementing barcode medication administration and smart infusion pumps is just the beginning of the safety journey to prevent administration errors. *Farm Hosp.* 2020;44(3):114-21. DOI: 10.7399/fh.11410
4. Bamberger M, De Loof H, Marstboom C, Oury S, Bonanni P, Launay O, *et al.* Replacing vaccine paper package inserts: a multi-country questionnaire study on the acceptability of an electronic replacement in different target groups. *BMC Public Health.* 2022;22(1):156. DOI: 10.1186/s12889-022-12510-8
5. eleafletTM. An ePiL project in Belgium and Luxembourg [webpage]. March 8, 2021 [accessed 02/12/2022]. Available at: <https://blog.eleaflet.eu/en/an-e-pil-pilot-project-in-belgium-and-luxembourg>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas

Development of a carbocysteine 10% + urea 5% cream for the topical treatment of congenital ichthyosis

Lara González-Freire^{1,2}, María Carmen Dávila-Pousa¹, Ana Batalla-Cebey³, Carlos Crespo-Diz^{1,2}¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Pontevedra. España. ³Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España.

Autor para correspondencia

Lara González Freire
Avda. Mourente, s/n
36071 Pontevedra. España.Correo electrónico:
lara.gonzalez.freire@sergas.esRecibido el 20 de diciembre de 2020;
aceptado el 16 de noviembre de 2021.
Early Access date (02/15/2022).
DOI: 10.7399/fh.11623

Cómo citar este trabajo

González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Batalla-Cebey A, Crespo-Diz C. Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas. *Farm Hosp.* 2022;46(2):51-6.

Resumen

Objetivo: Optimización de una fórmula magistral tópica de N-acetilcisteína y urea para el tratamiento tópico de la ictiosis.**Método:** Se revisó la estructura química de la molécula de N-acetilcisteína y sus procesos metabólicos. Se realizó una búsqueda de posibles moléculas alternativas con una estructura química similar a la N-acetilcisteína que pudiesen mejorar sus propiedades organolépticas. Bases de datos: PubChem®, Botplus®, Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios de selección de la molécula: similitud estructural, mismo grupo terapéutico, mismo mecanismo de acción, misma indicación autorizada, ausencia de olor desagradable y estar comercializada como materia prima en España. Para el desarrollo galénico y validación de la fórmula se realizaron varios ensayos y controles siguiendo el procedimiento de elaboración de emulsiones del Formulario Nacional. Para establecer el periodo de validez se siguieron las recomendaciones de la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria".**Resultados:** La N-acetilcisteína presenta grupo sulfhidrido libre, responsable del olor, sufre desacetilación y sus principales metabolitos son cistina y cisteamina. Las moléculas evaluadas fueron: cistina, cisteamina, carbocisteína, cisteína y metionina. Se seleccionó la carbocisteína por

Abstract

Objective: Optimization of a topical formula of N-acetylcysteine and urea for the topical treatment of ichthyosis.**Method:** We reviewed the chemical structure of the N-acetylcysteine molecule and its metabolic processes. A search was conducted of possible alternative molecules with a chemical structure similar to that of N-acetylcysteine that could have improved organoleptic properties. The following databases were used: PubChem®, Botplus®, the Drug Information Centre of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. The molecule selection criteria were as follows: structural similarity, same therapeutic group, same mechanism of action, same authorized indication, absence of unpleasant smell, and being marketed as raw material in Spain. To complete the pharmaceutical development and validation of the compound, several tests and controls were conducted following the emulsion production procedure of the National Formulary. In order to establish the validity period, we followed the recommendations of the "Guide to Good Drug Preparation Practices in Hospital Pharmacy Services".**Results:** N-acetylcysteine has a free sulfhydryl group, which is responsible for its smell, and undergoes deacetylation. Its main metabolites are cystine and cysteamine. The following molecules were assessed: cystine, cysteamine, carbocysteine, cysteine and methionine. Carbocysteine

PALABRAS CLAVE

Ictiosis congénitas; Enfermedades raras; Formulación magistral; Tratamiento; Acetilcisteína; Carbocisteína; Efectividad; Tolerancia.

KEYWORDS

Congenital ichthyosis; Rare diseases; Drug compounding; Therapy; Acetylcysteine; Carbocysteine; Effectiveness; Tolerance.

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.

cumplir todos los criterios de selección. La carbocisteína es prácticamente insoluble en agua y soluble en disoluciones de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos. A diferencia de la N-acetilcisteína, carece de olor fétido. Presenta su máxima estabilidad a pH 5,5-7,5. La composición de la fórmula magistral (100 g): carbocisteína (10 g), urea (5 g), glicerina (15 g), agua (44 ml), hidróxido sódico (1 g) y Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). Periodo de caducidad: 30 días. Los caracteres organolépticos, signo de la emulsión y pH permanecieron estables durante el periodo de caducidad establecido. La fórmula magistral de carbocisteína elaborada se ha incorporado al arsenal de tratamientos tópicos disponibles para los pacientes con ictiosis de nuestro centro.

Conclusiones: La molécula de carbocisteína resultó ser una buena alternativa terapéutica que subsana el olor desagradable de la N-acetilcisteína. La fórmula magistral de carbocisteína desarrollada fue incluida como tratamiento tópico de la ictiosis gracias a su tolerabilidad, aceptabilidad y efectividad en el tratamiento de pacientes afectados de esta genodermatosis.

Introducción

Las ictiosis congénitas comprenden un grupo heterogéneo de genodermatosis caracterizadas por alteraciones de la queratinización que producen sequedad cutánea, descamación, hiperqueratosis y eritema. Con frecuencia conllevan también picor, alteraciones en la sudoración y termorregulación e intolerancia al calor¹⁻³.

La mayor parte de las ictiosis congénitas se incluyen dentro de las enfermedades raras, estimándose la prevalencia en aproximadamente 1/100.000-1/1.000.000 individuos¹⁻³.

El dato clínico común de las ictiosis hereditarias es la descamación cutánea, habitualmente generalizada, presente desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida. La enfermedad conlleva un fuerte impacto en la calidad de vida, debido a la alteración de la apariencia física y a la sintomatología asociada¹⁻³.

Actualmente no existe tratamiento curativo para dicha patología, por lo que el control sintomático es el objetivo terapéutico. Su manejo está enfocado principalmente en la hidratación y en la queratólisis de las áreas afectadas. Para ello se utilizan emolientes y lubricantes —urea, glicerol, parafina, propilenglicol— y queratolíticos tópicos —ácido láctico, lactato amónico, ácido salicílico y N-acetilcisteína (NAC)—. En las formas más graves se utilizan los retinoides por vía oral¹⁻⁵.

El tratamiento debe optimizarse e individualizarse en cada caso, porque existe gran variabilidad en la tolerancia de la piel a los diferentes productos tópicos y en la respuesta a cada terapia. Los efectos secundarios a corto y largo plazo condicionan también la elección de las diferentes alternativas terapéuticas. Además, los pacientes con ictiosis tienen reducida la función barrera con incremento de la pérdida de agua transepidermica. Este aumento de la permeabilidad cutánea puede favorecer la intoxicación secundaria a la absorción de sustancias aplicadas de forma tópica^{6,7}.

La urea es una molécula orgánica pequeña que retiene el agua en el estrato córneo, reduce la proliferación epidérmica, tiene efectos regenerativos, antimicrobianos y facilita la penetración de otros ingredientes activos. A concentraciones menores del 5% actúa como hidratante, mientras que a concentraciones superiores tiene acción queratolítica¹.

La NAC es un derivado de aminoácido hipoalergénico y atóxico, con efecto antiproliferativo en los queratinocitos¹.

Aunque los datos se basan en series de casos o casos aislados, las formulaciones de NAC 10% asociada a urea 5% han demostrado ser efectivas, seguras y bien toleradas en pacientes con ictiosis, mostrando una notable respuesta tras varias semanas de uso¹.

La fórmula magistral (FM) de NAC y urea presenta como inconveniente un olor sulfúreo desagradable que en la práctica clínica habitual provoca una importante falta de adherencia e incluso rechazo al tratamiento. La molécula de NAC presenta un grupo sulfhidrilo (SH) libre, responsable de este mal olor, lo que origina la búsqueda de moléculas similares y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas que minimicen este efecto y mejoren el cumplimiento del tratamiento.

El objetivo es la optimización de una FM tópica de NAC y urea para el tratamiento tópico de la ictiosis que mejore sus propiedades organolépticas.

was selected because it met all the selection criteria. Carbocysteine is practically insoluble in water and soluble in mineral acids and alkaline hydroxides solutions. Unlike N-acetylcysteine, it does not have a fetid smell. It reaches its maximum stability at pH 5.5 to 7.5. The composition of the compound (100 g) was as follows: carbocysteine (10 g), urea (5 g), glycerine (15 g), water (44 mL), sodium hydroxide (1 g), and Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). It has an expiration period of 30 days. The organoleptic characteristics, emulsion type, and pH remained stable within the established expiration period. The carbocysteine compound has been incorporated into the group of topical treatments available for the treatment of patients with ichthyosis in our hospital.

Conclusions: The carbocysteine molecule is a good therapeutic alternative that lacks the unpleasant smell of N-acetylcysteine. The carbocysteine compound developed has been included as topical treatment for ichthyosis due to its tolerability, acceptability, and effectiveness in the treatment of patients affected by this genodermatosis.

Métodos

En primer lugar, se realizó una revisión en PubChem® de la estructura química de la molécula de NAC y sus procesos metabólicos, puesto que se pretendía buscar una alternativa con efectos terapéuticos similares.

A continuación, se realizó una búsqueda de posibles moléculas alternativas con una estructura química similar a la NAC que pudiesen mejorar sus propiedades organolépticas.

Como bases de datos se utilizaron: PubChem®, BoiPlus® y el Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹⁰.

Se establecieron los siguientes criterios de selección de la molécula para esta indicación: similitud estructural, pertenecer al mismo grupo terapéutico, tener el mismo mecanismo de acción, la misma indicación autorizada y ausencia de olor desagradable.

Se consideró un requisito indispensable que la potencial molécula alternativa estuviese disponible como materia prima comercializada en España por un laboratorio autorizado por la AEMPS.

Las características de las diferentes moléculas se evaluaron mediante la información contenida en la ficha técnica del laboratorio distribuidor de la materia prima Acofarma®.

Para el diseño de la posible fórmula se siguieron los mismos criterios que para la FM con NAC y urea.

Para el desarrollo galénico y validación de la fórmula se realizaron varios ensayos y controles siguiendo el procedimiento de elaboración de emulsiones del Formulario Nacional (PN/L/002/00)¹¹.

Para establecer el periodo de validez de la FM se siguieron las recomendaciones de la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria" (GBBP) de preparaciones no estériles¹².

Para poder utilizar la nueva FM se solicitó su autorización como medicamento "fuera de ficha técnica" al Comité de Farmacia y Terapéutica y a la dirección del centro, previa firma del consentimiento informado del paciente o sus tutores legales en caso de menores de edad.

Resultados

Revisión de la molécula de N-acetilcisteína

La NAC es un polvo cristalino blanco fácilmente soluble en agua y etanol 96%. Es un derivado de tiol, usado habitualmente como mucolítico, antioxidante, nefroprotector y antídoto de la intoxicación por paracetamol⁸.

La NAC, además de ser un agente queratolítico, modula la proliferación y diferenciación de los queratinocitos. Cuando la NAC entra en la célula se hidroliza rápidamente a cisteína, un precursor del glutatión, antioxidante altamente estudiado que mantiene de forma controlada el estado redox celular. Mediante la disminución de los radicales libres y el incremento de los niveles de cisteína, NAC aumenta los niveles de glutatión, inhibiendo factores inflamatorios y favoreciendo la proliferación epidérmica. Aplicada de manera tópica, la NAC previene la irritación producida por la radioterapia y protege frente al eritema solar^{2,6,13,14}.

NAC es un derivado de aminoácido con múltiples usos terapéuticos y efectos adversos poco frecuentes, que incluyen prurito, irritación o sensación de quemazón. Su biodisponibilidad por vía dérmica es menor del 3%, con metabolismo hepático y excreción renal, por lo que los efectos adversos como náuseas, vómitos, urticaria o reacción anafiláctica son más comunes cuando la NAC se administra por vía oral o intravenosa⁴.

Búsqueda de posibles alternativas y sus características

La molécula de NAC presenta un grupo SH libre, responsable del mal olor. Este grupo sufre desacetilación y sus principales metabolitos son cistina y cisteamina, por lo que estas dos moléculas fueron inicialmente seleccionadas como posibles alternativas.

Dentro del mismo grupo terapéutico (clasificación ATC: R05CB) y con estructura química similar a la NAC se encuentra la carbocisteína⁹.

Además, se buscaron en PubChem⁸ otras moléculas diferentes con estructura similar a la NAC que pudieran ser utilizadas como posibles alternativas terapéuticas. Las moléculas evaluadas fueron:

La cistina es un polvo cristalino blanco prácticamente insoluble en agua y etanol 96%. Se disuelve en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. Es un aminoácido alifático azufrado biosintetizado a partir de la cisteína, presente en numerosos alimentos. Interviene en el metabolismo de la piel y anejos, siendo un constituyente de la queratina. Es utilizado como suplemento dietético y en el tratamiento de la homocistinuria congénita. Está indicada también en casos de alopecia difusa, alopecia areata, acné, eccema seborreico, enfermedades ungueales, psoriasis y alteraciones cutáneas con déficit de azufre¹⁵.

La cisteamina es un polvo blanco soluble en agua y etanol. Presenta un olor desagradable debido a la presencia de grupos SH libres. Además, no se encuentra comercializada como materia prima en España⁸.

La carbocisteína es un polvo cristalino blanco, soluble en disoluciones diluidas de ácidos minerales y de hidróxidos alcalinos, prácticamente insoluble en agua y en etanol 96%. Es un agente mucolítico que disminuye la viscosidad de las secreciones bronquiales. Se utiliza en alteraciones del tracto respiratorio asociadas a mucosidad excesiva tales como bronquiectasias, bronquitis asmática, enfisema pulmonar, neumonía, tuberculosis, fibrosis quística y en todas aquellas afecciones en las que se requiera fluidificación y expectoración. Presenta su máxima estabilidad a pH 5,5-7,5. Ocasionalmente puede originar náuseas, cefalea, molestias gástricas, diarrea y erupciones cutáneas cuando se administra por vía oral¹⁶.

La molécula de carbocisteína, a diferencia de la NAC, carece de grupo SH libre que no puede ser liberado durante el proceso de oxidación. Esto deriva en la ausencia de olor fétido en la molécula de carbocisteína¹⁷.

La cisteína es un polvo cristalino blanco brillante. Por sus propiedades antibióticas, se utiliza en preparaciones de aplicación tópica para el tratamiento de diversas afecciones de la piel. Sin embargo, debido a la presencia del grupo SH libre presenta cierto olor ácido¹⁸.

La metionina es un polvo cristalino casi blanco, bastante soluble en agua, muy poco soluble en etanol 96%. Se disuelve en ácidos diluidos y en disoluciones diluidas de hidróxidos alcalinos. La metionina aumenta la síntesis de glutatión. Se usa como alternativa a la NAC en el tratamiento de la sobredosis por paracetamol para prevenir la lesión hepática. También presenta acción lipotrófica, usándose como adyuvante en el tratamiento de enfermedades hepáticas, pancreatitis, esquizofrenia e incontinencia urinaria. Puede administrarse para tratar la alopecia e interviene en los procesos

de queratinización. Puede causar náuseas, vómitos, somnolencia e irritabilidad cuando es administrada por vía oral¹⁹.

Selección de la molécula

La cisteína y la cisteamina, a pesar de ser metabolitos de la NAC, presentan en su molécula el grupo SH libre, lo que les confiere el mismo olor desagradable que la NAC. Además, la cisteamina no se encuentra comercializada como materia prima en España. Estos motivos provocaron su desestimación como alternativas terapéuticas para la elaboración de la FM (Tabla 1).

Entre las tres moléculas restantes, se seleccionó la carbocisteína como posible alternativa terapéutica por cumplir todos los criterios de selección: similitud estructural con la NAC, pertenecer al mismo grupo terapéutico, mismo mecanismo de acción e indicación autorizada como mucolítico, carecer de grupo SH libre, y estar disponible como materia prima en España.

Tanto cistina como metionina se estimaron como segunda elección en caso de que la FM de carbocisteína no pudiese ser desarrollada o no fuera efectiva para la indicación buscada como queratolítico en el tratamiento tópico de la ictiosis. Sin embargo, aunque hay disponibilidad de materia prima, no hay ningún medicamento comercial que contenga alguna de estas moléculas como monocomponente, lo que implica falta de información sobre su seguridad (Tabla 1).

Desarrollo galénico y validación de la fórmula

La materia prima de carbocisteína se adquirió al laboratorio Acofarma[®], autorizado por la AEMPS para la distribución de materias primas²⁰.

Para establecer la concentración de carbocisteína de la FM, se tomó como referencia la utilizada con NAC (10%) y también su asociación con urea 5%. Esta mezcla ha mostrado sinergia, ya que la urea, al ser también un agente queratolítico, permite un efecto farmacológico óptimo y, además, parece que favorece la mejor penetración transcutánea de los ingredientes activos^{6,21}.

Se seleccionaron los mismos excipientes que la FM de NAC ya estandarizada, por la buena tolerancia demostrada en la experiencia adquirida con ellos en nuestro hospital²². Además, al utilizar los mismos excipientes se podría comparar también la efectividad al realizar mínimas variaciones de la FM.

Dadas las características de los pacientes y la patología, en las que estas FM deben aplicarse por gran parte del cuerpo, se mantuvo la base de absorción oil/water (O/W) autoemulsionable no iónica, ya que mejora la extensibilidad en la aplicación y se consigue una mejor homogeneización sin residuos ni sensación grasa, fácilmente absorbible y dermatológicamente inocua^{1,5,22}.

La glicerina es un agente deshidratante osmótico con propiedades higroscópicas y lubricantes. También tiene acción antiinflamatoria local y tópica. Es emoliente, protegiendo y ablandando la piel^{1,5}.

La esencia de romero se había incorporado en la FM de NAC y urea inicial para contrarrestar de manera aceptable la feidez de dicha FM⁵. Al cambiar la NAC por carbocisteína se eliminó este olor sulfúreo, por lo que la adición de dicha esencia ya no era necesaria.

En cuanto al desarrollo y elaboración de la FM, el primer paso fue tratar de solubilizar la carbocisteína con hidróxido sódico (NaOH) en la fase acuosa, pero solo se consiguió cuando la fórmula tenía un pH > 8. Este pH no era apropiado por estar fuera del rango de máxima estabilidad del principio activo (PA), ni para utilizar de forma crónica por toda la superficie corporal.

Tabla 1. Moléculas y criterios de selección

| Molécula | Similitud estructural | Mismo grupo terapéutico | Mismo mecanismo de acción | Misma indicación | Grupo sulfhidro libre | Disponibilidad materia prima |
|---------------|-----------------------|-------------------------|---------------------------|------------------|-----------------------|------------------------------|
| Cistina | Sí | No | No | No | No | Sí |
| Cisteamina | Sí | No | No | No | Sí | No |
| Carbocisteína | Sí | Sí | Sí | Sí | No | Sí |
| Cisteína | Sí | No | No | No | Sí | Sí |
| Metionina | Sí | No | No | No | No | Sí |

Tabla 2. Composición de la fórmula magistral de N-acetilcisteína y la nueva fórmula magistral de carbocisteína

| NAC 10% + Urea 5% O/W (100 g) | Carbocisteína 10% + Urea 5% O/W (100 g) |
|-------------------------------|---|
| NAC 10 g | Carbocisteína 10 g |
| Urea 5 g | Urea 5 g |
| Glicerina 5 g | Glicerina 15 g |
| Agua 44 ml | Agua 44 ml |
| NaOH 1 g | NaOH 1 g |
| Neo PCL O/W 25 g | Neo PCL O/W 25 g |
| Aceite de argán 5 g | |
| Esencia de romero 1,5 ml | |

NAC: N-acetilcisteína; NaOH: hidróxido sódico; Neo PCL O/W: base de absorción oil/water autoemulsionable no iónica.

El siguiente paso fue la pulverización del polvo en un mortero y su humectación con glicerina. Se consiguió una pasta que se fue incorporando en la fase de enfriamiento una vez formada la emulsión. Sin embargo, el tamaño de partícula no era adecuado, ya que se apreciaba al tacto tras la aplicación. Para eliminar este efecto se disminuyó el tamaño de partícula mediante su pulverización con un molinillo eléctrico. A continuación se humectó el polvo resultante con glicerina y se incorporó en la fase acuosa y bajo agitación constante.

El pH se ajustó con NaOH a 5-6, apropiado para su aplicación por toda la superficie corporal y encontrarse dentro del rango de máxima estabilidad del PA.

En la tabla 2 se muestra la composición final de la FM de NAC y la composición de la nueva FM de carbocisteína y urea elaborada.

De acuerdo con los criterios descritos en la matriz de riesgo de la GBBP para preparaciones no estériles y que contienen agua por vía no oral, se estableció un periodo de validez de 30 días¹².

En concordancia con el procedimiento de elaboración de emulsiones descrito en el Formulario Nacional (FN) (PN/L/FF/002/00), se realizaron los siguientes controles¹¹:

- Caracteres organolépticos: crema O/W blanca, uniforme, homogénea e inodora durante todo el periodo de caducidad establecido.
- Signo de la emulsión según el procedimiento PN/L/CP/002/00: estable durante todo el periodo de validez establecido.
- Control de pH de acuerdo con el procedimiento PN/L/CP/001/00 al tratarse de una emulsión O/W: dentro del pH de máxima estabilidad del PA durante todo el periodo de validez establecido. Los valores de pH se ofrecen en la tabla 3.

En la figura 1 se muestra el procedimiento normalizado de trabajo de la nueva FM de carbocisteína y urea.

Utilización en práctica clínica

Inicialmente, se autorizó la FM de carbocisteína y urea elaborada para un paciente con ictiosis lamelar que previamente recibía la FM de NAC. Tras las autorizaciones pertinentes, se aplicó la FM en zonas pequeñas y concretas del cuerpo para comprobar la tolerancia y ausencia de efectos adversos, así como su efectividad¹⁷.

Dada la ausencia de efectos secundarios, la buena tolerancia y una efectividad al menos similar a la FM de NAC, junto con el beneficio adicional de su mayor aceptación por la ausencia de mal olor, la FM de carbocisteína y urea se ha incorporado al arsenal de tratamientos tópicos disponibles para el tratamiento de los pacientes con ictiosis de nuestro centro¹⁷.

Tabla 3. Valores de determinación de pH

| Tiempo de determinación de pH | Valores de pH (media ± DE) |
|-------------------------------|----------------------------|
| Día 0 | 5,5 ± 0,4 |
| Día + 30 | 5,5 ± 0,5 |

DE: desviación estándar.

Discusión

Las ictiosis comprenden un grupo heterogéneo de enfermedades genéticas caracterizadas por un trastorno en la queratinización de la piel. Los primeros síntomas se caracterizan por un engrosamiento del estrato córneo, descamación y xerosis. Además, la capacidad de la piel de transpirar se puede encontrar disminuida, dando lugar a hipertermia e incluso colapso circulatorio¹.

Al tratarse de enfermedades raras, existen pocos estudios de alta calidad que evalúen los tratamientos disponibles. La mayoría de los trabajos publicados se basan en opiniones de expertos y pequeñas series de casos. El desarrollo de nuevas opciones de tratamiento se ve obstaculizado por el número reducido de pacientes, lo que dificulta la realización de estudios controlados y ensayos clínicos²³.

Entre las estrategias para desarrollar nuevos fármacos o tratamientos para una determinada patología que mejoren la eficacia o los efectos adversos de los ya existentes, se encuentra la búsqueda de moléculas con una estructura química similar. Este fue el criterio fundamental que se siguió en nuestro estudio para buscar una alternativa a la NAC que mejorase sus propiedades organolépticas y con análoga eficacia.

El poder disponer de una materia prima para la elaboración de la fórmula es un factor determinante desde el punto de vista galénico. Son también puntos importantes el que dicha materia prima esté comercializada como monocomponente y autorizada para uso humano, lo que nos informa sobre datos de seguridad, aunque la vía de administración sea diferente. En todo caso, puesto que la utilización del medicamento en el tratamiento de la ictiosis es por vía tópica, es lógico estimar que los potenciales efectos adversos que pueda ocasionar sean menores que los derivados de su administración sistémica.

Las FM de NAC 10% y urea 5% han resultado ser alternativas terapéuticas efectivas y seguras en el tratamiento de la ictiosis a las pocas semanas de uso⁶. Frente a todas las ventajas que presentaba inicialmente el tratamiento tópico con NAC, la fetidez de la emulsión debido a la presencia de los grupos SH libres dificultaba en muchos pacientes la continuidad del tratamiento¹⁷.

Entre todas las alternativas estudiadas, la carbocisteína, además de su similitud estructural con la NAC, pertenecer al mismo grupo terapéutico, presentar las mismas indicaciones y mecanismo de acción y su disponibilidad como materia prima en nuestro país, no presenta el radical SH libre. Todo esto provocó que fuera seleccionada como PA alternativo a la NAC.

Se seleccionó la misma concentración de carbocisteína que la empleada en la FM de NAC (10%), así como su asociación con urea 5%. Diversos autores han descrito que esta asociación, además de poseer un efecto sinérgico por ser la urea otro agente queratolítico, parece favorecer la absorción transcutánea de la NAC^{6,21}. Se estimó que, al igual que con la NAC, este efecto también se conseguiría con la carbocisteína.

El desarrollo de la FM de carbocisteína y urea se vio obstaculizado por su baja solubilidad y la elevada concentración (10%), lo que obligó a reducir el tamaño de partícula para mejorar la extensibilidad de la FM. Esto se consiguió con la utilización de un molinillo eléctrico.

La nueva FM de carbocisteína y urea contaba con la ventaja fundamental de la ausencia de olor desagradable, a diferencia de la NAC.

Con la sustitución de la NAC por carbocisteína se consiguió una mejora de las características organolépticas de la FM, lo que posibilitó su empleo como alternativa terapéutica frente al tratamiento con NAC.

Batalla *et al.* realizaron un estudio en cuatro pacientes de nuestro centro diagnosticados de ictiosis que recibieron tratamiento con la FM de carbocisteína y urea. Todos los pacientes, excepto uno, informaron que la efectividad de la FM de carbocisteína y urea era, al menos, similar a la FM inicial elaborada con NAC. La aceptación de la FM era mayor debido a la ausencia de olor fétido. Todos los pacientes refirieron buena tolerancia y ausencia de efectos adversos¹⁷.

Como inconveniente, la FM presentaba una mayor dificultad en la extensibilidad. Este obstáculo fue subsanado reduciendo el tamaño de partícula y humectando con glicerina durante el proceso de elaboración¹⁷.

El tratamiento debe individualizarse de acuerdo con el grado de tolerancia de los pacientes a los diferentes productos tópicos^{6,7}. Si fuera necesario, las concentraciones de NAC y urea se modificarían. Esta posibilidad se mantendría con la nueva FM de carbocisteína y urea.

Como conclusión, podemos afirmar que la molécula de carbocisteína resultó ser una buena alternativa terapéutica que subsana el olor desagradable de la NAC.

Figura 1. Procedimiento normalizado de trabajo de la nueva fórmula magistral de carbocisteína.

| CARBOCISTEINA 10% + UREA 5% O/W II | | Código: 377 | |
|--|---|---|---------------|
| Forma fca.: Crema | Caducidad: 30 días | Siglas: CARBOCIS-C6 | |
| Vía admón.: Tópica | Protegido luz: No | Validado el: 19/07/2017 | |
| A elaborar por: Técnico/a | Conservar: T ^a . ambiente | Dispensable: Sí | |
| Indicaciones: Tratamiento sintomático de ictiosis e ictiosis lamelar. | | Nivel de riesgo: MEDIO Elaboración: No estéril | |
| Composición | | | |
| ! F | Cantidad comp | Componente | Cantidad elab |
| | 5 g | Urea Acofarma | 5 g |
| | 44 ml | Agua estéril Versylene Fresenius 1L Fresenius Kabi | 44 ml |
| | 25 g | Neo PCL® O/W Acofarma | 25 g |
| | 10 g | Carbocisteína Acofarma | 10 g |
| | 15 g | Glicerina Acofarma | 15 g |
| | 1 g | Hidróxido sódico (NaOH) lentejas Acofarma | 1 g |
| Equipamiento | | Elaboración | |
| 1 - Varilla de vidrio | | <i>Pesar y medir todos los componentes.</i> | |
| 1 - Balanza analítica Sartorius | | <i>Pulverizar finamente la carbocisteína en la batidora de vaso. Una vez pulverizada añadir la glicerina y homogeneizar de nuevo en la batidora hasta formar una pasta fina. Reservar.</i> | |
| 1 - Vaso de precipitados | | <i>Disolver en el 10-20% del agua el hidróxido sódico.</i> | |
| 1 - Agitador magnético y pastilla de agitación | | <i>Disponer el resto agua en un vaso de precipitados y calentar a una temperatura entre 50 y 60°C.</i> | |
| 1 - Probeta | | <i>Incorporar la urea y agitar hasta completa disolución.</i> | |
| 1 - Batidora | | <i>Una vez disuelta la urea incorporar la fase acuosa a la pasta formada con la glicerina y la carbocisteína y homogeneizar de nuevo en la batidora de vaso. Incorporar lentamente la solución con hidróxido sódico y homogeneizar. Colocar en un vaso de precipitados Neo PCL® y fundir a la misma temperatura que la fase acuosa.</i> | |
| | | <i>Cuando las dos fases alcancen la misma temperatura (50-60°C) incorporar progresivamente la fase acuosa (que está en la batidora de vaso) sobre la oleosa (Neo PCL®) bajo agitación.</i> | |
| | | <i>Emulsificar de manera continua y progresivamente con batidora. Finalmente proceder a estabilizar la emulsión mediante agitación moderada durante toda la fase de enfriamiento.</i> | |
| | | <i>Envasar y etiquetar.</i> | |
| Envasado: Cantidad a elaborar, 100 g repartidos en 1 Frasco plástico 125 mL con 100 g cada uno. | | | |
| Controles de calidad | | | |
| Control | Requisito | A realizar por | Muestreo |
| Caracteres organolépticos | | | |
| | Crema consistente de color blanquecino. | Técnico/a | No |
| Control de pH | | | |
| | 5-6 | Técnico/a | No |

Forma fca.: forma farmacéutica; g: gramos; L: litros; ml: mililitros; NaOH: hidróxido sódico; O/W: Oil/Water; Vía Admón: vía de administración.

La FM de carbocisteína y urea desarrollada fue incluida como tratamiento tópico de la ictiosis gracias a su tolerabilidad, aceptabilidad y efectividad en el tratamiento de pacientes afectados de esta genodermatosis.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Las ictiosis congénitas son un grupo de genodermatosis que se incluyen dentro de las enfermedades raras. Actualmente no existe un

tratamiento curativo, sino que el objetivo terapéutico está dirigido a paliar los síntomas. Para ello se utilizan lubricantes, emolientes y queratolíticos. Además, al tratarse de enfermedades raras, existen pocos estudios que evalúen los tratamientos disponibles. Las formulaciones de N-acetilcisteína y urea han demostrado su efectividad en varias series de casos; sin embargo, su olor desagradable dificulta la continuidad del tratamiento.

En este estudio se pretende desarrollar una nueva fórmula magistral para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas con una molécula alternativa a la N-acetilcisteína que carezca de olor desagradable, que cumpla con los requisitos establecidos por la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia Hospitalaria y el Formulario Nacional, y que, además de ser efectiva, sea aceptada y tolerada por los pacientes diagnosticados de ictiosis.

Bibliografía

- Batalla A, Dávila-Pousa C, Flórez Á. Alternativas terapéuticas tópicas y sistémicas para el tratamiento de las ictiosis. *Piel Form Contin Dermatol*. 2018;33(8):526-34. DOI: 10.1016/j.piel.2018.03.010
- Aranegui B, Hernández-Martín A. Tratamiento de las ictiosis congénitas. *Piel*. 2013;29(1):43-8. DOI: 10.1016/j.piel.2013.06.010
- Ictiosis lamelar [base de datos en Internet] Orphanet [2022; 15/11/2020]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=313
- Acofarma acetilcisteina May_Jun_2016_v4.pdf. Medicamentos con receta. Farmacia [monografía en Internet]. Scribd; 2016 [consultado 15/11/2020]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/339702600/acofarma-acetilcisteina-MayJun-2016-v4-pdf>
- Asociación Española de ictiosis. Pinta de colores la ictiosis y acaricia tus sueños. Asociación Española de Ictiosis [revista en Internet]. 2016 [consultado 15/11/2020];10:1-61. Disponible en: <https://www.ictiosis.org/wp-content/uploads/2020/06/revista-ictiosis.pdf>
- Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol* [revista en Internet]. 2011 [consultado 10/11/2022]; 28(4):451-5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x>
- Rodríguez Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas. *Actas Dermosifiliogr* [revista en Internet] 2013 [consultado 15/11/2020];104(4):270-84. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf/S0001731012001998>
- PubChem. PubChem [base de datos en Internet] National Library of Medicine [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [base de datos en Internet]. Consejo General de Colegios Farmacéuticos [2020; 17/11/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalifarma.com/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamentos [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Formulario Nacional [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; [2ª edición 2019; 17/11/2020]. Disponible en: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/abrir_pdf.php?id=PUB-NT-2019-112
- Casas ME. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo e Igualdad; 2014 [consultado 10/11/2020]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Acetilcisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fed113a94d562f88.pdf>
- Janeczek M, Moy L, Riopelle A, Vetter O, Reserva J, Tung R, et al. The Potential Uses of N-acetylcysteine in Dermatology: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol*. [revista en Internet] 2019 [consultado 10/11/2020];12(5)20-6. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561714/pdf/jcad_12_5_20.pdf
- Cistina. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f20139a37b5ecdf.pdf>
- Carbocisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc76a4104e465ddd.pdf>
- Batalla A, Dávila-Pousa C, Feal C, Flórez Á. Topical carbocysteine: A new option for the treatment of ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e357-9. DOI: 10.1111/pde.13638
- Cisteína. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f50667ff921b390f.pdf>
- Metionina. Ficha de información técnica [monografía en Internet]. Acofarma [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc6bf6a7fc6b4fd7.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LABOFAR [base de datos en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado 17/11/2020]. Disponible en: <https://labofarcc.aemps.es/labofar/login.do#nav-no>
- Aranibar L, Vega N, Neely G. Uso de N-Acetilcisteína tópica en Ictiosis: Experiencia clínica en una serie de casos. *Rev Chil Dermatol* [revista en Internet]. 2017 [consultado 17/11/2020];32(1):64-1. Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/36>
- Dávila-Seijo P, Flórez A, Dávila-Pousa C, No N, Ferreira C, De la Torre C. Topical N-Acetylcysteine for the Treatment of Lamellar Ichthyosis: An Improved Formula. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):395-7. DOI: 10.1111/pde.12305
- Oji V, Preil ML, Kleinow B, Wehr G, Fischer J, Hennies HC, et al. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(10):1053-65. DOI: 10.1111/ddg.13340



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Development of a carbocysteine 10% + urea 5% cream for the topical treatment of congenital ichthyosis

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas

Lara González-Freire^{1,2}, María Carmen Dávila-Pousa¹, Ana Batalla-Cebey³, Carlos Crespo-Diz^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. Spain. ²Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur, Fundación Biomédica Galicia Sur, Pontevedra. Spain. ³Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. Spain.

Author of correspondence

Lara González Freire
Avda. Mourente, s/n
36071 Pontevedra. Spain.

Email:
lara.gonzalez.freire@sergas.es

Received 20 December 2020;
Accepted 16 November 2021.
Early Access date (02/15/2022).
DOI: 10.7399/fh.11623

How to cite this paper

González-Freire L, Dávila-Pousa MC, Batalla-Cebey A, Crespo-Diz C. Development of a carbocysteine 10% + urea 5% cream for the topical treatment of congenital ichthyosis. *Farm Hosp.* 2022;46(2):51-6.

Abstract

Objective: Optimization of a topical formula of N-acetylcysteine and urea for the topical treatment of ichthyosis.

Method: We reviewed the chemical structure of the N-acetylcysteine molecule and its metabolic processes. A search was conducted of possible alternative molecules with a chemical structure similar to that of N-acetylcysteine that could have improved organoleptic properties. The following databases were used: PubChem®, Botplus®, the Drug Information Centre of the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices. The molecule selection criteria were as follows: structural similarity, same therapeutic group, same mechanism of action, same authorized indication, absence of unpleasant smell, and being marketed as raw material in Spain. To complete the pharmaceutical development and validation of the compound, several tests and controls were conducted following the emulsion production procedure of the National Formulary. In order to establish the validity period, we followed the recommendations of the "Guide to Good Drug Preparation Practices in Hospital Pharmacy Services".

Results: N-acetylcysteine has a free sulfhydryl group, which is responsible for its smell, and undergoes deacetylation. Its main metabolites are cystine and cysteamine. The following molecules were assessed: cystine, cysteamine, carbocysteine, cysteine and methionine. Carbocysteine

Resumen

Objetivo: Optimización de una fórmula magistral tópica de N-acetilcisteína y urea para el tratamiento tópico de la ictiosis.

Método: Se revisó la estructura química de la molécula de N-acetilcisteína y sus procesos metabólicos. Se realizó una búsqueda de posibles moléculas alternativas con una estructura química similar a la N-acetilcisteína que pudiesen mejorar sus propiedades organolépticas. Bases de datos: PubChem®, Botplus®, Centro de Información de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Criterios de selección de la molécula: similitud estructural, mismo grupo terapéutico, mismo mecanismo de acción, misma indicación autorizada, ausencia de olor desagradable y estar comercializada como materia prima en España. Para el desarrollo galénico y validación de la fórmula se realizaron varios ensayos y controles siguiendo el procedimiento de elaboración de emulsiones del Formulario Nacional. Para establecer el periodo de validez se siguieron las recomendaciones de la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en los servicios de farmacia hospitalaria".

Resultados: La N-acetilcisteína presenta grupo sulfhidrido libre, responsable del olor, sufre desacetilación y sus principales metabolitos son cistina y cisteamina. Las moléculas evaluadas fueron: cistina, cisteamina, carbocisteína, cisteína y metionina. Se seleccionó la carbocisteína por

KEYWORDS

Congenital ichthyosis; Rare diseases; Drug compounding; Therapy; Acetylcysteine; Carbocysteine; Effectiveness; Tolerance.

PALABRAS CLAVE

Ictiosis congénitas; Enfermedades raras; Formulación magistral; Tratamiento; Acetilcisteína; Carbocisteína; Efectividad; Tolerancia.



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

was selected because it met all the selection criteria. Carbocysteine is practically insoluble in water and soluble in mineral acids and alkaline hydroxides solutions. Unlike N-acetylcysteine, it does not have a fetid smell. It reaches its maximum stability at pH 5.5 to 7.5. The composition of the compound (100 g) was as follows: carbocysteine (10 g), urea (5 g), glycerine (15 g), water (44 mL), sodium hydroxide (1 g), and Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). It has an expiration period of 30 days. The organoleptic characteristics, emulsion type, and pH remained stable within the established expiration period. The carbocysteine compound has been incorporated into the group of topical treatments available for the treatment of patients with ichthyosis in our hospital.

Conclusions: The carbocysteine molecule is a good therapeutic alternative that lacks the unpleasant smell of N-acetylcysteine. The carbocysteine compound developed has been included as topical treatment for ichthyosis due to its tolerability, acceptability, and effectiveness in the treatment of patients affected by this genodermatosis.

Introduction

Congenital ichthyoses comprise a heterogeneous group of genodermatoses characterized by keratinization defects leading to dry skin, desquamation, hyperkeratosis, and erythema. They often also involve itching, abnormal sweating and thermoregulation, and heat intolerance^{1,3}.

Most congenital ichthyoses are included among the rare diseases. Their prevalence has been estimated at approximately 1/100,000 to 1/1,000,000,000 individuals^{1,3}.

The common clinical feature of hereditary ichthyosis is skin peeling, usually generalized, which is present from birth or from the first months of life. The disease has a strong impact on quality of life, due to changes in physical appearance and associated symptoms^{1,3}.

There is currently no curative treatment for this disease, and so the therapeutic objective is symptomatic control. It is mainly managed by hydration and keratolysis of the affected areas. For this purpose, emollients and lubricants are used, such as urea, glycerol, kerosene, or propylene glycol, as well as topical keratolytics, such as lactic acid, ammonium lactate, salicylic acid, and N-acetylcysteine (NAC). In the most severe forms, oral retinoids are used^{1,5}.

Treatment should be optimized and individualized in each case, because of great variability in skin tolerance to different topical products and in the response to each therapy. Short- and long-term side effects also guide the choice of the different therapeutic alternatives. In addition, patients with ichthyosis have reduced skin barrier function with increased transepidermal water loss. Such increased skin permeability may favour intoxication secondary to the absorption of topically applied substances^{6,7}.

Urea is a small organic molecule that retains water in the stratum corneum, reduces epidermal proliferation, has regenerative and antimicrobial effects, and facilitates the penetration of other active ingredients. It acts as a moisturizer at concentrations of less than 5% and has keratolytic action at higher concentrations¹.

N-acetylcysteine is a hypoallergenic and non-toxic amino acid derivative with an anti-proliferative effect on keratinocytes¹.

Although current data are based on case series or isolated cases, formulations that combine NAC 10% and urea 5% have been shown to be effective, safe, and well tolerated in patients with ichthyosis, who show a marked response after several weeks of use¹.

The magistral formula (MF) of NAC and urea has the disadvantage of an unpleasant sulphurous smell that in routine clinical practice causes a significant lack of adherence and even rejection of treatment. The NAC molecule has a free sulfhydryl (SH) group, which is responsible for this unpleasant smell. This aspect has led to the search for similar molecules and the development of new therapeutic alternatives that minimize this effect and improve treatment adherence.

Objective: Optimization of a MF of NAC and urea with improved organoleptic properties for the topical treatment of ichthyosis.

Methods

Firstly, we used PubChem to review the chemical structure of the NAC molecule and its metabolic processes⁸, because our aim was to search for

cumplir todos los criterios de selección. La carbocisteína es prácticamente insoluble en agua y soluble en disoluciones de ácidos minerales e hidróxidos alcalinos. A diferencia de la N-acetilcisteína, carece de olor fétido. Presenta su máxima estabilidad a pH 5,5-7,5. La composición de la fórmula magistral (100 g): carbocisteína (10 g), urea (5 g), glicerina (15 g), agua (44 ml), hidróxido sódico (1 g) y Neo PCL® Oil/Water (O/W) (25 g). Periodo de caducidad: 30 días. Los caracteres organolépticos, signo de la emulsión y pH permanecieron estables durante el periodo de caducidad establecido. La fórmula magistral de carbocisteína elaborada se ha incorporado al arsenal de tratamientos tópicos disponibles para los pacientes con ictiosis de nuestro centro.

Conclusiones: La molécula de carbocisteína resultó ser una buena alternativa terapéutica que subsana el olor desagradable de la N-acetilcisteína. La fórmula magistral de carbocisteína desarrollada fue incluida como tratamiento tópico de la ictiosis gracias a su tolerabilidad, aceptabilidad y efectividad en el tratamiento de pacientes afectados de esta genodermatosis.

an alternative with similar therapeutic effects. Next, we searched for possible alternative molecules with a chemical structure similar to NAC that could improve its organoleptic properties. The following databases were used: PubChem⁸, BoiPlus⁹, and the Medicines Information Centre of the Spanish Agency of Medicines and Health Products (AEMPS)¹⁰.

The molecule for this indication was selected according to the following criteria: having structural similarity, belonging to the same therapeutic group, and having the same mechanism of action, the same authorized indication, and an absence of unpleasant smell. A key requirement was that any potential alternative molecule was available as raw material marketed in Spain by an AEMPS authorized laboratory. We assessed the characteristics of the different molecules using the information in the Summary of Product Characteristics of the laboratory (Acofarma, Spain) that distributes the raw material.

To design the possible formulation, we followed the same criteria that were applied regarding the MF with NAC plus urea. For the pharmaceutical development and validation of the formula, we conducted several tests and controls following the emulsion preparation procedure of the National Formulary (PN/L/002/00)¹¹. To establish the period of validity of the MF, we followed the recommendations of the Guide to Good Drug Preparation Practices in Hospital Pharmacy Services (GBBP) for non-sterile preparations¹².

In order to be able to use the new MF, authorization as an "off-label" drug was requested from the Pharmacy and Therapeutics Committee and the management of the hospital, after signed informed consent was given by patients or their legal guardians in the case of minors.

Results

Review of the N-acetylcysteine molecule

N-acetylcysteine is a white crystalline powder that is readily soluble in water and 96% ethanol. It is a thiol derivative, which is commonly used as a mucolytic, antioxidant, nephroprotectant, and antidote for acetaminophen poisoning⁸.

In addition to being a keratolytic agent, NAC modulates keratinocyte proliferation and differentiation. When NAC enters cells it is rapidly hydrolysed to cysteine, a precursor of glutathione, which is a well-studied antioxidant that maintains the cellular redox state. By decreasing free radicals and increasing cysteine levels, NAC increases glutathione levels, which inhibit inflammatory factors and promotes epidermal proliferation. Applied topically, NAC prevents irritation caused by radiotherapy and protects against solar erythema^{2,6,13,14}.

N-acetylcysteine is an amino acid derivative with multiple therapeutic uses and rare adverse effects, which include pruritus, irritation, or burning sensations. Its dermal bioavailability is less than 3%, with hepatic metabolism and renal excretion, and so adverse effects such as nausea, vomiting, urticaria, or anaphylactic reactions are more common when NAC is administered orally or intravenously⁹.

Search for possible alternatives and their characteristics

The NAC molecule has a free SH group, which is responsible for the foul smell. This group undergoes deacetylation and its main metabolites are cystine and cysteamine. Thus, these two molecules were initially selected as possible alternatives. Carbocysteine is in the same therapeutic group (ATC classification: R05CB) and has a similar chemical structure to NAC⁹.

In addition, we searched PubChem⁸ for other different molecules with a similar structure to NAC that could be used as possible therapeutic alternatives. The molecules assessed were cystine, cysteamine, carbocysteine, cysteine, and methionine.

Cystine is a white crystalline powder that is almost insoluble in water and 96% ethanol. It dissolves in dilute solutions of alkaline hydroxides. Cystine is a sulphur-containing aliphatic amino acid biosynthesized from cysteine, and is present in many foods. It is involved in the metabolism of the skin and adnexa, and is a constituent of keratin. It is used as a dietary supplement and in the treatment of congenital homocystinuria. In addition, it is indicated in cases of diffuse alopecia, alopecia areata, acne, seborrheic eczema, nail diseases, psoriasis, and skin disorders with sulphur deficiency⁵.

Cysteamine is a white powder that is soluble in water and ethanol. It has an unpleasant smell due to the presence of free SH groups. Furthermore, it is not marketed as a raw material in Spain⁸.

Carbocysteine is a white crystalline powder that is soluble in dilute solutions of mineral acids and alkaline hydroxides, and is almost insoluble in water and 96% ethanol. It is a mucolytic agent that reduces the viscosity of bronchial secretions. Carbocysteine is used in respiratory tract disorders associated with excessive mucus such as bronchiectasis, asthmatic bronchitis, pulmonary emphysema, pneumonia, tuberculosis, cystic fibrosis, and in all conditions in which mucolytics and expectorants are required. It attains maximum stability at pH 5.5 to 7.5. It can sometimes cause nausea, headache, gastric discomfort, diarrhoea, and skin eruptions when administered orally⁶. Unlike NAC, the carbocysteine molecule lacks a free SH group that cannot be released during the oxidation process. This means that the carbocysteine molecule lacks a foul smell¹⁷.

Cysteine is a bright white crystalline powder. Because of its antibiotic properties, it is used in topical preparations for the treatment of various skin conditions. However, due to the presence of the free SH group, it has a certain acidic smell¹⁸.

Methionine is an almost white crystalline powder, fairly soluble in water and very slightly soluble in 96% ethanol. It dissolves in dilute acids and in dilute solutions of alkaline hydroxides. Methionine increases glutathione synthesis. It is used as an alternative to NAC in the treatment of paracetamol overdose to prevent liver damage. It also has lipotropic action and is used as an adjuvant in the treatment of liver diseases, pancreatitis, schizophrenia, and urinary incontinence. It can be administered to treat alopecia and intervenes in keratinization processes. It can cause nausea, vomiting, drowsiness, and irritability when administered orally⁹.

Selection of the molecule

Cysteine and cysteamine, despite being metabolites of NAC, have the free SH group in their molecule, which gives them the same unpleasant smell as NAC. Furthermore, cysteamine is not marketed as a raw material in Spain. For these reasons, they were rejected as therapeutic alternatives in the preparation of the MF (Table 1).

Among the three remaining molecules, carbocysteine was selected as a possible therapeutic alternative because it met all the selection criteria: structural similarity to NAC, belonging to the same therapeutic group, having the same mechanism of action and same authorized indication as a mucolytic, lacking a free SH group, and being available as a raw material in Spain.

Both cystine and methionine were considered as a second choice in case the MF of carbocysteine could not be developed or was not effective for the indication sought (i.e. a keratolytic in the topical treatment of ichthyosis). However, although raw material is available, there is no marketed drug containing either of these molecules as a monocomponent, which implies a lack of information on their safety (Table 1).

Pharmaceutical development and formulation validation

The raw carbocysteine material was acquired from the Acofarma laboratory, which is authorized by the AEMPS for the distribution of raw materials²⁰.

To determine the concentration of carbocysteine to be used in the MF, we took as a reference the concentration of NAC (10%) plus urea (5%). This mixture is synergistic, because urea, which is also a keratolytic agent, offers an optimal pharmacological effect and also seems to provide the most effective transcutaneous penetration of the active ingredients^{6,21}.

We selected the same excipients as those used in the standard NAC MF, due to the good tolerance demonstrated with their use in our hospital²². In addition, by using the same excipients, effectiveness could also be compared by making minimal variations in the MF.

Given the characteristics of the patients and the disease, in which these MFs should be applied over large areas of the body, we kept the nonionic self-emulsifying O/W absorption base. This base makes application easier, achieves better homogenization without residue or an oily sensation, and is easily absorbable and dermatologically innocuous^{1,5,22}.

Glycerine is an osmotic dehydrating agent with hygroscopic and lubricating properties. It also has local and topical anti-inflammatory activity, and is an emollient which protects and softens the skin^{1,5}.

Rosemary essence had already been incorporated into the initial NAC and urea MF to reduce its smell to acceptable levels⁵. By substituting the NAC for carbocysteine, the sulphurous smell was eliminated and it was no longer necessary to add the rosemary essence.

The first step in the development and preparation of the MF was to try to solubilize the carbocysteine with sodium hydroxide (NaOH) in the water phase. However, this was only achieved when the formula had a pH of at least 8. This pH level was not appropriate because it was outside the range of maximum stability of the active principle (AP), neither was it appropriate for chronic use over the entire body surface.

Table 1. Molecules and selection criteria

| Molecule | Structural similarity | Same therapeutic group | Same mechanism of action | Same indication | Free sulphhydryl group | Availability of raw material |
|---------------|-----------------------|------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------|------------------------------|
| Cystine | Yes | No | No | No | No | Yes |
| Cysteamine | Yes | No | No | No | Yes | No |
| Carbocysteine | Yes | Yes | Yes | Yes | No | Yes |
| Cysteine | Yes | No | No | No | Yes | Yes |
| Methionine | Yes | No | No | No | No | Yes |

Table 2. Composition of the N-acetylcysteine magistral formula and the new carbocisteine plus urea magistral formula

| NAC 10% + Urea 5% O/W (100 g) | Carbocisteine 10% + Urea 5% O/W (100 g) |
|-------------------------------|---|
| NAC 10 g | Carbocisteine 10 g |
| Urea 5 g | Urea 5 g |
| Glycerine 5 g | Glycerine 15 g |
| Water 44 mL | Water 44 mL |
| NaOH 1 g | NaOH 1 g |
| Neo-PCL O/W 25 g | Neo-PCL O/W 25 g |
| Argan oil 5 g | |
| Rosemary essence 1.5 mL | |

NAC: N-acetylcysteine; NaOH: sodium hydroxide; Neo PCL O/W: nonionic self-emulsifying oil/water absorption base.

The next step was to pulverize the powder in a mortar and moisten it with glycerine. A paste was obtained which was added into the cooling phase once the emulsion was created. However, the particle size was inadequate because it was noticeable to the touch after application. To eliminate this effect, the particle size was reduced by pulverizing it using an electric grinder. The resulting powder was then moistened with glycerine and incorporated into the water phase under constant stirring.

We used NaOH to adjust the pH level to between 5 and 6, which is appropriate for application over the entire body surface and is within the maximum stability range of the AP.

Table 2 shows the composition of the original NAC MF and the new carbocisteine and urea MF.

We established a validity period of 30 days, which is line with the criteria described in the GBBP's risk matrix for nonsterile and nonoral water-containing preparations¹².

In accordance with the emulsion preparation procedure described in the National Formulary (PN/L/FF/002/00), we conducted the following controls¹¹:

- Organoleptic characteristics: white, uniform, homogeneous, and odourless O/W cream over its established shelf life.
- Type of the emulsion according to the PN/L/CP/002/00 procedure: stable over its established shelf life.
- pH control according to PN/L/CP/001/00 procedure as a O/W emulsion: within the pH of maximum stability of the AP over its shelf life. Table 3 shows the pH values.

Figure 1 shows the standard operating procedure for the new carbocisteine plus urea MF.

Use in clinical practice

Initial authorization was obtained for the carbocisteine-urea MF developed for patients with lamellar ichthyosis who were previously receiving the NAC MF. After obtaining the relevant authorizations, the new MF was applied to small specific areas of the body to assess tolerance, the absence of adverse effects, and effectiveness¹⁷.

The carbocisteine and urea MF was incorporated into the arsenal of topical treatments available to treat patients with ichthyosis in our hospital, given that there were no side effects, tolerance was good, effectiveness was at least similar to that of the NAC MF, and there was the added benefit of greater acceptance due to the absence of a bad smell¹⁷.

Table 3. pH determination values

| pH determination time | pH values (mean ± SD) |
|-----------------------|-----------------------|
| Day 0 | 5.5 ± 0.4 |
| Day +30 | 5.5 ± 0.5 |

SD: standard deviation.

Discussion

Ichthyoses comprise a heterogeneous group of genetic diseases characterized by abnormal keratinization of the skin. Early symptoms are characterized by thickening of the stratum corneum, skin peeling, and dry skin. In addition, the skin's ability to perspire may be impaired leading to hyperthermia and even circulatory collapse¹.

As these are rare diseases, few high-quality studies have assessed the available treatments. Most of the published literature is based on expert opinion and small case series. The development of new treatment options is hampered by the low number of patients, which makes it difficult to conduct controlled studies and clinical trials²³.

The search for molecules with a similar chemical structure is one of the strategies used to develop new drugs or treatments for a given disease that have better efficacy or fewer adverse effects than existing drugs. In our study, this was the fundamental criterion followed in the search for an alternative to NAC with improved organoleptic properties and analogous efficacy.

From the pharmaceutical point of view, a determining factor is the availability of raw material to prepare the formula. It is also relevant that the raw material is marketed as a monocomponent and is authorized for human use—which means that safety data are available—although the administration route may differ. In any case, since the drug is used in the topical treatment of ichthyosis, it would be reasonable to assume that any potential adverse effects would be milder than those derived from its systemic administration.

It has been shown that the NAC 10% plus urea 5% MF is an effective and safe therapeutic alternative in the treatment of ichthyosis within a few weeks of use⁶. Despite the advantages initially presented by topical treatment with NAC, the foul smell of the emulsion due to the presence of free SH groups makes it difficult for many patients to continue treatment¹⁷.

Among all the alternatives studied, carbocisteine has a similar chemical structure to that of NAC, belongs to the same therapeutic group, has the same indications and mechanism of action, is available as raw material in Spain, and does not carry the free SH radical. These aspects led to its selection as an alternative AP to NAC.

The same concentration of carbocisteine was selected as that used in the NAC (10%) MF and it was combined with urea 5%. Several authors have reported that this association not only has a synergistic effect, because urea is another keratolytic agent, but also seems to improve the transcutaneous absorption of NAC^{6,21}. We hypothesized that this effect obtained with NAC would also be obtained with carbocisteine.

The development of the carbocisteine plus urea MF was hampered by its low solubility and high concentration (10%), which necessitated a reduction in particle size to make it easier to spread. Particle size was reduced by pulverising it in an electric grinder.

The key advantage of the new carbocisteine and urea MF was that, unlike NAC, it did not have a foul smell. The replacement of NAC by carbocisteine improved the organoleptic characteristics of the MF, making its use possible as a therapeutic alternative to NAC treatment.

Batalla *et al.* conducted a study in our hospital of 4 patients diagnosed with ichthyosis who received treatment with a carbocisteine plus urea MF. All but one patient reported that the effectiveness of the carbocisteine and urea MF was at least similar to that of the initial NAC MF. Acceptability of the MF was higher because of the absence of a foul smell. All patients reported good tolerance and an absence of adverse effects¹⁷.

However, it was harder to spread the MF. This obstacle was overcome by reducing particle size and moistening with glycerine during the manufacturing process¹⁷.

Treatment should be individualized according to the patients' degree of tolerance to different topical products^{6,7}. If needed, the NAC and urea concentrations can be modified. This possibility is maintained with the new carbocisteine plus urea MF.

The carbocisteine molecule proved to be a good therapeutic alternative that eliminates the foul smell of NAC. The carbocisteine and urea MF developed has been included as a topical treatment for ichthyosis due to its tolerability, acceptability, and effectiveness in the treatment of patients with this genodermatosis.

Figure 1. Standard Operating Procedure for the new carbocysteine magistral formula.

| CARBOCISTEINE 10% + UREA 5% O/W II | | Code: 377 | |
|--|---|---|------------------------|
| Pharm. form: Cream | Shelf life: 30 days | Acronym: CARBOCIS-C6 | |
| Adm. route: Topical | Protect from light: No | Validated: 07/19/2017 | |
| To be prepared by: Technician | Storage: Room temperature | Dispensable: Yes | |
| Indications: symptomatic treatment of ichthyosis and lamellar ichthyosis. | | Risk level: MEDIUM | |
| | | Preparation: Nonsterile | |
| Composition | | | |
| ! F | Comp quantity | Ingredient | Amount prepared |
| | 5 g | Urea Acofarma | 5 g |
| | 44 mL | Versylene Fresenius sterile water 1L Fresenius Kabi | 44 mL |
| | 25 g | Neo PCL® O/W Acofarma | 25 g |
| | 10 g | Carbocysteine Acofarma | 10 g |
| | 15 g | Glycerin Acofarma | 15 g |
| | 1 g | Sodium hydroxide (NaOH) pellets Acofarma | 1 g |
| Equipment | Preparation | | |
| 1 - Glass rod | <i>Weigh and measure all the components.</i> | | |
| 1 - Sartorius analytical balance | <i>Finely pulverise the carbocysteine in the glass blender. Once pulverised, add the glycerine and homogenize again in the blender until a fine paste is formed. Set aside.</i> | | |
| 1 - Precipitation beaker | <i>Dissolve the sodium hydroxide in 10-20% of the water.</i> | | |
| 1 - Magnetic stirrer and stirring rod | <i>Put the remaining water in a precipitation beaker and heat to between 50°C and 60°C.</i> | | |
| 1 - Test tube | <i>Add the urea and shake until completely dissolved.</i> | | |
| 1 - Blender | <i>Once the urea is dissolved, add the aqueous phase to the paste formed by the glycerine and carbocysteine and homogenize again in the blender. Slowly add the sodium hydroxide solution and homogenize.</i> | | |
| | <i>Put the Neo PCL® in the precipitation beaker and melt at the same temperature as the aqueous phase.</i> | | |
| | <i>When the two phases reach the same temperature (50-60°C) gradually pour the aqueous phase (which is in the beaker) over the oily phase (Neo PCL®) while stirring.</i> | | |
| | <i>Continuously and progressively emulsify with the blender.</i> | | |
| | <i>Finally, stabilize the emulsion by stirring moderately during the entire cooling phase.</i> | | |
| | <i>Pack and label.</i> | | |
| Packaging: Quantity to be prepared, 100 g distributed in one 125-mL plastic bottle with 100 g each. | | | |
| Quality Controls | | | |
| Control | Requirement | To be performed by | Sampling |
| Organoleptic characteristics | Thick whitish cream. | Technician | No |
| pH control | 5-6 | Technician | No |

Adm. route: administration route; O/W: Oil/Water; Pharm. form: pharmaceutical form.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

Congenital ichthyoses are a group of genodermatoses included among the rare diseases. Currently, there is no curative treatment, but the therapeutic objective is to palliate the symptoms. Lubricants, emol-

lients, and keratolytics are used for this purpose. Moreover, because these are rare diseases, few studies have assessed the available treatments. Several case series have shown that N-acetylcysteine and urea formulations are effective; however, their unpleasant smell makes continuity of treatment difficult.

This study presents the development of a new magistral formula for the topical treatment of congenital ichthyosis using an alternative molecule to N-acetylcysteine that lacks an unpleasant smell, meets the requirements established by the Guide to Good Drug Preparation Practices in Hospital Pharmacy Services and the National Formulary, and, in addition to being effective, is accepted and tolerated by patients diagnosed with ichthyosis.

Bibliography

- Batalla A, Dávila-Pousa C, Flórez Á. Alternativas terapéuticas tópicas y sistémicas para el tratamiento de las ictiosis. *Piel Form Contin Dermatol*. 2018;33(8):526-34. DOI: 10.1016/j.piel.2018.03.010
- Aranegui B, Hernández-Martín A. Tratamiento de las ictiosis congénitas. *Piel*. 2013;29(1):43-8. DOI: 10.1016/j.piel.2013.06.010
- Ictiosis lamelar [Internet database] Orphanet [2022; 11/15/2020]. Available at: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=es&Expert=313
- Acofarma acetilcisteina May_Jun_2016_v4.pdf. Medicamentos con receta. Farmacia [Internet monograph]. Scribd; 2016 [accessed 11/15/2020]. Available at: <https://es.scribd.com/document/339702600/acofarma-acetilcisteina-May-Jun-2016-v4-pdf>
- Asociación Española de ictiosis. Pinta de colores la ictiosis y acaricia tus sueños. Asociación Española de Ictiosis [Internet journal]. 2016 [accessed 11/15/2020];10:1-61. Available at: <https://www.ictiosis.org/wp-content/uploads/2020/06/revista-ictiosis.pdf>
- Bassotti A, Moreno S, Criado E. Successful treatment with topical N-acetylcysteine in urea in five children with congenital lamellar ichthyosis. *Pediatr Dermatol* [Internet journal]. 2011 [accessed 11/10/2022]; 28(4):451-5. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1525-1470.2011.01375.x>
- Rodríguez Pazos L, Ginarte M, Vega A, Toribio J. Ictiosis congénitas autosómicas recesivas. *Actas Dermosifiliogr* [Internet journal] 2013 [accessed 11/15/2020];104(4):270-84. Available at: <https://www.actasdermo.org/es-pdf/S0001731012001998>
- PubChem. PubChem [Internet database] National Library of Medicine [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
- BOT Plus 2. Base de Datos de Medicamentos [Internet database]. Consejo General de Colegios Farmacéuticos [2020; 17/11/2020]. Available at: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información de medicamentos [Internet database]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Formulario Nacional [Internet database]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; [2ª edición 2019; 11/17/2020]. Available at: https://www.boe.es/biblioteca_juridica/abrir_pdf.php?id=PUB-NT-2019-112
- Casaus ME. Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en Servicios de Farmacia Hospitalaria [Internet monograph]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo e Igualdad; 2014 [accessed 11/10/2020]. Available at: https://www.sefh.es/sefhpdfs/GuiaBPP_JUNIO_2014_VF.pdf
- Acetilcisteína. Ficha de información técnica [Internet monograph]. Acofarma [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fed113a94d562f88.pdf>
- Janeczek M, Moy L, Riopelle A, Vetter O, Reserva J, Tung R, et al. The Potential Uses of N-acetylcysteine in Dermatology: A Review. *J Clin Aesthetic Dermatol*. [Internet journal] 2019 [accessed 11/10/2020];12(5)20-6. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6561714/pdf/jcad_12_5_20.pdf
- Cistina. Ficha de información técnica [Internet monograph]. Acofarma [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f20139a37b5ecdcf.pdf>
- Carbocisteína. Ficha de información técnica [Internet monograph]. Acofarma [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc76a4104e465ddd.pdf>
- Batalla A, Dávila-Pousa C, Feal C, Flórez Á. Topical carbocysteine: A new option for the treatment of ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):e357-9. DOI: 10.1111/pde.13638
- Cisteína. Ficha de información técnica [Internet monograph]. Acofarma [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/f50667ff921b390f.pdf>
- Metionina. Ficha de información técnica [Internet monograph]. Acofarma [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fccbf6a7fc6b4fd7.pdf>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). LABOFAR [Internet database]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [accessed 11/17/2020]. Available at: <https://labofar-cc.aemps.es/labofar/login.do#nav-no>
- Aranibar I, Vega N, Neely G. Uso de N-Acetilcisteína tópica en Ictiosis: Experiencia clínica en una serie de casos. *Rev Chil Dermatol* [Internet journal]. 2017 [accessed 11/17/2020];32(1):64-1. Available at: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/36>
- Dávila-Seijo P, Flórez A, Dávila-Pousa C, No N, Ferreira C, De la Torre C. Topical N-Acetylcysteine for the Treatment of Lamellar Ichthyosis: An Improved Formula. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(3):395-7. DOI: 10.1111/pde.12305
- Oji V, Preil ML, Kleinow B, Wehr G, Fischer J, Hennies HC, et al. S1 guidelines for the diagnosis and treatment of ichthyoses – update. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(10):1053-65. DOI: 10.1111/ddg.13340



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR)

Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.
Data from the RERFAR registry

Antonio Olry de Labry-Lima^{1,2,3}, Javier Saez-de la Fuente⁴,
Laila Abdel-Kader Martin⁵, Emilio Jesús Alegre-del Rey⁶,
Emilio García-Cabrera⁷, Jesús F. Sierra-Sánchez⁸

¹Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime), Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada. España. ²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs, Granada. España. ³CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. España. ⁶Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. España. ⁷Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Sevilla, Sevilla. España. ⁸Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz. España.

Autor para correspondencia

Antonio Olry de Labry Lima
Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP)
Campus Universitario de Cartuja
Apartado Postal 2070
18080 Granada. España.

Correo electrónico:
antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es

Recibido el 21 de abril de 2021;
aceptado el 13 de octubre de 2021.
Early Access date (01/08/2022).
DOI: 10.7399/fh.11714

Cómo citar este trabajo

Olry de Labry-Lima A, Saez-de la Fuente J, Abdel-Kader Martin L, Alegre-del Rey EJ, García-Cabrera E, Sierra-Sánchez JF. Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR). Farm Hosp. 2022;46(2):57-71.

Resumen

Objetivo: Determinar las características basales que se asocian a una mayor mortalidad a los 42 días en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

Método: Cohorte prospectiva de pacientes COVID-19 hospitalizados. La variable dependiente fue la mortalidad a los 42 días. Además, se recogieron características demográficas, clínicas, comorbilidades, tratamiento habitual, intervenciones de soporte y tratamientos en las primeras 48 horas del ingreso. Para determinar la asociación con la mortalidad, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 15.628 pacientes, de ellos falleció el 18,2% ($n = 2.806$). El análisis multivariante mostró que las variables asociadas significativamente ($p < 0,05$) con la mortalidad al ingreso fueron: proceder de un centro sociosanitario (*odds ratio* OR 1,9), frecuencia respiratoria (*odds ratio* 1,5), gravedad de neumonía (CURB-65) moderada (*odds ratio* 1,7) o alta (*odds ratio* 2,9), transaminasa aspartato aminotransferasa ≥ 100 UI/l (*odds ratio* 2,1), lactato-deshidrogenasa ≥ 360 UI/l (*odds ratio* 1,6), procal-

Abstract

Objective: To determine the baseline characteristics associated with higher mortality at 42 days in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.

Method: The study analyzed a prospective cohort of hospitalized COVID-19 patients. The dependent variable was 42-day mortality. Data on the subjects' demographic and clinical characteristics, comorbidities, usual therapy and supportive interventions and treatments was collected within 48 hours from admission. To determine the potential association of the data with mortality, a multivariate analysis was performed using logistic regression.

Results: 15,628 patients were included, 18.2% of whom ($n = 2,806$) died during the study period. According to the multivariate analysis, the variables that were significantly associated ($p < 0.05$) with mortality upon admission were: being referred from a nursing home (OR 1.9); having a high respiratory rate (OR 1.5); having moderate (OR 1.7) or severe (OR 2.9) pneumonia (CURB-65); aspartate aminotransferase transami-

PALABRAS CLAVE

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortalidad; España.

KEYWORDS

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortality; 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.

citonina > 0,5 ng/ml (*odds ratio* 1,8), creatina-quinasa \geq 294 U/l (*odds ratio* 1,5), dímero D > 3.000 ng/ml (*odds ratio* 1,5), hemoglobina < 11,6 g/dl (*odds ratio* 1,4) y proteína C reactiva > 120 mg/l (*odds ratio* 1,2), necesidad de soporte respiratorio en las primeras 48 horas (*odds ratio* 2,0 de oxigenoterapia; *odds ratio* 2,8 ventilación no invasiva y *odds ratio* 3,5 ventilación mecánica) y tratamiento con interferón-beta (*odds ratio* 1,5). Por el contrario, ser menor de 80 años se asoció a una menor mortalidad.

Conclusiones: El análisis del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 muestra que los factores asociados a peor pronóstico son: mayor edad, valoración mediante la escala CURB-65, el nivel de requerimiento de soporte respiratorio, neumonía grave (CURB-65), hipertransaminasemia, elevación de creatina-quinasa, lactato-deshidrogenasa, y dímero-D, anemia y elevación de la frecuencia respiratoria.

Introducción

En diciembre de 2019 se notificaron en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei, China) los primeros casos de neumonía por el virus *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad *Coronavirus Disease-2019* (COVID-19). Desde entonces, este virus se ha expandido por todo el mundo en forma de pandemia.

Los pacientes COVID-19 suelen presentar fiebre, tos seca, congestión de las vías respiratorias superiores y dificultad para respirar, rara vez dolor de cabeza, hemoptisis y diarrea; igualmente, se ha informado pérdida del olfato (anosmia) y pérdida del gusto (ageusia)^{1,2}.

La pandemia ha provocado una situación sin precedentes, produciendo un número importante de casos notificados, defunciones y, en definitiva, un gran impacto social y económico. La ciencia ha tenido que movilizar todos sus recursos para dar una urgente respuesta a la necesidad de evidencias. A día de hoy hay muchas incógnitas, y la demanda masiva y apremiante de evidencias sobre el tratamiento de la COVID-19. La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) no ha sido ajena a esta situación y puso en marcha el Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR). Así, este trabajo tiene por el objetivo determinar las características basales que se asocian a una mayor mortalidad a los 42 días en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

Métodos

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo que incluyó a pacientes hospitalizados con confirmación mediante prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de COVID-19 entre el 20 de marzo y el 15 de julio de 2020 en 174 hospitales españoles. Se fijó un máximo de 200 pacientes por hospital, para evitar una sobrerrepresentación de aquellos hospitales con mayor número de pacientes, realizándose una selección de pacientes mediante un muestreo aleatorio simple. Se alcanzó una muestra de 15.628 pacientes. Se excluyeron aquellos pacientes en los que se registró sospecha de infección nosocomial ($n = 227$), en caso de que la sintomatología por coronavirus comenzara tras el ingreso.

Variables

La variable dependiente fue la mortalidad a los 42 días. Además, se recogieron los siguientes grupos de variables independientes:

1. Características demográficas: sexo, edad, índice de masa corporal (peso [kg]/estatura [m]²); inferior < 18,5, normal 18,5-24,9, superior 25-29,9, obesidad > 30), profesional sanitario y estancia previa en residencia sociosanitaria u otro centro asistencial.
2. Características clínicas previas de los pacientes: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal, cirrosis, antecedentes neurológicos, neoplasia activa hematológica/oncológica (tratamiento activo, diagnóstico o recidiva/metástasis hace menos de 5 años, excluyendo diagnóstico de carcinoma epinocelular y basocelular) y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
3. Tratamientos previos del paciente: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos H1 (anti-H1) y montelukast.

nase \geq 100 IU/l (OR 2.1); lactate dehydrogenase \geq 360 IU/L (OR 1.6); procalcitonin > 0.5 ng/mL (OR 1.8); creatine kinase \geq 294 U/L (OR 1.5); D-dimer > 3,000 ng/mL (OR 1.5); hemoglobin < 11.6 g/dL (OR 1.4) and C-reactive protein > 120 mg/L (OR 1.2); requiring respiratory support within the first 48 hours (oxygen therapy [OR 2.0], non-invasive ventilation [OR 2.8], and mechanical ventilation [OR 3.5]); and being treated with interferon-beta (OR 1.5). On the contrary, being under 80 years of age was associated with lower mortality.

Conclusions: The analysis, based on the data in the RERFAR registry, showed that the factors associated with poorer prognosis were older age, assessed using the CURB-65 scale, level of respiratory support required, severe pneumonia (CURB-65), hypertransaminasemia, elevated creatine kinase, lactate dehydrogenase, and D-dimer levels, anemia, and elevated respiratory rate.

4. Situación clínica a la llegada al hospital: frecuencia respiratoria (> 24 rpm), fiebre (\geq 38 °C), saturación de oxígeno (%) y gravedad de la neumonía según la escala CURB-65.
5. Pruebas analíticas al ingreso: proteína C reactiva (mg/l), transaminasa aspartato aminotransferasa [AST (U/l)], transaminasa alanina aminotransferasa [ALT (U/l)], lactato-deshidrogenasa [LDH (U/l)], creatinina (mg/dl), hemoglobina (g/dl), procalcitonina (ng/ml), creatina-quinasa (CPK (U/l), dímero D (ng/ml), ferritina (ng/ml), leucocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), neutrófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$), linfocitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$) y plaquetas ($\times 10^3/\text{mm}^3$).
6. Intervenciones de soporte respiratorio en las primeras 48 horas del ingreso: oxigenoterapia (alto y bajo flujo), ventilación no invasiva y ventilación mecánica.
7. Tratamientos farmacológicos en las primeras 48 horas del ingreso³: antivirales [lopinavir/ritonavir, remdesivir y otros antivirales (darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabina y fosamprenavir)]; inmunosupresores (ciclosporina y tacrolimus), heparinas de bajo peso molecular (dosis profiláctica o de tratamiento), anakinra, tocilizumab, interferón-beta, hidroxicloroquina, cloroquina, azitromicina, antimicrobianos, corticoides y bolo de corticoides.

Instrumentos de medición

La gravedad de la neumonía se evaluó mediante la escala de predicción de mortalidad en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad CURB-65. La escala tiene en cuenta las siguientes variables: confusión, urea, frecuencia de la respiración, presión sanguínea y edad. Una puntuación \geq 2 supone un mayor riesgo de mortalidad⁴.

Procedimiento

El protocolo del estudio fue aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y resolución de la conformidad de los 174 hospitales participantes. Registro del protocolo en ENCePP® (Registro: EUPAS34343).

El proyecto cuenta con el dictamen favorable del Comité de Ética del Hospital Universitari Mútua Terrassa (23-03-2020). La base de datos está anonimizada, haciendo imposible la identificación de los pacientes. Todas las personas involucradas en el proyecto firmaron un compromiso de confidencialidad con la SEFH. Con objeto de recoger la mortalidad a los 42 días, se consultaron las historias clínicas o se realizó un seguimiento telefónico de los pacientes incluidos para verificar su supervivencia. Si no se logró contactar y en la historia clínica no constaba el *exitus*, el paciente se registró como vivo.

La información fue extraída por los servicios de farmacia hospitalaria a partir de las historias clínicas de los diferentes hospitales incluidos, y para ello se utilizaron herramientas de captura de datos electrónicos REDCap alojadas en el servidor SEFH⁵.

Análisis estadístico

Se utilizaron los estadísticos descriptivos habituales (frecuencias, medias, desviación estándar, etc.). En primer lugar, se llevaron a cabo análisis bivariantes entre las diferentes variables independientes y la mortalidad a los 42 días. La medida de asociación utilizada fue la *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza al 95% (OR IC95%). El control de factores

de confusión se realizó mediante regresión logística. Contando con una elevada muestra y un tiempo de observación elevado se prefirió este tipo de análisis sobre la regresión de Cox de tiempo hasta el evento, con el fin de observar el impacto de los diversos factores sobre el resultado final de muerte, diferenciándolo de posibles fenómenos de simple retraso del evento. Se incluyeron en la regresión logística todas las variables que se habían mostrado estadísticamente significativas en el análisis bivariante, forzándose el modelo con aquellas que, a pesar de no mostrar asociación estadísticamente significativa, se sospechó que podían estar asociadas a las variables dependientes o comportarse como factores de confusión. Los modelos se construyeron por el procedimiento "hacia adelante", donde la bondad del modelo fue comprobada mediante el coeficiente de Hosmer-Lemeshow y se exploró la existencia de interacciones entre las variables. Se estableció un nivel de significación estadística $p < 0,05$. Todo ello se realizó a través del paquete estadístico R.

Resultados

Un total de 15.628 pacientes fueron incluidos en el estudio; 2.806 pacientes registrados (18,2%) fallecieron en el intervalo de 42 días. En las tablas 1 a 3 se muestran las características basales de los pacientes

incluidos en el registro, tanto desde el punto de vista demográfico y clínico, como referente a las comorbilidades previas al ingreso hospitalario, el perfil analítico basal y las diferentes intervenciones iniciadas en las primeras 48 horas de ingreso, tanto farmacológicas como de soporte.

En cuanto a las características demográficas de la muestra, la edad media fue de 66,29 años (desviación estándar 15,74); el 57,2% eran hombres, el 15,5% tenía obesidad, el 11,4% procedía de residencias y el 4,5% eran profesionales sanitarios. El 19,6% presentó una frecuencia respiratoria > 24 rpm, el 47,1% tenía una saturación de oxígeno inferior a 93%, un 40,1% presentó fiebre y para el 11,6% la gravedad de la neumonía (CURB-65) fue alta.

Las enfermedades basales más frecuentes fueron (Tabla 1): hipertensión (50,1%), diabetes mellitus (21,8%), antecedentes de enfermedad neurológica (14,6%), insuficiencia renal (9,8%) y cardiopatía isquémica (9,0%). El 37,3% y el 14,3% recibían tratamiento con IECA/ARA-II y AINE, respectivamente, en el momento del ingreso.

El 65,5% de los pacientes recibieron oxigenoterapia al inicio, mientras que al 5,0% se les aplicó ventilación no invasiva y el 4,8% fueron sometidos a ventilación mecánica. En cuanto a los tratamientos farmacológicos, 664 pacientes (4,3%) no recibieron ningún tratamiento, siendo los medicamentos más frecuentemente pautados en las primeras 48 horas tras el

Tabla 1. Características demográficas, clínicas y de tratamientos previos y su asociación con la mortalidad a los 42 días

| Variable | Total | | Mortalidad 42 días | | OR no ajustada (IC95%) |
|-----------------------------------|---------------|----------------|--------------------|----------------|------------------------|
| | N (%) | Fallecen | Viven | | |
| Sexo | Hombre | 8.804 (57,2%) | 1.787 (63,7%) | 7.017 (55,7%) | |
| | Mujer | 6.473 (42,0%) | 1.018 (36,3%) | 5.455 (43,3%) | 0,733 (0,673-0,798) |
| | Perdido | 124 (0,8%) | 1 (0,0%) | 123 (1,0%) | 0,032 (0,004-0,229) |
| Edad | > 80 años | 3.397 (22,2%) | 1.425 (50,8%) | 1.972 (15,8%) | |
| | 18-29 años | 230 (1,5%) | 6 (0,2%) | 224 (1,8%) | 0,037 (0,016-0,084) |
| | 30-64 años | 6.313 (41,3%) | 310 (11,1%) | 6.003 (48,1%) | 0,071 (0,063-0,082) |
| | 65-79 años | 5.348 (35,0%) | 1.064 (37,9%) | 4.284 (34,3%) | 0,344 (0,312-0,378) |
| Índice de masa corporal | Peso normal | 1.430 (9,3%) | 267 (9,5%) | 1.163 (9,2%) | |
| | Peso superior | 2.641 (17,1%) | 509 (18,1%) | 2.132 (16,9%) | 1,040 (0,882-1,226) |
| | Obesidad | 2.408 (15,6%) | 428 (15,3%) | 1.980 (15,7%) | 0,942 (0,795-1,115) |
| | Peso inferior | 185 (1,2%) | 35 (1,2%) | 150 (1,2%) | 1,016 (0,687-1,503) |
| | Perdido | 8.737 (56,7%) | 1.567 (55,8%) | 7.170 (56,9%) | 0,952 (0,824-1,099) |
| Profesional sanitario | No | 13.936 (89,2%) | 2.758 (96,3%) | 11.178 (87,6%) | |
| | Sí | 700 (4,5%) | 13 (0,5%) | 687 (5,4%) | 0,078 (0,045-0,135) |
| | Perdido | 992 (6,3%) | 93 (3,2%) | 899 (7,0%) | 0,411 (0,330-0,513) |
| Estancia en residencia | No | 12.914 (83,9%) | 1.999 (71,2%) | 10.915 (86,7%) | |
| | Sí | 1.749 (11,4%) | 687 (24,5%) | 1.062 (8,4%) | 3,532 (3,173-3,932) |
| | Perdido | 738 (4,8%) | 120 (4,3%) | 618 (4,9%) | 1,060 (0,867-1,297) |
| Frecuencia respiratoria alta* | No | 9.341 (60,7%) | 1.284 (45,8%) | 8.057 (64,0%) | |
| | Sí | 3.016 (19,6%) | 984 (35,1%) | 2.032 (16,1%) | 3,039 (2,760-3,346) |
| | Perdido | 3.044 (19,8%) | 538 (19,2%) | 2.506 (19,9%) | 1,347 (1,207-1,504) |
| Saturación oxígeno (%) | > 96 | 3.047 (19,8%) | 238 (8,5%) | 2.809 (22,3%) | |
| | 93-96 | 4.084 (26,5%) | 428 (15,3%) | 3.656 (29,0%) | 1,382 (1,170-1,631) |
| | 88-93 | 3.504 (22,8%) | 800 (28,5%) | 2.704 (21,5%) | 3,492 (2,993-4,073) |
| | < 88 | 3.741 (24,3%) | 1.173 (41,8%) | 2.568 (20,4%) | 5,391 (4,644-6,259) |
| | Perdido | 1.025 (6,7%) | 167 (6,0%) | 858 (6,8%) | 2,297 (1,858-2,840) |
| Fiebre | No | 8.595 (55,8%) | 1.582 (56,4%) | 7.013 (55,7%) | |
| | Sí | 6.172 (40,1%) | 1.156 (41,2%) | 5.016 (39,8%) | 1,022 (0,939-1,111) |
| | Perdido | 634 (4,1%) | 68 (2,4%) | 566 (4,5%) | 0,533 (0,412-0,689) |
| Gravedad de la neumonía (CURB-65) | Bajo | 6.903 (44,8%) | 386 (13,8%) | 6.517 (51,7%) | |
| | Medio | 3.376 (21,9%) | 875 (31,2%) | 2.501 (19,9%) | 5,907 (5,195-6,716) |
| | Alto | 1.789 (11,6%) | 889 (31,7%) | 900 (7,1%) | 16,677 (14,523-19,151) |
| | Perdido | 3.333 (21,6%) | 656 (23,4%) | 2.677 (21,3%) | 4,137 (3,620-4,728) |

Tabla 1 (cont.). Características demográficas, clínicas y de tratamientos previos y su asociación con la mortalidad a los 42 días

| Variable | | Total | | | Mortalidad 42 días | | OR no ajustada (IC95%) |
|--------------------------------|---------|----------------|---------------|----------------|--------------------|-------|------------------------|
| | | N (%) | Fallecen | Viven | Fallecen | Viven | |
| Hipertensión | No | 7.352 (47,7%) | 786 (28,0%) | 6.566 (52,1%) | | | |
| | Sí | 7.716 (50,1%) | 1.997 (71,2%) | 5.719 (45,4%) | | | 2,917 (2,666-3,191) |
| | Perdido | 333 (2,2%) | 23 (0,8%) | 310 (2,5%) | | | 0,620 (0,403-0,953) |
| Diabetes mellitus | No | 11.676 (75,8%) | 1.865 (66,5%) | 9.811 (77,9%) | | | |
| | Sí | 3.359 (21,8%) | 918 (32,7%) | 2.441 (19,4%) | | | 1,978 (1,807-2,166) |
| | Perdido | 366 (2,4%) | 23 (0,8%) | 343 (2,7%) | | | 0,353 (0,231-0,540) |
| EPOC | No | 13.850 (89,9%) | 2.385 (85,0%) | 11.465 (91,0%) | | | |
| | Sí | 1.038 (6,7%) | 354 (12,6%) | 684 (5,4%) | | | 2,488 (2,172-2,849) |
| | Perdido | 513 (3,3%) | 67 (2,4%) | 446 (3,5%) | | | 0,722 (0,556-0,937) |
| Asma | No | 13.748 (89,3%) | 2.563 (91,3%) | 11.185 (88,8%) | | | |
| | Sí | 1.065 (6,9%) | 141 (5,0%) | 924 (7,3%) | | | 0,666 (0,555-0,799) |
| | Perdido | 588 (3,8%) | 102 (3,6%) | 486 (3,9%) | | | 0,916 (0,737-1,139) |
| Insuficiencia cardíaca | No | 13.785 (89,5%) | 2.264 (80,7%) | 11.521 (91,5%) | | | |
| | Sí | 1.063 (6,9%) | 455 (16,2%) | 608 (4,8%) | | | 3,808 (3,345-4,335) |
| | Perdido | 553 (3,6%) | 87 (3,1%) | 466 (3,7%) | | | 0,950 (0,752-1,200) |
| Cardiopatía isquémica | No | 13.407 (87,1%) | 2.228 (79,4%) | 11.179 (88,8%) | | | |
| | Sí | 1.386 (9,0%) | 467 (16,6%) | 919 (7,3%) | | | 2,550 (2,261-2,876) |
| | Perdido | 608 (3,9%) | 111 (4,0%) | 497 (3,9%) | | | 1,121 (0,908-1,383) |
| Insuficiencia renal | No | 13.402 (87,0%) | 2.112 (75,3%) | 11.290 (89,6%) | | | |
| | Sí | 1.503 (9,8%) | 610 (21,7%) | 893 (7,1%) | | | 3,652 (3,262-4,088) |
| | Perdido | 496 (3,2%) | 84 (3,0%) | 412 (3,3%) | | | 1,090 (0,858-1,384) |
| Cirrosis | No | 14.699 (95,4%) | 2.674 (95,3%) | 12.025 (95,5%) | | | |
| | Sí | 132 (0,9%) | 37 (1,3%) | 95 (0,8%) | | | 1,751 (1,195-2,567) |
| | Perdido | 570 (3,7%) | 95 (3,4%) | 475 (3,8%) | | | 0,899 (0,719-1,125) |
| Antecedentes neurológicos | No | 12.605 (81,8%) | 1.929 (68,7%) | 10.676 (84,8%) | | | |
| | Sí | 2.255 (14,6%) | 797 (28,4%) | 1.458 (11,6%) | | | 3,025 (2,740-3,340) |
| | Perdido | 541 (3,5%) | 80 (2,9%) | 461 (3,7%) | | | 0,960 (0,754-1,224) |
| Neoplasia** | No | 13.703 (89,0%) | 2.383 (84,9%) | 11.320 (89,9%) | | | |
| | Sí | 1.118 (7,3%) | 337 (12,0%) | 781 (6,2%) | | | 2,050 (1,791-2,346) |
| | Perdido | 580 (3,8%) | 86 (3,1%) | 494 (3,9%) | | | 0,827 (0,655-1,044) |
| VIH | No | 14.299 (92,8%) | 2.607 (92,9%) | 11.692 (92,8%) | | | |
| | Sí | 65 (0,4%) | 9 (0,3%) | 56 (0,4%) | | | 0,721 (0,356-1,459) |
| | Perdido | 1.037 (6,7%) | 190 (6,8%) | 847 (6,7%) | | | 1,006 (0,855-1,184) |
| Tratamiento previo IECA/ARA-II | No | 9.170 (59,5%) | 1.360 (48,5%) | 7.810 (62,0%) | | | |
| | Sí | 5.739 (37,3%) | 1.380 (49,2%) | 4.359 (34,6%) | | | 1,818 (1,672-1,976) |
| | Perdido | 492 (3,2%) | 66 (2,4%) | 426 (3,4%) | | | 0,890 (0,682-1,160) |
| Tratamiento previo AINE | No | 11.868 (77,1%) | 2.133 (76,0%) | 9.735 (77,3%) | | | |
| | Sí | 2.201 (14,3%) | 469 (16,7%) | 1.732 (13,8%) | | | 1,236 (1,105-1,383) |
| | Perdido | 1.332 (8,6%) | 204 (7,3%) | 1.128 (9,0%) | | | 0,825 (0,706-0,965) |
| Tratamiento previo anti-H1 | No | 13.785 (89,5%) | 2.551 (90,9%) | 11.234 (89,2%) | | | |
| | Sí | 825 (5,4%) | 135 (4,8%) | 690 (5,5%) | | | 0,862 (0,713-1,041) |
| | Perdido | 791 (5,1%) | 120 (4,3%) | 671 (5,3%) | | | 0,788 (0,645-0,961) |
| Tratamiento previo Montelukast | No | 14.527 (94,3%) | 2.684 (95,7%) | 11.843 (94,0%) | | | |
| | Sí | 235 (1,5%) | 33 (1,2%) | 202 (1,6%) | | | 0,721 (0,498-1,044) |
| | Perdido | 639 (4,1%) | 89 (3,2%) | 550 (4,4%) | | | 0,714 (0,569-0,897) |

*Frecuencia respiratoria > 24 rpm. **Neoplasia activa hematológica/oncológica (tratamiento activo, diagnóstico o recidiva/metástasis < 5 años, excluyendo diagnóstico de carcinoma epinocelular y basocelular.

AINE: antiinflamatorio no esteroideo; Anti-H1: antihistamínicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: odds ratio; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 2. Resultados de los parámetros analíticos basales y su asociación con la mortalidad a los 42 días

| Variable (unidades) | Total, N (%) | Mortalidad 42 días | | OR no ajustada (IC95%) | |
|---|--------------|--------------------|---------------|------------------------|---------------------|
| | | Muere N (%) | Vivo N (%) | | |
| Proteína C reactiva (mg/l) | < 20 | 3.685 (23,9%) | 427 (15,2%) | 3.258 (25,9%) | |
| | 20-60 | 3.494 (22,7%) | 515 (18,4%) | 2.979 (23,7%) | 1,319 (1,150-1,514) |
| | 60-120 | 3.299 (21,4%) | 594 (21,2%) | 2.705 (21,5%) | 1,675 (1,465-1,917) |
| | > 120 | 3.982 (25,9%) | 1.122 (40,0%) | 2.860 (22,7%) | 2,993 (2,649-3,382) |
| | Perdido | 941 (6,1%) | 148 (5,3%) | 793 (6,3%) | 1,424 (1,163-1,744) |
| AST (U/l) | < 50 | 7.604 (49,4%) | 1.184 (42,2%) | 6.420 (51,0%) | |
| | 50-100 | 2.186 (14,2%) | 469 (16,7%) | 1.717 (13,6%) | 1,481 (1,314-1,669) |
| | ≥ 100 | 653 (4,2%) | 168 (6,0%) | 485 (3,9%) | 1,878 (1,559-2,262) |
| | Perdido | 4.958 (32,2%) | 985 (35,1%) | 3.973 (31,5%) | 1,344 (1,225-1,476) |
| ALT (U/l) | < 40 | 9.577 (62,2%) | 1.878 (66,9%) | 7.699 (61,1%) | |
| | 40-80 | 2.828 (18,4%) | 414 (14,8%) | 2.414 (19,2%) | 0,703 (0,626-0,789) |
| | ≥ 80 | 1.137 (7,4%) | 162 (5,8%) | 975 (7,7%) | 0,681 (0,573-0,810) |
| | Perdido | 1.859 (12,1%) | 352 (12,5%) | 1.507 (12,0%) | 0,958 (0,844-1,087) |
| LDH (U/l) | < 280 | 4.626 (30,0%) | 514 (18,3%) | 4.112 (32,6%) | |
| | 280-360 | 3.090 (20,1%) | 451 (16,1%) | 2.639 (21,0%) | 1,367 (1,194-1,566) |
| | ≥ 360 | 4.786 (31,1%) | 1.212 (43,2%) | 3.574 (28,4%) | 2,713 (2,424-3,036) |
| | Perdido | 2.899 (18,8%) | 629 (22,4%) | 2.270 (18,0%) | 2,217 (1,952-2,518) |
| Creatinina (mg/dl) | 0,5-0,9 | 7.155 (46,5%) | 759 (27,0%) | 6.396 (50,8%) | |
| | < 0,5 | 364 (2,4%) | 52 (1,9%) | 312 (2,5%) | 1,404 (1,037-1,902) |
| | > 0,9 | 7.287 (47,3%) | 1.952 (69,6%) | 5.335 (42,4%) | 3,083 (2,814-3,378) |
| | Perdido | 595 (3,9%) | 43 (1,5%) | 552 (4,4%) | 0,656 (0,477-0,903) |
| Hemoglobina (g/dl) | 11,6-17 | 12.222 (79,4%) | 1.974 (70,3%) | 10.248 (81,4%) | |
| | < 11,6 | 1.833 (11,9%) | 621 (22,1%) | 1.212 (9,6%) | 2,660 (2,388-2,964) |
| | ≥ 17 | 312 (2,0%) | 68 (2,4%) | 244 (1,9%) | 1,447 (1,101-1,901) |
| | Perdido | 1.034 (6,7%) | 143 (5,1%) | 891 (7,1%) | 0,833 (0,694-1,001) |
| Procalcitonina (ng/ml) | < 0,5 | 8.758 (56,9%) | 1.251 (44,6%) | 7.507 (59,6%) | |
| | > 0,5 | 1.133 (7,4%) | 482 (17,2%) | 651 (5,2%) | 4,443 (3,893-5,070) |
| | Perdido | 5.510 (35,8%) | 1.073 (38,2%) | 4.437 (35,2%) | 1,451 (1,327-1,587) |
| CPK (U/l) | < 32 | 664 (4,3%) | 113 (4,0%) | 551 (4,4%) | |
| | 32-294 | 6.096 (39,6%) | 992 (35,4%) | 5.104 (40,5%) | 0,948 (0,765-1,173) |
| | ≥ 294 | 898 (5,8%) | 281 (10,0%) | 617 (4,9%) | 2,221 (1,735-2,842) |
| | Perdido | 7.743 (50,3%) | 1.420 (50,6%) | 6.323 (50,2%) | 1,095 (0,887-1,352) |
| Dímero D (ng/ml) | < 500 | 4.554 (29,6%) | 412 (14,7%) | 4.142 (32,9%) | |
| | 500-3000 | 7.049 (45,8%) | 1.351 (48,1%) | 5.698 (45,2%) | 2,384 (2,120-2,680) |
| | > 3000 | 1.111 (7,2%) | 383 (13,6%) | 728 (5,8%) | 5,289 (4,508-6,206) |
| | Perdido | 2.687 (17,4%) | 660 (23,5%) | 2.027 (16,1%) | 3,273 (2,863-3,743) |
| Ferritina (ng/ml) | < 350 | 2.239 (14,5%) | 248 (8,8%) | 1.991 (15,8%) | |
| | ≥ 350 | 5.291 (34,4%) | 818 (29,2%) | 4.473 (35,5%) | 1,468 (1,262-1,708) |
| | Perdido | 7.871 (51,1%) | 1.740 (62,0%) | 6.131 (48,7%) | 2,278 (1,976-2,627) |
| Leucocitos (x 10 ³ /mm ³) | 4-11 | 11.279 (73,2%) | 1.925 (68,6%) | 9.354 (74,3%) | |
| | < 4 | 1.989 (12,9%) | 306 (10,9%) | 1.683 (13,4%) | 0,883 (0,775-1,007) |
| | > 11 | 1.681 (10,9%) | 557 (19,9%) | 1.124 (8,9%) | 2,408 (2,151-2,695) |
| | Perdido | 452 (2,9%) | 18 (0,6%) | 434 (3,4%) | 0,202 (0,125-0,324) |
| Neutrófilos (x 10 ³ /mm ³) | 1,7-7,5 | 11.446 (74,3%) | 1.779 (63,4%) | 9.667 (76,8%) | |
| | < 1,7 | 474 (3,1%) | 84 (3,0%) | 390 (3,1%) | 1,170 (0,920-1,490) |
| | ≥ 7,5 | 2.974 (19,3%) | 907 (32,3%) | 2.067 (16,4%) | 2,384 (2,173-2,617) |
| | Perdido | 507 (3,3%) | 36 (1,3%) | 471 (3,7%) | 0,415 (0,295-0,585) |
| Linfocitos (x 10 ³ /mm ³) | 1-4 | 6.395 (41,5%) | 811 (28,9%) | 5.584 (44,3%) | |
| | > 4 | 411 (2,7%) | 90 (3,2%) | 321 (2,5%) | 1,930 (1,511-2,467) |
| | < 1 | 8.095 (52,6%) | 1.868 (66,6%) | 6.227 (49,4%) | 2,065 (1,888-2,260) |
| | Perdido | 500 (3,2%) | 37 (1,3%) | 463 (3,7%) | 0,550 (0,391-0,775) |
| Plaquetas (x 10 ³ /mm ³) | 130-450 | 12.248 (79,5%) | 2.094 (74,6%) | 10.154 (80,6%) | |
| | > 450 | 288 (1,9%) | 42 (1,5%) | 246 (2,0%) | 0,828 (0,595-1,152) |
| | < 130 | 2.376 (15,4%) | 643 (22,9%) | 1.733 (13,8%) | 1,799 (1,625-1,992) |
| | Perdido | 489 (3,2%) | 27 (1,0%) | 462 (3,7%) | 0,283 (0,192-0,419) |

ALT: transaminasa alanina aminotransferasa; AST: transaminasa aspartato aminotransferasa. CPK: creatina-quinasa; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: odds ratio.

Tabla 3. Tratamientos instaurados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario

| Variable | | Total, N (%) | Mortalidad 42 días | | OR no ajustada (IC95%) |
|--------------------------------|----|----------------|--------------------|----------------|------------------------|
| | | | Fallecen | Viven | |
| Oxigenoterapia* | No | 5.317 (34,5%) | 490 (17,5%) | 4.827 (38,3%) | 2,937 (2,647-3,259) |
| | Sí | 10.084 (65,5%) | 2.316 (82,5%) | 7.768 (61,7%) | |
| Ventilación no invasiva | No | 14.630 (95,0%) | 2.451 (87,3%) | 12.179 (96,7%) | 4,240 (3,657-4,917) |
| | Sí | 771 (5,0%) | 355 (12,7%) | 416 (3,3%) | |
| Ventilación mecánica | No | 14.657 (95,2%) | 2.484 (88,5%) | 12.173 (96,6%) | 3,739 (3,214-4,350) |
| | Sí | 744 (4,8%) | 322 (11,5%) | 422 (3,4%) | |
| Lopinavir/Ritonavir | No | 7.027 (45%) | 1.353 (47,2%) | 5.674 (44,5%) | 0,894 (0,824-0,969) |
| | Sí | 8.601 (55%) | 1.511 (52,8%) | 7.090 (55,5%) | |
| Remdesivir | No | 15.596 (99,8%) | 2.863 (100,0%) | 12.733 (99,8%) | 0,143 (0,020-1,051) |
| | Sí | 32 (0,2%) | 1 (0,0%) | 31 (0,2%) | |
| Interferón beta | No | 14.415 (92,2%) | 2.484 (86,7%) | 11.931 (93,5%) | 2,191 (1,926-2,492) |
| | Sí | 1.213 (7,8%) | 380 (13,3%) | 833 (6,5%) | |
| Hidroxicloroquina | No | 2.925 (18,7%) | 697 (24,3%) | 2.228 (17,5%) | 0,657 (0,597-0,724) |
| | Sí | 12.703 (81,3%) | 2.167 (75,7%) | 10.536 (82,5%) | |
| Cloroquina | No | 15.101 (96,6%) | 2.758 (96,3%) | 12.343 (96,7%) | 1,127 (0,907-1,400) |
| | Sí | 527 (3,4%) | 106 (3,7%) | 421 (3,3%) | |
| Otros antivirales [†] | No | 15.462 (98,9%) | 2.825 (98,6%) | 12.637 (99,0%) | 1,374 (0,957-1,971) |
| | Sí | 166 (1,1%) | 39 (1,4%) | 127 (1,0%) | |
| Tocilizumab | No | 14.917 (95,5%) | 2.695 (94,1%) | 12.222 (95,8%) | 1,414 (1,184-1,689) |
| | Sí | 711 (4,5%) | 169 (5,9%) | 542 (4,2%) | |
| Inmunosupresores [‡] | No | 15.559 (99,6%) | 2.851 (99,5%) | 12.708 (99,6%) | 1,035 (0,565-1,894) |
| | Sí | 69 (0,4%) | 13 (0,5%) | 56 (0,4%) | |
| Anakinra | No | 15.598 (99,8%) | 2.854 (99,7%) | 12.744 (99,8%) | 2,233 (1,044-4,775) |
| | Sí | 30 (0,2%) | 10 (0,3%) | 20 (0,2%) | |
| Azitromicina | No | 6.932 (44,4%) | 1.374 (48,0%) | 5.558 (43,5%) | 0,836 (0,771-0,907) |
| | Sí | 8.696 (55,6%) | 1.490 (52,0%) | 7.206 (56,5%) | |
| Antimicrobiano | No | 4.892 (31,3%) | 607 (21,2%) | 4.285 (33,6%) | 1,879 (1,706-2,070) |
| | Sí | 10.736 (68,7%) | 2.257 (78,8%) | 8.479 (66,4%) | |
| HBPM prof | No | 3.986 (25,5%) | 824 (28,8%) | 3.162 (24,8%) | 0,815 (0,745-0,892) |
| | Sí | 11.642 (74,5%) | 2.040 (71,2%) | 9.602 (75,2%) | |
| HBPM tto | No | 13.062 (83,6%) | 2.152 (75,1%) | 10.910 (85,5%) | 1,947 (1,765-2,147) |
| | Sí | 2.566 (16,4%) | 712 (24,9%) | 1.854 (14,5%) | |
| Corticoides | No | 13.012 (83,3%) | 2.041 (71,3%) | 10.971 (86,0%) | 2,497 (2,243-2,713) |
| | Sí | 2.616 (16,7%) | 823 (28,7%) | 1.793 (14,0%) | |
| Bolo de corticoide | No | 14.503 (92,8%) | 2.517 (87,9%) | 11.986 (93,9%) | 2,124 (1,858-2,428) |
| | Sí | 1.125 (7,2%) | 347 (12,1%) | 778 (6,1%) | |

*Oxigenoterapia alto y bajo flujo; [†]Otros antivirales: darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitatina y fosamprenavir; [‡]: Inmunosupresores: ciclosporina y tacrolimus. HBPM tto: heparina de bajo peso molecular a dosis de tratamiento; HBPM prof: heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas; IC95%: intervalo de confianza al 95%; OR: *odds ratio*.

ingreso los siguientes: hidroxycloquina (81,3%), heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas (74,5%), antimicrobianos (68,7%), de los cuales el más frecuente fue azitromicina (en el 55,6% del total de pacientes), lopinavir/ritonavir (55,0%) y corticoides (16,7%).

En las tablas 1 a 3 se muestra el resultado del análisis bivariante de la relación de cada una de las variables con la mortalidad a los 42 días. En la tabla 4 se recogen los resultados del análisis multivariante. Así, en cuanto a las características demográficas y clínicas basales, se observó que proceder de una residencia (OR 1,938; IC95%: 1,686-2,227), mayor frecuencia respiratoria (OR 1,511; IC95%: 1,330-1,717), tener diabetes (OR 1,221; IC95%: 1,089-1,368), insuficiencia cardíaca (OR 1,477; IC95%: 1,256-1,736) y gravedad de neumonía media (OR 1,738; IC95%: 1,492-2,025) o alta (OR 2,940; IC95%: 2,746-3,491) se asociaron a una mayor mortalidad. Por el contrario, ser mujer (OR 0,769; IC95%: 0,684-0,863), tener una

menor edad (18-29 años: OR 0,097; IC95%: 0,039-0,24; 30-64 años OR 0,162; IC95%: 0,136-0,194; 65-79 años: OR 0,428; IC95%: 0,379-0,483), tener asma (OR 0,770; IC95%: 0,618-0,961) y ser profesional sanitario (OR 0,433; IC95%: 0,238-0,787) se asociaron a una menor mortalidad. Como puede verse en la tabla 4, las alteraciones basales en diversos valores analíticos (leucocitos, linfocitos, plaquetas, AST, LDH, procalcitonina, CPK, dímero-D, hemoglobina, proteína C reactiva y creatinina) se asociaron a una mayor mortalidad, con valores entre una OR 1,200 (IC95% 1,040-1,384) para un dímero D entre 500-3.000 ng/ml y una OR 2,175 (IC95% 1,601-2,954) para una AST > 100 U/l. Se asociaron a una reducción de mortalidad un recuento de plaquetas > 450 x 10³ plaquetas/mm³ (OR 0,593; IC95% 0,391-0,897), así como un valor de ALT entre 40-80 U/l (OR 0,726; IC95% 0,617-0,854) y > 80 U/l (OR 0,490; IC95% 0,373-0,643) y valores de creatinina

Tabla 4. Factores asociados a la mortalidad a los 42 días en pacientes ingresados por COVID-19 con análisis multivariante

| Factores | | | Factores | | |
|--|--------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|---------------------|
| | | OR (IC95%) | | | OR (IC95%) |
| Edad | > 80 años | | ALT (U/l) | < 40 | |
| | 18-29 años | 0,097 (0,039-0,240) | | 40-80 | 0,726 (0,617-0,854) |
| | 30-64 años | 0,162 (0,136-0,194) | | ≥ 80 | 0,490 (0,373-0,643) |
| | 65-79 años | 0,428 (0,379-0,483) | | Perdido | 0,859 (0,713-1,036) |
| Sexo | Hombre | | LDH (U/l) | < 280 | |
| | Mujer | 0,769 (0,684-0,863) | | 280-360 | 1,264 (1,072-1,490) |
| Estancia en residencia | No | | | ≥ 360 | 1,629 (1,403-1,892) |
| | Sí | 1,938 (1,686-2,227) | | Perdido | 1,451 (1,221-1,725) |
| | Perdido | 1,65 (1,252-2,175) | Procalcitonina (ng/ml) | < 0,5 | |
| Profesional sanitario | No | | | > 0,5 | 1,844 (1,557-2,183) |
| | Sí | 0,433 (0,238-0,787) | | Perdido | 1,275 (1,136-1,431) |
| | Perdido | 0,712 (0,536-0,945) | CPK (U/l) | < 32 | |
| Gravedad de la neumonía (CURB-65) | Bajo | | | 32-294 | 1,135 (0,875-1,473) |
| | Medio | 1,738 (1,492-2,025) | | ≥ 294 | 1,581 (1,161-2,153) |
| | Alto | 2,940 (2,476-3,491) | | Perdido | 1,271 (0,982-1,645) |
| | Perdido | 1,98 (1,678-2,338) | Dímero D (ng/ml) | < 500 | |
| Saturación oxígeno (%) | > 96 | | | 500-3.000 | 1,200 (1,040-1,384) |
| | 93-96 | 1,021 (0,84-1,242) | | > 3.000 | 1,543 (1,263-1,885) |
| | 88-93 | 1,559 (1,294-1,879) | | Perdido | 2,167 (1,817-2,584) |
| | < 88 | 1,751 (1,452-2,111) | Hemoglobina (g/dl) | 11,6-17 | |
| Perdido | 1,187 (0,91-1,549) | < 11,6 | | 1,45 (1,261-1,668) | |
| Frecuencia respiratoria* | No | | | ≥ 17 | 1,194 (0,846-1,685) |
| | Sí | 1,511 (1,330-1,717) | | Perdido | 1,297 (1,001-1,680) |
| | Perdido | 1,08 (0,935-1,248) | Proteína C reactiva (mg/l) | < 20 | |
| Diabetes mellitus | No | | | 20-60 | 1,140 (0,965-1,348) |
| | Sí | 1,221 (1,089-1,368) | | 60-120 | 1,166 (0,987-1,376) |
| | Perdido | 0,467 (0,253-0,864) | | > 120 | 1,235 (1,053-1,450) |
| Asma | No | | Perdido | 1,335 (1,004-1,773) | |
| | Sí | 0,770 (0,618-0,961) | Creatinina (mg/dl) | 0,5-0,9 | |
| | Perdido | 1,182 (0,842-1,659) | | < 0,5 | 0,676 (0,468-0,976) |
| Insuficiencia cardíaca | No | | | > 0,9 | 0,951 (0,659-1,373) |
| | Sí | 1,477 (1,256-1,736) | Perdido | 0,563 (0,305-1,039) | |
| | Perdido | 1,255 (0,869-1,813) | Ventilación no invasiva | No | |
| Leucocitos (x 10 ³ /mm ³) | 4-11 | | | Sí | 2,877 (2,378-3,480) |
| | < 4 | 1,102 (0,929-1,308) | Ventilación mecánica | No | |
| | > 11 | 1,328 (1,146-1,540) | | Sí | 3,471 (2,825-4,266) |
| | Perdido | 0,126 (0,038-0,419) | Oxigenoterapia** | No | |
| Linfocitos (x 10 ³ /mm ³) | 1-4 | | | Sí | 1,987 (1,739-2,271) |
| | > 4 | 1,241 (0,910-1,691) | HBPM prof | No | |
| | < 1 | 1,338 (1,194-1,499) | | Sí | 0,836 (0,741-0,942) |
| | Perdido | 2,211 (1,127-4,334) | Hidroxicloroquina | No | |
| Plaquetas (x 10 ³ /mm ³) | 130-450 | | | Sí | 0,707 (0,615-0,813) |
| | > 450 | 0,593 (0,391-0,897) | Corticoides | No | |
| | < 130 | 1,571 (1,372-1,798) | | Sí | 1,425 (1,248-1,627) |
| | Perdido | 0,819 (0,337-1,987) | Lopinavir/Ritonavir | No | |
| AST (U/l) | < 50 | | | Sí | 1,158 (1,033-1,300) |
| | 50-100 | 1,349 (1,137-1,601) | Interferón beta | No | |
| | ≥ 100 | 2,175 (1,601-2,954) | | Sí | 1,507 (1,266-1,794) |
| | Perdido | 1,237 (1,086-1,409) | Tocilizumab | No | |
| Bolo de corticoides | < 50 | | | Sí | 0,761 (0,603-0,960) |
| | 50-100 | 1,349 (1,137-1,601) | Azitromicina | No | |
| | ≥ 100 | 2,175 (1,601-2,954) | | Sí | 0,870 (0,779-0,970) |
| | Perdido | 1,237 (1,086-1,409) | Perdido | 1,421 (1,179-1,712) | |

*Frecuencia respiratoria > 24 rpm. **Oxigenoterapia alto y bajo flujo.

ALT: transaminasa alanina aminotransferasa; AST: transaminasa aspartato aminotransferasa; CPK: creatina-quinasa; HBPM prof: heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas; IC95%: intervalo de confianza al 95%; LDH: lactato deshidrogenasa; OR: odds ratio.

< 0,5 mg/dl (OR 0,676; IC95% 0,468-0,976). Por último, en cuanto a los tratamientos instaurados en las primeras 48 horas del ingreso hospitalario, el soporte respiratorio se mostró asociado a una mayor mortalidad, tanto la oxigenoterapia (OR 1,987; IC95%: 1,739-2,271), como la ventilación no invasiva (OR 2,877; IC95%: 2,348-3,480) y la ventilación mecánica (OR 3,471; IC95%: 2,825-4,266). La farmacoterapia con interferón beta (OR 1,507; IC95%: 1,266-1,794), corticoides, tanto pautados (OR 1,425; IC95%: 1,248-1,627) como en bolos (OR 1,421; IC95%: 1,179-1,712), y lopinavir/ritonavir (OR 1,158; IC95%: 1,033-1,300) se asociaron a una mayor mortalidad; por el contrario, se asociaron a una menor mortalidad los tratamientos con hidroxicloraquina (OR 0,707; IC95%: 0,615-0,813), tocilizumab (OR 0,761; IC95%: 0,603-0,960), heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas (OR 0,836; IC95%: 0,741-0,942) y azitromicina (OR 0,870; IC95%: 0,779-0,970).

Discusión

Este artículo analiza la asociación entre la mortalidad a 42 días y un amplio número de variables clínicas, demográficas y de parámetros analíticos recogidos al ingreso hospitalario de pacientes con COVID-19. El estudio de los factores asociados a la mortalidad permite un mejor conocimiento de esta enfermedad y una mejor estratificación de los pacientes para la gestión clínica de los recursos dedicados a su tratamiento. El empleo de la mortalidad a 42 días como variable de resultado va más allá de la mortalidad hospitalaria, y recoge la posible mortalidad tras el alta. El Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 de la SEFH presenta un alto número de pacientes incluidos, el 80% de ellos recogidos en marzo de 2020 (primera ola), lo que ofrece cierta homogeneidad en cuanto a la casuística, e incluye un elevado número de centros hospitalarios representativos de todo el territorio nacional. Por simplificación logística, se limitó el número de pacientes incluidos por centro a 200, lo cual puede inducir a una sobrerrepresentación de hospitales pequeños; mientras que en los hospitales grandes podrían incluirse sólo los primeros pacientes, siendo probablemente menor el nivel de experiencia y evidencia sobre los tratamientos. Buscando reducir el sesgo de esta selección, en todos los hospitales con más de 200 pacientes con hospitalización por COVID-19 que participaron en el registro se realizó un muestreo aleatorio. Además, el trabajo presenta varias limitaciones que deben tenerse en cuenta para la interpretación de los resultados. Al tratarse de un estudio observacional y la recopilación retrospectiva en algunos datos, es posible que las asociaciones descritas entre cada variable y la mortalidad esté afectada por sesgos o factores de confusión. Este diseño no es adecuado para comprobar el efecto de los tratamientos. Por una parte, al tratarse de los inicios de la pandemia, existía una clara falta de evidencia en la elección de los tratamientos, y la mayor parte de los pacientes recibieron múltiples tratamientos a lo largo de su hospitalización. Por otra parte, al incluirse en el análisis la farmacoterapia como una característica basal más, se prefijó un tiempo de 48 horas desde el ingreso para determinar qué paciente había recibido un tratamiento. Esto dificulta la interpretación del resultado del análisis multivariante sobre la farmacoterapia, ya que los pacientes que no recibieron un tratamiento determinado en las primeras 48 horas del ingreso pudieron recibirlo más adelante. En el momento en que estos lo reciben, cabe la posibilidad de que su estado de salud final se modifique, lo que introduce una fuente de sesgo difícil de eliminar.

Al inicio de la pandemia, la escasa evidencia llevó a que el principal tratamiento para la COVID-19 en nuestra cohorte fuese la hidroxicloraquina, empleada en más del 80% de los pacientes⁶. Esto explica la contradicción con la evidencia disponible actualmente, donde varias revisiones sistemáticas no han encontrado un beneficio sobre la mortalidad^{7,8} y sí un aumento de eventos adversos. Actualmente, dexametasona es el tratamiento de referencia en pacientes con necesidad de soporte respiratorio^{9,10}, que fueron el 75,3% de los pacientes analizados en este registro. Aun así, sólo el 16,7% recibió tratamiento con corticoides en las primeras 48 horas. En el análisis desarrollado, aquellos pacientes que recibieron corticoterapia tras las primeras 48 horas fueron clasificados en el análisis como pacientes no tratados con corticoterapia. En cambio, y a la luz de la evidencia, resulta verosímil que estos pacientes obtuvieron un beneficio de la corticoterapia y, sin embargo, en el análisis estadístico al recaer en el grupo que no recibió corticoterapia genere una información contradictoria respecto a los resultados de RECOVERY¹¹. Adicionalmente, también resulta probable que aquellos que recibieron corticoides fueran los

más graves, implicando un sesgo de selección¹². Evidencia posterior ha puesto de manifiesto que el uso de corticoides está indicado en pacientes con estado grave y crítico^{10,13}, no ofreciendo beneficio en casos leves y moderados¹⁴. El otro tratamiento que hasta la fecha ha mostrado algún efecto sobre la reducción de la mortalidad es tocilizumab¹⁵. Según los datos de nuestro registro, fue administrado dentro de las primeras 48 horas a un 4,5% de los pacientes. El análisis bivariable inicial mostró una OR 1,414 (IC95% 1,184-1,689), mientras que el análisis ajustado por el resto de variables mostró un cambio en la asociación de tocilizumab, mostrando un efecto protector sobre la mortalidad a 42 días, con una OR 0,768 (IC95% 0,609-0,969). Esto es consistente con los resultados de ambos estudios¹⁵, y podrían ser el reflejo de su uso en pacientes con COVID-19 progresivo (proteína C reactiva \geq 75 mg/l y Sat O₂ < 92%) o en pacientes en estado crítico dentro de las primeras 48 horas de ingreso.

Tras ajustar en el modelo multivariante, padecer diabetes y ser hombre se mostraron como factores asociados a la mortalidad. Según la literatura científica, esta asociación puede estar determinada por el aumento en expresión de la enzima convertidora de angiotensina-peptidasa 2 (ECA2), que es la puerta de entrada del virus SARS-CoV-2¹⁶. Concretamente, en la hiperglucemia debida a la diabetes, la entrada del virus en las células inmunes se podría ver favorecida al estar aumentada la expresión de ECA2¹⁷, mientras que aquellos pacientes con asma presentan una menor expresión de esta enzima¹⁸. En cuanto a las diferencias según el sexo, además de las diferencias anatómicas, hormonales y de estilos de vida, ya contrastadas en la epidemia SARS del 2003¹⁹, parece que también existen diferencias en la respuesta del sistema inmune que hace a los hombres más vulnerables a la infección por COVID-19²⁰.

En cuanto a la asociación con los parámetros analíticos de nuestro análisis, es bien sabido que, en el control de la infección viral, los linfocitos desempeñan un papel esencial en la respuesta inflamatoria y en la homeostasis. Así, la linfopenia debida a la destrucción de linfocitos (particularmente linfocitos T) y el agotamiento causado por la invasión del virus, se muestra con consistencia como un factor de mal pronóstico^{21,22}. Los hallazgos de nuestro estudio coinciden con otros parámetros clínicos descritos en la literatura científica que se muestran asociados a una mayor gravedad y mortalidad de la COVID-19, como la elevación de LDH, proteína C reactiva, procalcitonina, CPK, plaquetas y dímero D^{23,24}.

Un resultado esperable fue el aumento de mortalidad en pacientes que requirieron oxígeno suministrado externamente (oxigenoterapia, ventilación no invasiva o ventilación mecánica) para mantener una saturación adecuada, así como en pacientes con mayor puntuación en la escala CURB-65. Estos hallazgos son consistentes con factores identificados previamente^{25,26}.

En cuanto al seguimiento de la mortalidad hasta 42 días, desarrollado para valorar un posible incremento de mortalidad residual tras el alta, supone un seguimiento de mayor madurez en comparación con otros estudios observacionales^{5,27,28} y ensayos clínicos^{11,29}, que tienen como variable principal la mortalidad a los 28 días. En nuestro estudio, la mortalidad tras el alta hospitalaria fue de un 0,7%, lo que incrementó la mortalidad de un 17,5% a un 18,2%. Esto supone una evidencia de la necesidad de un seguimiento a más largo plazo, y podría suponer un elemento de interés a la hora de valorar la madurez en el seguimiento de los resultados de los diferentes estudios que puedan desarrollarse en COVID-19.

Los resultados del Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 de la SEFH, con una representación amplia de la población que requirió ingreso hospitalario por COVID-19 durante la primera ola, y con un seguimiento prolongado de la mortalidad, ponen de manifiesto la posible utilidad pronóstica de algunos valores basales analíticos, así como de algunas características de la presentación clínica que puede ayudar a mejorar el manejo de una enfermedad.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A María del Carmen Valcárcel Cabrera, de la Escuela Andaluza de Salud Pública, y a todas aquellas personas que han cumplimentado el registro RERFAR (Anexo 1).

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Protocolo

El protocolo fue publicado en la Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Disponible en: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34344>

Presentación en congresos

Los resultados preliminares de este artículo fueron presentados en el XXXIX Reunión anual de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE) – XVI congreso de la Asociación Portuguesa de Epidemiología – IX congreso SESPAS. LEÓN, 7-10 DE SEPTIEMBRE DE 2021.

Aportación a la literatura científica

El impacto económico y social de la pandemia por el coronavirus SARS-CoV-2 no tiene precedentes, causando un elevado número de defunciones. Este estudio recoge los resultados del Registro Español de Resultados de la Farmacoterapia frente a la COVID-19 incluyendo más de 15.000 pacientes ingresados. Los resultados son consistentes con otros estudios que muestran la asociación de determinados valores basales analíticos y sociodemográficos con la mortalidad por COVID-19.

Anexo 1. Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|--|---|
| Agencia Sanitaria Pública de Poniente | JUAN ENRIQUE MARTÍNEZ DE LA PLATA, ALBA MARTOS ROSA |
| ALTHAIA Hospital Sant Joan de Deu | M. ANTONIA PLANAS FONT, ANTONIA BALET DUAT, PILAR ALONSO CASTELL, QUERALT MORENO GIL, CRISTINA PÉREZ RECHE, NURIA SALA VILAJOSANA |
| Badalona Servei Assistencial | NIEVES MURO PEREA, RAMÓN GARCÍA PARICIO, M. CARMEN PÉREZ NAVARRO, ANDREA CORDERI SIERRA, BEGOÑA PASCUAL ARCE |
| Clínica IMQ Zorrotzaurre | MERCEDES ECHEVERRÍA ROCA, CRISTINA GARAY SARRIA |
| Complejo Hospitalario de Badajoz | CARMEN REDONDO GALÁN, M. DOLORES RIVAS RODRÍGUEZ, MARÍA FERRIS VILLANUEVA, SUSANA MARTÍN CLAVO, LUIS MANUEL BRAVO GARCÍA-CUEVAS, JUAN FRANCISCO RANGEL MAYORAL |
| Complejo Hospitalario de Cáceres | PALOMA BARRIGA RODRÍGUEZ |
| Complejo Hospitalario de Canarias | CRISTINA ROMERO DELGADO, JONATHAN GONZÁLEZ GARCÍA |
| Complejo Hospitalario de Navarra | CRISTINA MAGRO VÁZQUEZ, RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, FERRÁN CAPDEVILA BASTONS, LEIRE ULACIA EPELDE, ESTHER LACALLE FABO, SONIA ASENJO SEGOVIA, ANA LAMAS PILLO, GUILLERMO PINILLA LEBRERO, JUAN JOSÉ BELOQUI LIZASO, AMAYA ARRONDO VELASCO, REGINA JUANBELTZ ZURBANO, ANDREA RODRÍGUEZ ESQUIROZ, DANIEL FRESAN RESTITUTO, MARÍA CALVO ALBELOA, PAULA ALDAVE COBOS, ISABEL ORTEGA BELIO, ÁLVARO AGULLO FENOLL, LORENA NOVAJARQUE SALA, DIANA TEJADA MARÍN |
| Complejo Hospitalario de Orense | ARON MISA GARCÍA, LUCÍA GRANDIO LEIVAS, MARÍA DOMÍNGUEZ GUERRA, AUREA MARÍA GÓMEZ MÁRQUEZ, BELÉN PADRÓN RODRÍGUEZ, LAURA CASADO VÁZQUEZ, MARÍA PERFECTA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, VIRGINIA LOIS ÁLVAREZ, FRANCISCO TOJA CAMBA, LUCÍA CID CONDE, M. DEL CARMEN LÓPEZ DOLDAN |
| Complejo Hospitalario de Santiago | ANA CASTRO BALADO, MARÍA TERESA RODRÍGUEZ JATO, IRIA VARELA REY, MANUEL BUSTO IGLESIAS, HELENA ESTEBAN CARTELLE, JAIME GONZÁLEZ LÓPEZ, JOSÉ SEIJAS AMIGO, BEGOÑA CARDESO PAREDES, LAURA GARCÍA QUINTANILLA |
| Complejo Hospitalario de Toledo | SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ, ANA DOMÍNGUEZ BARAHONA, ANA ROSA RUBIO SALVADOR, MANUEL ALBERTO TOLEDO AVIA |
| Complejo Hospitalario Pontevedra | PATRICIA IGLESIAS NEIRO, M. ROSARIO OLIVERA FERNÁNDEZ, FRANCISCA FERNÁNDEZ RIBEIRO, ANA BALLESTER VIEITEZ, FERNANDO BUSTELO PAZ, LARA GONZÁLEZ FREIRE, CLAUDIA BARCA DIEZ, ROSA M. GIMÉNEZ CANDELA, SILVIA BOULLOSA LALE, CARLOS CRESPO DIZ |
| Complejo Hospitalario Universitario A Coruña | ISABEL LAURA CAMPANO PÉREZ, M. JOSÉ MAURIZ MONTERO, SARA GONZÁLEZ PIÑEIRO, TERESA M. CALLEJA CHUCLA, M. TERESA RABUÑAL ÁLVAREZ, M. SANDRA ALBIÑANA PÉREZ, PURIFICACIÓN CID SILVA, MARTA CALVIN LAMAS |
| Consorti Sanitari l'Ainoia | JUAN JOSÉ SERRAIS BENAVENTE, ALEXANDRA RETAMERO DELGADO, VIRGINIA CHARQUES TRALLERO, DANIEL FERRÁNDEZ MARTÍ, MARCEL LA CAMPS FERRER |
| Fundació Hospital Esperit Sant | ANTONIO BOIX MONTAÑÉS, EVA FERNÁNDEZ CAÑABATE, MIRIAM MAROTO HERNANDO, MARCOS LÓPEZ NOVELLE, NURIA MISERACHS ARANDA |
| Hospital Alto Deba | SAIOA DOMINGO ECHABURU, AINHOA URRUTIA LOSADA, LOREA ARTECHE EGUIZÁBAL |
| Hospital Alto Guadalquivir | M. AURORA ZAMORA ARDOY, MARÍA DOLORES ALVARADO FERNÁNDEZ, LORENZO VILALOBOS TORRES |
| Hospital Álvaro Cunqueiro | NOEMÍ MARTÍNEZ LÓPEZ DE CASTRO, M. PILAR ASCUNCE SALDAÑA, INÉS CASTRO NÚÑEZ, CRISTINA VÁZQUEZ LÓPEZ, AIDA LÓPEZ LÓPEZ, CARMEN GALLASTEGUI OTERO, BELÉN LEBOREIRO ENRÍQUEZ, CECILIA ARROYO CONDE, SONIA GONZÁLEZ COSTAS, CRISTINA CASANOVA MARTÍNEZ, ELENA YAIZA ROMERO VENTOSA, KARINA LORENZO LORENZO, ANA REGUEIRA ARCAZ, EVA CAMPELO SÁNCHEZ, LUIS OTERO MILLÁN, DAVID ROBLES TORRES, NEREA GARCÍA BELOSO, MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO, NATIVIDAD LAGO RIVERO, MARISOL SAMARTÍN UCHA, M. DEL MAR LÓPEZ-GIL OTERO |
| Hospital Arganda del Rey | SILVIA BUENDÍA BRAVO, ANA MARÍA IGLESIAS BOLAÑOS, CRISTINA CAPILLA MONTES, OLAIA SERNA ROMERO |
| Hospital Arnau de Vilanova | LUCÍA RUBIO ALONSO, ELISA PASCUAL JIMÉNEZ, MARTA BELLO CRESPO, MIGUEL ÁNGEL RAMOS GIL, MÓNICA MONTERO HERNÁNDEZ, MARTA GILBERT SOTOCA, IRENE MANGUES BAFALLUY, JUDIT RIUS PERERA, PILAR TABERNER BONASTRE, SONIA GEA NAVARRETE, SANTIAGO MONTESINOS ORTI, FCO. IGNACIO TORRES BONDIA, ALVAR SANTIUSTE ROMÁN, JUAN CARLOS PÉREZ PONS, ARTURO MORALES PORTILLO |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|------------------------------------|---|
| Hospital Arquitecto Marcide | EVA FRAGA BUENO, ISAURA RODRÍGUEZ PENIN, ALBA MARÍA FERNÁNDEZ VARELA, M. ISAURA PEDREIRA VÁZQUEZ, IRIA RODRÍGUEZ LEGAZPI, TANIA GONZÁLEZ FURELOS |
| Hospital Can Misses | FERNANDO BECERRIL MORENO |
| Hospital Carlos Haya | TERESA CHINCHILLA ALARCÓN, ANDRES PINTADO ÁLVAREZ, LUCÍA YUNQUERA ROMERO, JUAN JOSÉ ALCARAZ SÁNCHEZ, ROCÍO ASENSI DÍEZ, ANTONIO JESÚS IBÁÑEZ ASPIZUA, CRISTINA FERNÁNDEZ CUERVA |
| Hospital Central de Asturias | ARÁNZAZU ARIAS MARTÍNEZ, CRISTINA CALZÓN BLANCO, ÁNGELA PIERAS LÓPEZ |
| Hospital Central de la Cruz Roja | ENC. PILAR TEJADA GONZÁLEZ, RAQUEL FUENTES IRIGOYEN, OLGA TORNERO TORRES, PABLO MONTEJANO HERVÁS |
| Hospital Clinic | NURIA SOCORO YUSTE, SÁNIA RUIZ BOY, MONTSERRAT RODRÍGUEZ REYES |
| Hospital Clínico de San Carlos | GONZALO HERNANDO LLORENTE, CRISTINA GONZÁLEZ MARTÍN, AINHOA ARENAZA PEÑA, MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ CABEZAS, SUSANA HERNÁNDEZ TAPIAS, NURIA FERNÁNDEZ PIÑEIRO, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ SESMERO, MARTA SAENZ DE TEJADA LÓPEZ, CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ, M. PAZ PACHECO RAMOS, ROCÍO MANZANO LORENZO, MARÍA MOLINERO MUÑOZ, JOSÉ CARLOS TALLÓN MARTÍNEZ, ANA GARCÍA SACRISTÁN, M. DOLORES ZAMORA BARRIOS |
| Hospital Clínico de Valencia | DIEGO V. CANO BLANQUER, MERCEDES JIMÉNEZ HEREDIA, ÁLVARO GÓMEZ PERALES, PILAR PONCE ORTEGA, CARMEN CARRIÓN CARRIÓN |
| Hospital Comarcal de Blanes | JULIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, EVA M. MARTÍNEZ BERNABÉ, PAULA PENA VILLANUEVA |
| Hospital Comarcal de Inca | MARÍA JAUME GAYA |
| Hospital Comarcal de Melilla | SALVADOR ANTONIO SERNA JUAN, LAILA DANI BEN ABDEL-LAH |
| Hospital Costa del Sol | MANUELA MORENO SANTA MARÍA, MARTA EGUILUZ SOLANA, MARTA MIRANDA MAGAÑA, ELENA ÁLVARO SANZ, BEGOÑA TORTAJADA GOITIA |
| Hospital de Barbanza | HECTOR JOSÉ MOZO PEÑALVER, ESTHER ESPINO PAISAN |
| Hospital de Basurto | JULIA FERNÁNDEZ URÍA, MILAGROS ÁLVAREZ LAVIN, ANA VICTORIA AGUIRREZÁBAL ARREDONDO, MONTSERRAT ALONSO DÍEZ, ELENA RUIZ DE VELASCO ARTAZA, ÍKER ELGUEZABAL ELGUEZABAL, ELISABET OÑATE MUZAS, UNAI BLÁZQUEZ URTIZBEREA, ELISABETE ARDANZA ARAMBURU, CLARA VILA GALLEGO, AMAIA LLONA ARMADA, MAITE VARA URRUCHUA, ANA REVUELTA AMALLO, ERDOTZA GARATE GOITIA, SARA VALLINAS HIDALGO, NAIARA MIRIAM PARDO SANTOS |
| Hospital de Bellvitge | ÁNGELA ALCALA SOTO, DOLORES COMAS SUGRAÑES, CLARA RIBERA PUIG, SARA OTERO TORRES, MONTSERRAT COLLS GONZÁLEZ, MIRIAM CASELLAS GIBERT, NURIA PADULLES ZAMORA, ARIADNA PADULLES ZAMORA, POL CLERIES ROVIRA, EUGENIA SANTACANA JUNCOSA, SARA COBO SACRISTÁN, MIRIAM MUÑOZ BOLAÑO, MÓNICA GONZÁLEZ LAGUNA, LORENA SANTULARIO VERDÉ, MAR RONDA SERRAT, ANA SUÁREZ-LLEDO GRANDE, MÓNICA ESTOPIÑA ANTOLI, ELISABET LEIVA BADOSA |
| Hospital de Cabueñes | GRACIA MARÍA MODROÑO RIAÑO, IRIA MARÍA YAÑEZ GONZÁLEZ, CRISTINA MARTÍNEZ-MÉGICA BARBOSA |
| Hospital de Ciudad Real | MARTA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ |
| Hospital de Cruces | IDOIA BILBAO MESEGUER, MONIKE DE MIGUEL CASCON, AINARA CAMPINO VILLEGAS, BEATRIZ BAZA MARTÍNEZ, SAIOA SAUTUA LARREATEGI, MARTA LURI FERNÁNDEZ DE MANZANOS, MIKEL CASTAÑO LÓPEZ, LEOCADIO RAFAEL LÓPEZ GIMÉNEZ |
| Hospital de Elche | ANA CRISTINA MURCIA LÓPEZ, CARMEN MATOSES CHIRIVELLA, LETICIA SORIANO IRIGARAY |
| Hospital de Elda | FRANCISCO MENDOZA OTERO, MARINA REAL PANISELLO, CARMEN HERNÁNDEZ PRATS, MARÍA AMAT DÍAZ, EVA M LEGIDO PERDICES, NURIA BUJALDON QUEREJETA, M CARMEN RODRÍGUEZ SAMPER, MARÍA REMEDIOS CANDELA BOIX, AMPARO TALENS BOLOS |
| Hospital de Fuenlabrada | EVA M. GARCÍA REBOLLEDO, ARANCHA POU ALONSO, CRISTINA BRAVO LÁZARO, CAROLINA MARINO MARTÍNEZ |
| Hospital de Getafe | CRISTINA MARTÍN BLAS, IRENE CAVADA CARRANZA, ROCÍO VÁZQUEZ SÁNCHEZ, PAULA LÓPEZ MÉNDEZ, MARÍA EUGENIA MARTÍNEZ NUÑEZ, MARIAM HUAZI VEGA, ALBERTO ONTENIENTE GONZÁLEZ, TERESA MOLINA GARCÍA |
| Hospital del Henares | MIRIAM HEREDIA BENITO, FEDERICO TUTAU GÓMEZ, MARTA GALLEGO ÚBEDA, GERMÁN BLANCO SÁNCHEZ, M. ÁNGELES CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, BEATRIZ MONJE GARCÍA, MARÍA TOVAR POZO |
| Hospital de Hondarribia | IDOIA MICHELENA HERNÁNDEZ, M. CARMEN ARIZ ARNEDO |
| Hospital de Jaén | M. TRINIDAD VÍLchez MEDINA, M. JOSÉ BARBERO HERNÁNDEZ, JUAN JEREZ ROJAS, RAQUEL CLARAMUNT GARCÍA, YLENIA JIMÉNEZ LÓPEZ, CARMEN LUCÍA MUÑOZ CID, MARÍA ISABEL SIERRA TORRES, CAROLINA ALARCÓN PAYER, NATALIA GARCÍA GÓMEZ, M. PILAR LÓPEZ LÓPEZ, ENCARNACIÓN PÉREZ CANO, ANA MARÍA LÓPEZ LÓPEZ, JUAN FCO. MARIN POZO |
| Hospital de la Ribera | CELIA APARICIO RUBIO, ANA PELUFO PELLICER, GEMA SARRIO MONTES, EMILIO MONTEAGUDO SANTOLAYA, LAURA CEBRIÁN LARA, PAULA GARCÍA LLOPIS, GONZALO ANTONINO DE LA CÁMARA, ROSA MARÍA COLOM MORENO, MANUEL PRIETO CASTELLO, EVA HERNÁNDEZ LORENTE |
| Hospital de La Vega Lorenzo Guirao | INMACULADA SÁNCHEZ MARTÍNEZ, FRANCISCO VALIENTE BORREGO, MARÍA MUROS ORTEGA |
| Hospital de Mataró | LAIA PÉREZ CORDÓN, MARC BITLLOCH OBIOLS, JAVIER DELGADO RODRÍGUEZ, LLUIS CAMPINS BERNADAS |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|------------------------------------|--|
| Hospital de Mendaro | NAROA GÓMEZ TUERO, AINHOA ASENSIO BERMEJO, LIBE MORAZA GARCÍA, OLGA VALBUENA PASCUAL, MARTA ESTEBAN SÁNCHEZ |
| Hospital de Pozoblanco | ISABEL VIGUERA GUERRA |
| Hospital de Sant Pau | GEMMA GARRIDO ALEJOS, REBECA PELEGRÍN CRUZ, DAVID MEDINA CATALÁN, PAU RIERA ARMENGOL, ADRIAN PLAZA DÍAZ, LUCÍA VALLEZ VALERO, IRENE CONEJO MARÍN, ANNA DE DIOS LÓPEZ, LAURA VILLAMARÍN VALLEJO, NURIA JORBA BERTRÁN, LAURA GRAS MARTÍN, NÚRIA MAS MALAGARRIGA, BEATRIZ LUCAS ALCAHUIZ, EDURNE FERNÁNDEZ DE GAMARRA MARTÍNEZ, JESÚS RUIZ RAMOS, LAIA LÓPEZ VINARDELL, JAN THOMAS DE POURCQ, NOE GARIN ESCRIBA |
| Hospital de Terrassa | MIREIA FUSTER BARRERA, M. CARMEN SOLERA ARMENGOL, MANUELA GONZÁLEZ NAVARRO, MARIONA ROCA ANDREU, GEMMA MARTÍNEZ GONZALVO, MARTA HERNÁNDEZ GRISO |
| Hospital de Tomelloso | FRANCISCO FERRER SOLER, ALEJANDRO RODRÍGUEZ DELGADO, PIEDAD LÓPEZ SÁNCHEZ |
| Hospital de Torrecárdenas | BEATRIZ TAUSTE HERNÁNDEZ, SUSANA CIFUENTES CABELLO |
| Hospital de Urduliz | ESTÍBALIZ PÉREZ DÍEZ, EGUZKIÑE IBARRA GARCÍA, OLATZ IBARRA BARRUETA |
| Hospital de Villarrobledo | PABLO PÉREZ HUERTAS, NURIA MONTEAGUDO MARTÍNEZ, ANA ISABEL FERNÁNDEZ MARCHANTE, EVA GARCÍA MARTÍNEZ |
| Hospital de Zumárraga | ISABEL FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, ELENA OLLOQUIEGUI BIURRARENA, ARANTZA ZURUTUZA LÓPEZ, JOSÉ LUIS SALSAMENDI PÉREZ |
| Hospital del Tajo | SUSANA LORENZO GIMÉNEZ, LUIS ANTONIO PEDRAZA CEZÓN, ANA ANDRÉS ROSADO |
| Hospital Doctor Peset | CARLOS BRAVO CRESPO, JUAN PABLO ORDOVÁS BAINES, ORETO RUIZ MILLO, AZAHAR SANCHO ARTES, CARLOS CORTES SÁNCHEZ, SARA GIMÉNEZ GINER, JAVIER POLO DURÁN, PILAR CAMPILLOS ALONSO, MERCEDES ALMELA TEJEDO, ANA CRISTINA CERCOS LLETI, BEGOÑA PORTA OITRA, MARTA HERMENEGILDO CAUDEVILLA, ANA SENDRA GARCÍA, ANTONI LLOPIS ALEMANY, ÀNGEL MARCOS FENDIAN, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ GONZÁLEZ, MÓNICA CLIMENTE MARTI |
| Hospital Dos de Maig | M. TERESA BARRERA PUIGDOLLERS, OLGA CARRASCOSA PIQUER |
| Hospital El Bierzo | JULIO VALDUEZA BENEITEZ, MARÍA NOGUEROL CAL, SUSANA VÁZQUEZ TROCHE, MARÍA ENCINA GARCÍA MAYO, BIBIANA LÓPEZ VIRTANEN |
| Hospital El Pilar | DANIEL SERRANO BARRENA |
| Hospital FREMAP de Majadahonda | AIXA FERNÁNDEZ ESTALELLA |
| Hospital Fundación Alcorcón | JOSÉ JAVIER MARTÍNEZ SIMÓN, SARA ÁLVAREZ ATIENZA, MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS, MARÍA DOMÍNGUEZ BACHILLER, ÁLVARO PRIETO CALLEJERO, PAULA ROLDÁN NAVARRO, ISABEL PLO SECO, ANA M. GÓMEZ PEDRERO, PIEDAD TORO CHICO, ANA MARÍA MARTÍN DE ROSALES CABRERA, ESTEFANÍA ZHAN ZHOU, PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA, LUCÍA CARRASCO PIERNAVIEJA, SIRA SANZ MÁRQUEZ, IRENE SALVADOR LLANA, IVÁN OTERINO MOREIRA |
| Hospital Fundación de Calahorra | AMELIA APARICIO FERNÁNDEZ |
| Hospital Fundación Jiménez Díaz | FRANCISCO JAVIER BECARES MARTÍNEZ, CARLOS DE GOROSTIZA FRÍAS, MACARENA BONILLA PORRAS |
| Hospital Fundación Puigvert | RAQUEL LÓPEZ MARTÍNEZ, NERIA SOLA FABRE, MARTA MULLERA MARTÍ |
| Hospital G. Álava sede Txagorritxu | ANE LARRABEITI ECHEVARRÍA, VICTORIA GOITIA RUBIO |
| Hospital Galdakao-Usansolo | ANA M. DE JUAN ARROYO, M. JOSÉ MARTÍNEZ BENGOCHEA, MIRIAM BUSTOS MARTÍNEZ, ANA IGLESIAS LAMBARRI, FRANCISCO JAVIER GOIKOLEA URIARTE, JAVIER PERAL AGUIRREGOITIA, AMAIA SANTOS IBÁÑEZ, GARAZI MIRON ELORRIAGA, MILAGROS COBAS BELSO, LARA MENÉNDEZ LIENDO, OHIANA MORA ATORRASAGASTI, ANE GÓMEZ DE SEGURA SAROBE, ITZIAR IBARRONDO LARRAMENDI, MAIALEN PALACIOS FILARDO, ITZIAR PALACIOS ZABALZA |
| Hospital García Orcogoyen | SHEILA MARTÍNEZ ITURRIAGA, ADRIANA BERMEJO BRAVO |
| Hospital General de Albacete | CRISTINA DEL POZO CARLAVILLA, ISABEL ACEBAL GÓMEZ, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SERGIO PLATA PANIAGUA, MARÍA ROSA GARRIGUES SEBASTIÁ, ESTHER DOMINGO CHIVA, ANA VALLADOLID WALSH, MANUEL CLEMENTE ANDÚJAR, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ SERRANO, MARÍA ROSA ORTIZ NAVARRO, SONIA RUIZ SÁNCHEZ, FRANCISCA SÁNCHEZ RUBIO, MARCA DÍAZ RANGEL, JUAN MANUEL COLLADO SANZ, BELÉN SERNA SERRANO, REBECA ALDAZ FRANCÉS, M. VICTORIA LERMA GAUDE, CRISTINA GARCÍA GÓMEZ, LUCÍA VICTORIO GARCÍA |
| Hospital General de Alicante | AMPARO BURGOS SAN JOSÉ, IVÁN BELTRA PICO, SANDRA BERNABÉU CASTELLÁ, CLAUDIA COLOMER AGUILAR, GERÓNIMA RIERA SENDRA, MARCOS DÍAZ GONZÁLEZ, JAVIER LÓPEZ-NIETO SEMPERE, ÁNGELA PASCUAL CARRASCO, DANIEL MARTÍNEZ-CABALLERO MARTÍNEZ, ISABEL ESPADAS GARCÍA, SEIRA CLIMENT BALLESTER, ANA MARÍA RAMÍREZ LÓPEZ, PATRICIO MAS SERRANO |
| Hospital General de Almansa | ROCÍO PARDO SÁNCHEZ, ANA RAMÍREZ CORCOLES, FRANCISCO TOMÁS PAGÁN NÚÑEZ, JOSÉ MARCO DEL RÍO |
| Hospital General de Castellón | SERGIO GARCÍA MUÑOZ, JULIA BODEGA AZUARA, M. DOLORES BELLES MEDALL, RAÚL FERRANDO PIQUERES, ESTHER VICENTE ESCRIG, JOSÉ EDO PEÑARROCHA, AARON PUPLA BARTOLL, MARÍA FORTANET GARCÍA, SILVIA CONDE GINER, TERESA CEBOLLA BELTRÁN, FCO. JAVIER MAIQUES LLACER, VIRGINIA BOSO RIBELLES, MARÍA SANTOS SAN SEGUNDO |
| Hospital General de Catalunya | PILAR MARCOS PASCUA |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|--|---|
| Hospital General de Granollers | MARÍA ÁNGELES PÉREZ QUIROS, NURIA ALMENDROS ABAD, ALBA SOSA PONS, LAURA BORRÁS TRÍAS, MOHAMED SUFIAN AL-DIRRA TAHA, CARLOS SEGUI SOLANES, NURIA RUDI SOLA, ROSA RODRÍGUEZ MAURIZ |
| Hospital General de Segovia | LAURA ENRÍQUEZ OLIVAR, ALMUDENA AMORÓS PAREDES, MARTA CARMEN VIDAL IGLESIAS, TERESA RICO GUTIÉRREZ, MARÍA MORENO GARCÍA, LAURA MARÍN VENTURA, YOANA PÉREZ ROBRES, FRANCISCO RUIZ MOLINA, RAQUEL COLOMA PERAL |
| Hospital General de Valencia | ROBERTO MACÍA ECHEVARRÍAS, RAQUEL LAGUÍA SÁNCHEZ, ADOLFO MAGRANER MARTÍNEZ, EZEQUIEL MARTÍ BONMATI, M. ISABEL GIL GÓMEZ, PILAR BLASCO SEGURA, JAVIER MILARA PAYA, MARTA ZARAGOZA GONZÁLEZ, ALEJANDRO BERNALTE SESÉ, ANA MOYA GIL, JOAN SANFELIU GARCÍA, M. PILAR ORTEGA GARCÍA, SARA CARRASCOSA GARCÍA, PABLO PÉREZ VILLALÓN, ROBERTO PÉREZ GARCÍA, RAQUEL DEL RÍO SAN CRISTÓBAL, IRENE TOLEDO GUASP |
| Hospital General Universitario Santa Lucía | CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ-CRESPO, ELENA CONESA NICOLÁS, BÁRBARA FERNÁNDEZ LOBATO, AMELIA MARÍA CHICA MARCHAL, SARA NÚÑEZ BRACAMONTE, CELIA JUEZ SANTAMARÍA, CARMEN GARCÍA MATILLAS, MÓNICA MARTÍNEZ PENELLA |
| Hospital German Trias i Pujol | CARLES QUIÑONES RIBAS, ANNA MORALES TRIADO, MARLENE ÁLVAREZ MARTINS, LIDIA CARABIAS ANE, GLORIA CARDONA PEITX, ADRIÁN VILARIÑO SEIJAS, LAURA LAGUNA MARMOL |
| Hospital Gómez Ulla | JOSÉ RODRÍGUEZ ZARAUZ, ANTONIO DE JESÚS FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, PILAR PRATS OLIVÁN, VICENTE PALOMO MARTÍNEZ, ANA ACUÑA VEGA, LAURA PEDRAZA NIETO, PALOMA SÁNCHEZ LÓPEZ, PAULA GRANDA LOBATO, M. JESÚS MÉNDEZ FERNÁNDEZ |
| Hospital Gregorio Marañón | ESTHER CHAMORRO DE VEGA, SILVIA MANRIQUE RODRÍGUEZ, CARMEN GUADALUPE RODRÍGUEZ GONZÁLEZ |
| Hospital Infanta Cristina | M. DEL PILAR BAUTISTA SANZ, LUIS E. DEL HOYO GIL, RAQUEL MORENO DÍAZ, CAROLINA APEZTEGUIA FERNÁNDEZ, ELENA MATILLA GARCÍA |
| Hospital Infanta Elena | JULIA ESTAIRE GUTIÉRREZ, CRISTINA PALOMO PALOMO, MARÍA MERCEDES ROMERO ALONSO, DULCE GUERRA ESTÉVEZ |
| Hospital Infanta Leonor | ISMAEL ESCOBAR RODRÍGUEZ, ANA SUCH DÍAZ |
| Hospital Infanta Sofía | ELENA LÓPEZ ASPIROZ, YOLANDA LARRUBIA MARFIL, BELÉN GARCÍA DE SANTIAGO, CRISTINA GARCÍA YUBERO, ESTELA GARCÍA MARTÍN, LAURA PORTILLO HORCAJADA, ALICIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, JESÚS LLORENTE GUTIÉRREZ, JUAN PABLO BARRO ORDOVÁS |
| Hospital Internacional Xanit | INMACULADA MARTÍNEZ-BROCAL OGAYAR, INMACULADA REYES TORRES |
| Hospital Jerez de la Frontera | CARMEN MARÍA CUADROS MARTÍNEZ, TRIANA GONZÁLEZ-CARRASCOSA VEGA, CRISTINA PUIVECINO MORENO, ALBERTO VARAS PÉREZ, VICTORIA VÁZQUEZ VELA, MARÍA DEL VALLE SÁNCHEZ-MATAMOROS PIAZZA, JESÚS FRANCISCO SIERRA SÁNCHEZ |
| Hospital Josep Trueta | ANNA DORDA BENITO, ANA PÉREZ PLASENCIA, QUERALT LÓPEZ NOGUERA, CRISTINA DÍEZ VALLEJO, ANNA FAYET PÉREZ |
| Hospital Juan Ramón Jiménez | M. DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS, ELOÍSA MÁRQUEZ FERNÁNDEZ, SALVADOR GRUTZMANCHER SAIZ, M. TERESA GARRIDO MARTÍNEZ, OLALLA MONTERO PÉREZ, ANA PELÁEZ BEJARANO, ISABEL MARÍA CARRIÓN MADROÑAL, IGNACIO GARCÍA GIMÉNEZ |
| Hospital La Fe | SILVIA VALERO GARCÍA, PALOMA ESCOBAR CAVA, M. JESÚS CUÉLLAR MONREAL, TOMÁS PALANQUES PASTOR, M. NIEVES VILA CLERIGUES, EVA ROMA SÁNCHEZ, M. JOSÉ RUIZ CALDES, CARMEN BORRELL GARCÍA, EDUARDO LÓPEZ BRIZ, JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS, MARÍA JOSÉ COMPANYY ALBIR, EMILIO MONTE BOQUET, M. AMPARO VÁZQUEZ POLO, CONCEPCIÓN BORRÁS ALMENAR, MARTA CORREA BALLESTER, LAURA LORENTE FERNÁNDEZ, MARÍA CENTELLES ORIA, INMACULADA BELTRÁN GARCÍA, OCTAVIO BALLESTA LÓPEZ, RUBÉN IGLESIAS GÓMEZ, JUAN EDUARDO MEGÍAS VERICAT, EDUARDO GUERRERO HURTADO, MARÍA MARTÍN CEREZUELA, ANTONIO SOLANA ALTABELLA, ELISA ZAMORA FERRER, MIREYA FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ANA ALEJANDRA GARCÍA ROBLES, M. JOSÉ FERNÁNDEZ MEGIA, M. VICENTA TARAZONA CASANY, M. REMEDIOS MARQUÉS MIÑANA, ALEJANDRA FERRADA GASCÓ, HUGO RIBES ARTERO, ASUNCIÓN ALBERT MARI, MARÍA TORDERA BAVIERA, ISABEL FONT NOGUERA |
| Hospital La Inmaculada | M. DEL CARMEN SÁNCHEZ MULERO, EVA ROMÁN MÁRQUEZ |
| Hospital La Luz | M. JOSÉ VICARIO ZUBIZARRETA |
| Hospital La Mancha Centro | CLARA NOTARIO DONGIL, ALEJANDRO MARCOS DE LA TORRE, MARÍA TERESA GÓMEZ LLUCH |
| Hospital La Paz | MARTA MORENO PALOMINO, FRANCISCO MORENO RAMOS, JAVIER ÁLVAREZ CRIADO, NURIA BLÁZQUEZ RAMOS, CRISTINA JIMÉNEZ NUÑEZ, ANA BELÉN ARANCÓN PARDO |
| Hospital La Princesa | SILVIA RUIZ GARCÍA, MARÍA PÉREZ ABANADES, M. DESAMPARADOS IBÁÑEZ ZURRIAGA |
| Hospital Lozano Blesa | RAQUEL GRACIA PIQUER, MERCEDES ARENERE MENDOZA, JOSÉ MANUEL VINUESA HERNANDO, MARÍA GALINDO ALLUEVA |
| Hospital Lucus Agustí | ANA MARÍA LÓPEZ-VIZCAÍNO CASTRO, PALOMA CASTELLANO COPA, JAIME GULIN DÁVILA, ALFONSO MARTÍNEZ PORTELA |
| Hospital Marqués de Valdecilla | TERESA GIMÉNEZ PODERÓS, DAVID GÓMEZ GÓMEZ |
| Hospital Mateu Orfila | GABRIEL MERCADAL ORFILA, CARLA LIÑANA GRANELL |
| Hospital Miguel Servet | ÁNGEL ESCOLANO PUEYO, ANDREA CASAJÚS NAVASAL, MIRIAM MERCHANT ANDREU, RAFAEL HUARTE LACUNZA, JOSÉ MANUEL REAL CAMPAÑA, OIHANA PASCUAL MARTÍNEZ, NATALIA DE LA LLAMA CELIS, ITZIAR LARRO DE LECIÑENA |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|-------------------------------------|--|
| Hospital Monte Naranco | MARÍA ANTONIA CANDAS VILLAR, CARMEN CARRILES FERNÁNDEZ, MARÍA ASUNCION GONZÁLEZ GONZÁLEZ |
| Hospital Morales Meseguer | SHEILA CLAVIJOS BAUTISTA, M. DOLORES NAJERA PÉREZ, TAIDA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ |
| Hospital Mutua de Tarrasa | JORGE NICOLÁS PICO, LAURA MARÍA MARTÍNEZ LÓPEZ |
| Hospital Nacional de Paraplégicos | ALBA SALGUERO OLID |
| Hospital Niño Jesús | ISABEL GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, MARGARITA CUERVAS-MONS VENDRELL, M. DEL PILAR GARCÍA RODRÍGUEZ, PILAR RANZ ORTEGA, DOLORES PILAR ITURGOYEN FUENTES, SILVIA MARTÍN PRADO, M. TERESA POZAS DEL RÍO |
| Hospital Nuestra Señora del Prado | M. CARMEN IRANZU APERTE, FRANCISCO JAVIER JULIÁ LUNA, BEATRIZ GONZÁLEZ JOGA, CARLOTA ROMERO MARTÍN, PEDRO GÓMEZ ESPINOSA, BEATRIZ CASAMAYOR LÁZARO, CLARA PIQUERAS ROMERO, ANTONIA BERROCAL JAVATO, BEATRIZ DE LA CALLE RIAGUAS, LOURDES GÓMEZ RODRÍGUEZ, BEATRIZ GARCÍA ESTEBAN |
| Hospital Plató | MIREIA MENSA VENDRELL, MELISA BARRANTES GONZÁLEZ |
| Hospital Príncipe de Asturias | GEMA BALDOMINOS UTRILLA, CRISTINA SAN ANDRÉS CORRAL, MIGUEL SERRANO GARCÍA, BÁRBARA ÚBEDA RUIZ, ALBERTO LEBRERO GARCÍA, ISABEL MARÍA SÁNCHEZ NAVARRO, MARÍA FERNÁNDEZ-PACHECO GARCÍA-VALDECASAS, NEREA FERNÁNDEZ ARBERAS, KEVIN CUERVO ESCRIBANO, BEATRIZ BERMEJO LORERO, INÉS FERNÁNDEZ CEBRECO, CRISTINA ESCRIGAS FERNÁNDEZ, DIANA PÉREZ PÉREZ, ANA GINES PALOMARES, ROSARIO SANTOLAYA PERRIN |
| Hospital Provincial de Toledo | PABLO AGUADO BARROSO, RAÚL LÓPEZ ÁLVAREZ |
| Hospital Público de Verín | MARÍA PEREIRA VÁZQUEZ, M. ÁNGELES FARALDO VALLES |
| Hospital Puerta de Hierro | AMELIA SÁNCHEZ GUERRERO, INÉS GUMIEL BAENA, JUAN IGNACIO ALCARAZ LÓPEZ, CARLA LOZANO LLANO, LAURA DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA, BELÉN MENCHEN VISO, ELVIRA SANTIAGO PRIETO, ADRIÁN REPILADO ÁLVAREZ, MARÍA DOLORES GARCÍA CEREZUELA, RAQUEL SANABRIAS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, MARTA MANSO MANRIQUE, ELENA GARCÍA SANZ, RAQUEL DE SANTIAGO ÁLVAREZ, VIRGINIA SAAVEDRA QUIRÓS, SILVIA MARÍA SANZ RODRÍGUEZ, CARLOS HERNÁNDEZ TERCIADO, MARINA CALVO SALVADOR |
| Hospital Puerta del Mar | MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ ANGUITA, INMACULADA MOYANO PRIETO, MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ MATEOS, ROSA M. RAMOS GUERRERO, CRISTINA GARCÍA FERNÁNDEZ, CLAUDIA RODRÍGUEZ MORETA, ANA GANFORNIÑA ANDRADES, M. DEL CARMEN JIMÉNEZ DE JUAN, VICTORIA MANZANO MARTÍN, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ BAUTISTA, CARLOS SANTOS RODRÍGUEZ, ROSA SEISDEDOS ELCUAZ, ROCÍO BULO CONCELLON, MARÍNA CORRALES PAZ, INMACULADA LOMARES MANZANO, M. JOSÉ HUERTAS FERNÁNDEZ |
| Hospital Puerta del Sur | ROCÍO GÁZQUEZ PÉREZ |
| Hospital Puerto Real | CARMEN MARTÍNEZ DÍAZ, JUAN MANUEL BORRERO RUBIO, FCO. JAVIER SALMERÓN NAVAS, ESTER BARREIRO FERNÁNDEZ, JORGE DÍAZ NAVARRO, ESMERALDA RÍOS SÁNCHEZ, CRISTINA MORENO RAMOS, EMILIO JESÚS ALEGRE DEL REY, SILVIA FÉNIX CABALLERO, MARCELO DOMÍNGUEZ CANTERO, MARÍA DEL PILAR BRICEÑO CASADO |
| Hospital Punta Europa | JOSÉ RAMÓN ÁVILA ÁLVAREZ, JAVIER ROMERO PUERTO |
| Hospital Quirón Madrid | MARGARITA REMÍREZ DE ESPARZA OTERO, CARMEN ROJO ÁLVAREZ-BUYLLA |
| Hospital Quirón Marbella | OLIVIA URQUÍZAR RODRÍGUEZ |
| Hospital Ramón y Cajal | JORGE FERNÁNDEZ FRADEJAS, LORENA GARCÍA BASAS, HILARIO MARTÍNEZ BARROS, MIRIAM MARTÍN RUFO, BEATRIZ ESTEBAN CARTELE, ROSARIO PINTOR RECUENCO, NOELIA VICENTE OLIVEROS, MARINA RODRÍGUEZ MARÍN, JAVIER SAEZ DE LA FUENTE |
| Hospital Reina Sofía, Córdoba | MANUEL JESÚS CÁRDENAS ARANZANA, JORGE HERNÁNDEZ PARADA, MANUEL CARRASCO GOMARIZ |
| Hospital Reina Sofía, Murcia | ELENA PILAR URBIETA SANZ, IGNACIO SALAR VALVERDE, MAYTE GIL CANDEL, IRIS MUÑOZ GARCÍA, ALBA MARTÍNEZ SOTO |
| Hospital San Cecilio | ADELA MADRID PAREDES, CELIA GÓMEZ PEÑA, RUTH UBAGO PÉREZ, RAQUEL ÁLVAREZ SÁNCHEZ, ROCÍO MORÓN ROMERO, MARÍA NUÑEZ NUÑEZ, PATRICIA M. RODRÍGUEZ GÓMEZ |
| Hospital San José | JULIA HERNÁNDEZ MARTÍN |
| Hospital San Juan de Dios, Zaragoza | NATALIA LIZAMA GÓMEZ, ALEJANDRO SASTRE HERES |
| Hospital San Juan de la Cruz | TERESA RUIZ-RICO RUIZ-MORÓN, M. ESTHER DURÁN SÁNCHEZ, BELÉN OYA ÁLVAREZ DE MORALES, ROSA MARÍA LUNA REINA |
| Hospital San Pedro | RAQUEL MARÍN GORRICO, CARLOS SAINZ DE ROZAS APARICIO, JACOBO SOILAN SACO, JARA GALLARDO ANCIANO, JESICA NUÑEZ RODRÍGUEZ, GUILLERMO RAMÍREZ VILARIÑO, YARED GONZÁLEZ PÉREZ |
| Hospital Sant Jaume Calella | SUSANNA TERRE OHME, DOLORS RUIZ POZA, NURIA SABATÉ FRÍAS |
| Hospital Sant Joan | M. ÁNGELES BERNABÉU MARTÍNEZ, M. TERESA AZNAR SALIENTE, M. DOLORES CAMACHO ROMERA, LAURA BARRAJÓN PÉREZ, MARCOS PLANELLES CASTRO, ROSA M. PROVENCIO ARRANZ, MARTANO ZAYAS SORIANO, ANA HERNÁNDEZ GUIO, JUAN CAMPILLO LÓPEZ, MANUEL BONETE SÁNCHEZ |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|---|--|
| Hospital Sant Joan de Deu, Martorell | BEATRIZ ZURITA ALONSO, YLENIA CAMPOS BAETA, MARTA MARTÍ NAVARRO, PABLO ANTONIO MORATN GARCÍA, ISABEL CARO ARAGONÉS |
| Hospital Son Lätzer | GONZALO GONZÁLEZ MORCILLO, BEATRIZ CALDERÓN HERNANZ, MARÍA MAGDALENA PARERA PASCUAL, AINA OLIVER NOGUERA, FRANCESC COMPANY BEZARES, LUIS PÉREZ DE AMEZAGA TOMÁS, ALEJANDRA MANDILEGO GARCÍA, FRANCISCA RAMIS RIERA, MONTSERRAT VILANOVA BOITO, ÁLVARO MEDINA GUERRERO, JUAN MANUEL RODRÍGUEZ CAMACHO, NORA IZKO GARTZIA |
| Hospital Santa Caterina | MISAEI RODRÍGUEZ GOICOECHEA, FATIMA ARTIME RODRÍGUEZ-HERMIDA, CRISTINA TORO BLANCH |
| Hospital Santa Cristina | M. PILAR FLOX BENÍTEZ, BERTA MONTERO PASTOR, IRATXE MARQUÍNEZ ALONSO, M. JESÚS LÓPEZ MUÑOZ |
| Hospital Santos Reyes | BEATRIZ OCA LUIS, CARLOS CARDABA PÉREZ, VIRGINIA BENITO IBÁÑEZ |
| Hospital SCIAS Barcelona | ANA FIERRO BANZO, ANA AYESTARÁN ALTUNA |
| Hospital Son Espases | ANA ARETIO POUSA, ICIAR MARTÍNEZ LÓPEZ, MARTA ORTIZ GONZÁLEZ, LEONOR PERIAÑEZ PARRAGA, EDER RODRÍGUEZ CAMPOS, MANUEL FRANCISCO PÉREZ ALMAGRO, MARÍA GÓMEZ ZAMORA, CLARA ESTAUN MARTÍNEZ, AMAIA ALCORTA LORENZO |
| Hospital Universitario de Guadalajara | ALICIA LÁZARO LÓPEZ, M. ELENA CARRETERO ALBIÑANA, M. CARMEN MOLINA ALCÁNTARA, M. ISABEL IBARRA LORENTE, LORENA RUIZ GONZÁLEZ, ELVIRA MARTÍNEZ RUIZ, MARÍA LAVANDEIRA PÉREZ, ANA M. HORTA HERNÁNDEZ, INÉS MENDOZA ACOSTA, JOSÉ ÁNGEL GILA AZAÑEDO, EVA MARTÍN ALCALDE, PAULA DE JUAN-GARCÍA TORRES, SILVIA CUERDA CORONEL, JOSÉ MANUEL PAREDERO, GEMA CASARRUBIOS LÁZARO, ISABEL PÉREZ RODRÍGUEZ, ÁNGEL MANUEL YUSTE GUTIÉRREZ, CLARA DEAN BARAHONA, MARÍA TERESA PÉREZ MAROTO, PATRICIA TARDAGUILA MOLINA, MARÍA BLANCO CRESPO |
| Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII | ALEJANDRO SANJUÁN BELDA, M. ÁNGELES ROCH VENTURA, MARÍA MENDOZA AGUILERA, LAURA CANADELL VILARRASA, SONIA JORNET MONTAÑA, MARTA MARTÍN MARQUES, MARÍA VUELTA ARCE, PILAR LÓPEZ BROSETA, JORGE DEL ESTAL JIMÉNEZ, ERIKA ESTEVE PITARCH |
| Hospital Universitari Sagrat Cor | PAULA MONTOLIU ALCÓN, LEONOR SÁNCHEZ DORREGO, M. LETICIA GALOFRÉ MESTRE, JUAN GONZÁLEZ VALDIVIESO, MARÍA ALEJANDRA RUIZ GÓMEZ, MARÍA DE TEMPLE PLA |
| Hospital Universitari Sant Joan de Reus | M. PILAR SALVADOR COLLADO, MONTSERRAT BOJ BORBONES, CARLOS MOLINA CASABÁN, ANA GÓMEZ GENER |
| Hospital Universitario de Donostia | KORO ANDUEZA GRANADOS, GARBIÑE LIZEAGA CUNDIN, TANIA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, JUNE LANDA ALBERDI, ANE ROS OLASO, DAVID GARCÍA ECHEVERRÍA, JAVIER BOO RODRÍGUEZ |
| Hospital Universitario de Móstoles | PILAR SAN MIGUEL TORVISCO, BLANCA BERTRÁN DE LIS BARTOLOMÉ, GRACIA PICAZO SANCHIZ, EMILIA PATRICIA GÓMEZ CABALLERO, ESTRELLA MAROTO GARCÍA, M. DEL CARMEN MORIEL SÁNCHEZ, CRISTINA CALDERÓN ACEDOS, JORGE SOLÍS OLIVARES, BEATRIZ RUBIO CEBRIÁN, MARÍA JOSÉ VÁZQUEZ CASTILLO, IRENE MORONA MINGUEZ, LAURA CORRALES PÉREZ, NOELIA GARRIDO PEÑO, MIRIAM ISABEL BERNIAS DOMÍNGUEZ, MIREYA MAÑES SEVILLA, IRENE SOLLANO SANCHO, INES SOTO BASELGA |
| Hospital Universitario de Torrevieja | CELIA GARCÍA-MOLINA SAEZ, AURELIO CABELLO MURIEL, M. TERESA ORVIZ SUÁREZ, RAMÓN GARCÍA GARCÍA |
| Hospital Universitario del Vinalopó | ÁNGEL ANTONIO RASO RASO, ELISA ALONSO SERRANO, LUCÍA OJEA CARDENAS, ALMUDENA ALCALÁ SANZ, ALEJANDRO JOVER BOTELLA |
| Hospital Universitario San Agustín | ANA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, LORENA BECERRA INGERTO, JAVIER FRA YÁÑEZ, CECILIA MARTÍN CARRO, CLAUDIA ORALLO LUNA, ROSANA RAMOS APARICIO, ISABEL ZAPICO GARCÍA |
| Hospital Vall d'Hebron | CARLOS JAVIER PARRAMÓN TEIXIDO, AURORA FERNÁNDEZ POLO, INÉS JIMÉNEZ LOZANO, MARTA MIARONS FONT, ALBA PAU PARRA |
| Hospital Vega Baja | FRANCISCO JOSÉ RODRÍGUEZ LUCENA, RODRIGO BONILLA PEÑARRUBIA, CARLOS DEVESA GARCÍA, ANA CANDELA FAJARDO |
| Hospital Virgen de Altagracia | TOMÁS SÁNCHEZ CASANUEVA, ROCÍO RUIZ MARTÍN DE LA TORRE, ANDRES SÁNCHEZ RUIZ |
| Hospital Virgen de la Arrixaca | VICENTE AROCAS CASAÑ, ANA PAREJA RODRÍGUEZ DE VERA, M. JOSÉ BLÁZQUEZ ÁLVAREZ, BEATRIZ GARRIDO CORRO, PABLO DE LA CRUZ MURIE |
| Hospital Virgen de la Victoria | NURIA MARTÍNEZ CASANOVA, ELENA SÁNCHEZ YÁÑEZ |
| Hospital Virgen de Valme | ANTONIO GUTIÉRREZ PIZARRAYA, MERCEDES GALVÁN BANQUERI, REYES SERRANO GIMÉNEZ, ESTHER MÁRQUEZ SAAVEDRA, ROCÍO DÍAZ ACEDO |
| Hospital Virgen del Rocío | FRANCISCO JOSÉ ARAUJO RODRÍGUEZ, MARÍA DOLORES VEGA COCA, M. ANTONIA PÉREZ MORENO, SANDRA FLORES MORENO |
| Hospital Virgen del Valle | ENCARNACIÓN RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, MANUELA MARTÍNEZ CAMACHO |
| Hospital Virgen Macarena | CRISTINA CASTILLO MARTÍN, NATALIA MARTÍN FERNÁNDEZ, SANTIAGO SANDOVAL FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, MARGARITA E. BELTRÁN GARCÍA, JAIME CORDERO RAMOS, RAQUEL CASTILLEJO GARCÍA, VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ, LUISA RENDON DE LOPE, ARIANA MARTÍNEZ SUÁREZ |
| Hospital Virxe da Xunqueira | MARÍA JESÚS GARCÍA VERDE, JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ |
| Hospital Vithas Castellón | BEATRIZ RODRÍGUEZ LLANSOLA, TERESA AGUILELLA VICENTE, MARÍA JESÚS ZAMORA GIMENO |
| Hospital Vithas Valencia Consuelo | ANA CARMEN RAMOS GARCÍA |

Anexo 1 (cont.). Profesionales que han contribuido al estudio

| Centro | Colaborador |
|-----------------------------------|---|
| Institut Català d'Oncologia | JENNIFER ESTEBAN GONZÁLEZ, M. CONSUELO JORDÁN DE LUNA, CARMEN MUÑOZ SÁNCHEZ, CRISTINA FERNÁNDEZ LÓPEZ, MARÍA PERAYRE BADIA, M. EMILIA MIQUEL ZURITA, MONTSERRAT REY SALIDO, EDUARD FORT CASAMARTINA, SANDRA FONTANALS MARTÍNEZ, TONI LOZANO ANDREU, JAVIER MARTÍNEZ BENAVIDES |
| Hospital Infanta Elena, Valdemoro | ROSALÍA FERNÁNDEZ CABALLERO, CLARA HERRANZ MUÑOZ, ARACELI HENARES LÓPEZ, VIRGINIA COLLADOS ARROYO |

Bibliografía

- Berekaa MM. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021;13:117-39. DOI: 10.2741/874
- Klopfenstein T, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect*. 2020;50(5):436-9. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006
- Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Lleonart Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(10):448-53. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.019
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
- Yang TH, Chou CY, Yang YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Yang TY, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(2):233-41. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000425
- Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139. DOI: 10.1038/s41598-020-77748-x
- Rodríguez-Moliner A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Rodríguez Gullello EA, Collado Pérez I, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(1):7-12.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. DOI: 10.1016/j.medcl.2020.08.003
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Delgado-Rodríguez M, Iborra J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. DOI: 10.1038/s41598-020-78054-2
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology* 2021;64:36-47. <https://doi.org/10.1159/000512592>. DOI: 10.1159/000512592
- Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12872-020-01816-3
- Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y
- Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IOL, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):662-73. DOI: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00006
- Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044640
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.086
- Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. DOI: 10.3390/cancers13030471
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1-14. DOI: 10.1177/1753466620937175
- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1-10. DOI: 10.1186/s40001-020-00432-3
- Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, Von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267-73. DOI: 10.37201/req/060.2020
- Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, Del Amo JL, Fernández-García MA, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235107. DOI: 10.1371/journal.pone.0235107
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6). DOI: 10.3390/jcm9061733
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
- Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19. [Consultado 17/01/2021]. Disponible en: Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain. Data from the RERFAR registry

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR)

Antonio Olry de Labry-Lima^{1,2,3}, Javier Saez-de la Fuente⁴, Laila Abdel-Kader Martin⁵, Emilio Jesús Alegre-del Rey⁶, Emilio García-Cabrera⁷, Jesús F. Sierra-Sánchez⁸

¹Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime), Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada. Spain. ²Instituto de Investigación Biosanitaria ibs, Granada. Spain. ³CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Spain. ⁵Pharmacy Department, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. Spain. ⁶Pharmacy Department, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. Spain. ⁷Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Sevilla, Sevilla. Spain. ⁸Pharmacy Department, Hospital Universitario Jerez de la Frontera, Cádiz. Spain.

Author of correspondence

Antonio Olry de Labry Lima
Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP)
Campus Universitario de Cartuja
Apartado Postal 2070
18080 Granada. Spain.

Email:

antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es

Received 21 April 2021;
Accepted 13 October 2021.
Early Access date (01/08/2022).
DOI: 10.7399/fh.11714

How to cite this paper

Olry de Labry-Lima A, Saez-de la Fuente J, Abdel-Kader Martin L, Alegre-del Rey EJ, García-Cabrera E, Sierra-Sánchez JF. Factors associated with mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain. Data from the RERFAR registry. Farm Hosp. 2022;46(2):57-71.

Abstract

Objective: To determine the baseline characteristics associated with higher mortality at 42 days in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.

Method: The study analyzed a prospective cohort of hospitalized COVID-19 patients. The dependent variable was 42-day mortality. Data on the subjects' demographic and clinical characteristics, comorbidities, usual therapy and supportive interventions and treatments was collected within 48 hours from admission. To determine the potential association of the data with mortality, a multivariate analysis was performed using logistic regression.

Results: 15,628 patients were included, 18.2% of whom ($n = 2,806$) died during the study period. According to the multivariate analysis, the variables that were significantly associated ($p < 0.05$) with mortality upon admission were: being referred from a nursing home (OR 1.9); having a high respiratory rate (OR 1.5); having moderate (OR 1.7) or severe (OR 2.9) pneumonia (CURB-65); aspartate aminotransferase transami-

Resumen

Objetivo: Determinar las características basales que se asocian a una mayor mortalidad a los 42 días en aquellos pacientes hospitalizados por COVID-19 en España.

Método: Cohorte prospectiva de pacientes COVID-19 hospitalizados. La variable dependiente fue la mortalidad a los 42 días. Además, se recogieron características demográficas, clínicas, comorbilidades, tratamiento habitual, intervenciones de soporte y tratamientos en las primeras 48 horas del ingreso. Para determinar la asociación con la mortalidad, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 15.628 pacientes, de ellos falleció el 18,2% ($n = 2.806$). El análisis multivariante mostró que las variables asociadas significativamente ($p < 0,05$) con la mortalidad al ingreso fueron: proceder de un centro sociosanitario (odds ratio OR 1,9), frecuencia respiratoria (odds ratio 1,5), gravedad de neumonía (CURB-65) moderada (odds ratio 1,7) o alta (odds ratio 2,9), transaminasa aspartato aminotransferasa ≥ 100 U/l (odds ratio 2,1), lactato-deshidrogenasa ≥ 360 U/l (odds ratio 1,6), procal-

KEYWORDS

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortality; Spain.

PALABRAS CLAVE

2019-nCoV; SARS-CoV-2; Coronavirus; COVID-19; Mortalidad; 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.

nase ≥ 100 IU/l (OR 2.1); lactate dehydrogenase ≥ 360 IU/L (OR 1.6); procalcitonin > 0.5 ng/ml (OR 1.8); creatine kinase ≥ 294 U/L (OR 1.5); D-dimer $> 3,000$ ng/ml (OR 1.5); hemoglobin < 11.6 g/dL (OR 1.4) and C-reactive protein > 120 mg/L (OR 1.2); requiring respiratory support within the first 48 hours (oxygen therapy [OR 2.0], non-invasive ventilation [OR 2.8], and mechanical ventilation [OR 3.5]); and being treated with interferon-beta (OR 1.5). On the contrary, being under 80 years of age was associated with lower mortality.

Conclusions: The analysis, based on the data in the RERFAR registry, showed that the factors associated with poorer prognosis were older age, assessed using the CURB-65 scale, level of respiratory support required, severe pneumonia (CURB-65), hypertransaminasemia, elevated creatine kinase, lactate dehydrogenase, and D-dimer levels, anemia, and elevated respiratory rate.

Introduction

In December 2019, the first cases of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) pneumonia, which causes Coronavirus Disease-2019 (COVID-19), were reported in Wuhan city (Hubei province, China). Since then, this virus has spread worldwide in pandemic form.

COVID-19 patients usually present with fever, dry cough, upper respiratory congestion, and shortness of breath. Cases of headache, hemoptysis and diarrhea, loss of smell (anosmia) and loss of taste (ageusia) have also been reported^{1,2}.

The pandemic has caused an unprecedented situation resulting in a significant number of reported cases, deaths and, ultimately, in a major social and economic upheaval. Science has had to mobilize all its resources to provide an urgent response to the need for evidence. Today, many unknowns remain, and there is a massive and pressing demand for evidence on the treatment of COVID-19. Aware of this urgency, the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) launched, back in March 2020, the Spanish COVID 19 Drug therapy Outcomes Registry (RERFAR). The aim of this study was to determine the baseline characteristics associated with increased 42-day mortality in patients hospitalized for COVID-19 in Spain.

Methods

The present study included a cohort of patients with PCR confirmation of COVID-19 admitted to 174 Spanish hospitals between March 20 and July 15, 2020. A maximum of 200 patients were included from each hospital to avoid overrepresentation of hospitals with a larger number of patients. A simple random sampling procedure produced a total sample of 15,628 patients. Patients with suspected nosocomial infection with COVID-19 ($n = 227$) were excluded if symptoms began after admission.

Variables

The dependent variable was 42-day mortality. In addition, the following groups of independent variables were collected:

1. Demographic characteristics: sex, age, body mass index (weight [kg]/height [m²]; lean: < 18.5 , normal: 18.5-24.9, overweight: 25-29.9, obese: > 30), whether subjects were healthcare providers and whether they had been referred from a nursing home or other care center.
2. Previous clinical status: hypertension; diabetes mellitus; chronic obstructive pulmonary disease (COPD); asthma; heart failure; ischemic heart disease; renal failure; cirrhosis; neurological disorders; active hematological/oncological neoplasms (active treatment, diagnosis or recurrence/metastasis less than 5 years ago, excluding diagnosis of squamous cell and basal cell carcinoma); and human immunodeficiency virus (HIV).
3. Previous treatments: angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor antagonists (ARA-II), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), H1 antihistamines (antiH1) and montelukast.
4. Clinical situation on arrival at the hospital: respiratory rate (> 24 rpm), fever (≥ 38 °C), oxygen saturation (%) and severity of pneumonia according to the CURB-65 scale.
5. Analytical tests on admission: C-reactive protein (mg/L), aspartate aminotransferase transaminase [AST (U/L)], alanine aminotransferase tran-

citinina $> 0,5$ ng/ml (odds ratio 1,8), creatina-quinasa ≥ 294 U/l (odds ratio 1,5), dímero D > 3.000 ng/ml (odds ratio 1,5), hemoglobina $< 11,6$ g/dl (odds ratio 1,4) y proteína C reactiva > 120 mg/l (odds ratio 1,2), necesidad de soporte respiratorio en las primeras 48 horas (odds ratio 2,0 de oxigenoterapia; odds ratio 2,8 ventilación no invasiva y odds ratio 3,5 ventilación mecánica) y tratamiento con interferón-beta (odds ratio 1,5). Por el contrario, ser menor de 80 años se asoció a una menor mortalidad.

Conclusiones: El análisis del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 muestra que los factores asociados a peor pronóstico son: mayor edad, valoración mediante la escala CURB-65, el nivel de requerimiento de soporte respiratorio, neumonía grave (CURB-65), hipertransaminasemia, elevación de creatina-quinasa, lactato-deshidrogenasa, y dímero-D, anemia y elevación de la frecuencia respiratoria.

saminase [AST (U/L)], lactate dehydrogenase [LDH (U/L)], creatinine (mg/dL), hemoglobin (g/dL), procalcitonin (ng/mL), creatine kinase (CPK (U/L), D-dimer (ng/mL), ferritin (ng/mL), leukocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$), neutrophils ($\times 10^3/\text{mm}^3$), lymphocytes ($\times 10^3/\text{mm}^3$) and platelets ($\times 10^3/\text{mm}^3$).

6. Respiratory support interventions within 48 h from admission: oxygen therapy (high and low flow), non-invasive ventilation and mechanical ventilation.
7. Pharmacological treatments within 48 h from admission³: antivirals [lopinavir/ritonavir, remdesivir and other antivirals (darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine and fosamprenavir)]; immunosuppressants [cyclosporine and tacrolimus], low molecular weight heparins (prophylactic or treatment dose), anakinra, tocilizumab, interferon beta, hydroxychloroquine, chloroquine, azithromycin, antimicrobials and corticosteroids (continuous/bolus infusion).

Measuring instruments

Severity of pneumonia was assessed using the CURB-65 mortality prediction score in patients with community-acquired pneumonia. The scale takes into account the following variables: confusion, urea, respiratory rate, blood pressure and age. A score ≥ 2 implies an increased risk of mortality⁴.

Procedure

The study protocol was approved by the Spanish Drugs and Medical Products Agency (AEMPS) and the Terrasa Hospital's Research Ethics Committee (The protocol was registered with ENCePP® under registration number EUPAS34343).

The project was endorsed by the Ethics Committee of the Hospital Universitari Mútua Terrassa on 23 March 2020. The database was anonymized to protect patient confidentiality. All the researchers involved in the project signed a confidentiality agreement with SEFH. The 42-day mortality data was gathered by reviewing the patients' medical records or by contacting patients on the telephone to ascertain that they were alive. If no contact could be established and the clinical record made no mention of a patient's *exitus*, subjects were considered to have survived.

The information was extracted by the hospitals' pharmacy departments from the patients' medical records using REDCap electronic data capture tools, hosted on SEFH's server⁵.

Statistical analysis

The usual descriptive statistical parameters (frequencies, means, standard deviation, etc.) were used. First, bivariate analyses were carried out between the different independent variables and 42-day mortality. The measure of association used was the odds ratio (OR) with its 95% confidence interval (OR 95%CI). Confounding factors were controlled by logistic regression. Given the large sample size and long observation time, logistic regression was considered a better alternative than Cox regression for time-to-event modeling as this technique would provide information on the impact of the various factors on the final outcome (i.e., death), differentiating it from possible phenomena associated with a simple delay of the event. Logistic regression included all the variables shown to be statistically significant in the bivariate

analysis; the model was overridden to ensure it included variables which, despite not showing a statistically significant association, were suspected to be associated with the dependent variables or to behave as confounding factors. The models were constructed by the "forward" procedure, where goodness of fit was tested by means of the Hosmer-Lemeshow coefficient. The existence of interactions between variables was also explored. A statistical significance level of $p < 0.05$ was established. The statistical analysis was performed using the R statistical package.

Results

A total of 15,628 patients were included in the study; 2,806 of them (18.2%) died within 42 days. Tables 1-3 show the baseline characteristics of the patients included in the registry, both from a demographic and a clinical point of view, as well as pre-existing comorbidities, their baseline analytical profile, and the different (pharmacological and/or supportive) interventions initiated within 48 hours from admission.

As regards the demographic characteristics of the sample, mean age was 66.29 years (SD: 15.74); 57.2% were men, 15.5% were obese, 11.4% came from nursing homes and 4.5% were healthcare providers. A total of 19.6% of subjects had a respiratory rate > 24 rpm, 47.1% had an oxygen saturation rate below 93%, 40.1% had fever and 11.6% had severe pneumonia (CURB-65).

The most frequent baseline diseases were (Table 1): hypertension (50.1%), diabetes mellitus (21.8%), previous neurological disorders (14.6%), renal failure (9.8%) and ischemic heart disease (9%). At admission, 37.3% and 14.3% of subjects were receiving treatment with ACEI/ARA-II and NSAIDs, respectively.

A total of 65.5% of the patients received oxygen therapy at baseline, while 5% received noninvasive ventilation and 4.8% were subjected to mechanical ventilation. As for pharmacological treatments, 664 patients (4.3%) did not receive any treatment. The most frequently prescribed drugs in the first 48 hours after admission included hydroxychloroquine (81.3%);

Table 1. Demographics, clinical characteristics and previous treatment and their association with 42-day mortality

| Variable | | 42-day mortality | | | Unadjusted OR (95%CI) |
|---------------------------------|-----------------|------------------|---------------|----------------|-----------------------|
| | | Total N (%) | Deceased | Live | |
| Sex | Males | 8,804 (57.2%) | 1,787 (63.7%) | 7,017 (55.7%) | 0.733 (0.673-0.798) |
| | Females | 6,473 (42.0%) | 1,018 (36.3%) | 5,455 (43.3%) | |
| | Not available | 124 (0.8%) | 1 (0.0%) | 123 (1.0%) | |
| Age | > 80 years | 3,397 (22.2%) | 1,425 (50.8%) | 1,972 (15.8%) | 0.037 (0.016-0.084) |
| | 18-29 years old | 230 (1.5%) | 6 (0.2%) | 224 (1.8%) | |
| | 30-64 years old | 6,313 (41.3%) | 310 (11.1%) | 6,003 (48.1%) | |
| | 65-79 years | 5,348 (35.0%) | 1,064 (37.9%) | 4,284 (34.3%) | |
| Body mass Index | Normal weight | 1,430 (9.3%) | 267 (9.5%) | 1,163 (9.2%) | 1.040 (0.882-1.226) |
| | Overweight | 2,641 (17.1%) | 509 (18.1%) | 2,132 (16.9%) | |
| | Obese | 2,408 (15.6%) | 428 (15.3%) | 1,980 (15.7%) | |
| | Lean | 185 (1.2%) | 35 (1.2%) | 150 (1.2%) | |
| | Not available | 8,737 (56.7%) | 1,567 (55.8%) | 7,170 (56.9%) | |
| Healthcare provider | No | 13,936 (89.2%) | 2,758 (96.3%) | 11,178 (87.6%) | 0.078 (0.045-0.135) |
| | Yes | 700 (4.5%) | 13 (0.5%) | 687 (5.4%) | |
| | Not available | 992 (6.3%) | 93 (3.2%) | 899 (7.0%) | |
| Referred from nursing home | No | 12,914 (83.9%) | 1,999 (71.2%) | 10,915 (86.7%) | 3.532 (3.173-3.932) |
| | Yes | 1,749 (11.4%) | 687 (24.5%) | 1,062 (8.4%) | |
| | Not available | 738 (4.8%) | 120 (4.3%) | 618 (4.9%) | |
| High respiratory rate ** | No | 9,341 (60.7%) | 1,284 (45.8%) | 8,057 (64.0%) | 3.039 (2.760-3.346) |
| | Yes | 3,016 (19.6%) | 984 (35.1%) | 2,032 (16.1%) | |
| | Not available | 3,044 (19.8%) | 538 (19.2%) | 2,506 (19.9%) | |
| Oxygen saturation (%) | > 96 | 3,047 (19.8%) | 238 (8.5%) | 2,809 (22.3%) | 1.382 (1.170-1.631) |
| | 93-96 | 4,084 (26.5%) | 428 (15.3%) | 3,656 (29.0%) | |
| | 88-93 | 3,504 (22.8%) | 800 (28.5%) | 2,704 (21.5%) | |
| | < 88 | 3,741 (24.3%) | 1,173 (41.8%) | 2,568 (20.4%) | |
| | Not available | 1,025 (6.7%) | 167 (6.0%) | 858 (6.8%) | |
| Fever | No | 8,595 (55.8%) | 1,582 (56.4%) | 7,013 (55.7%) | 1.022 (0.939-1.111) |
| | Yes | 6,172 (40.1%) | 1,156 (41.2%) | 5,016 (39.8%) | |
| | Not available | 634 (4.1%) | 68 (2.4%) | 566 (4.5%) | |
| Severity of pneumonia (Curb-65) | Under | 6,903 (44.8%) | 386 (13.8%) | 6,517 (51.7%) | 5.907 (5.195-6.716) |
| | Medium | 3,376 (21.9%) | 875 (31.2%) | 2,501 (19.9%) | |
| | High | 1,789 (11.6%) | 889 (31.7%) | 900 (7.1%) | |
| | Not available | 3,333 (21.6%) | 656 (23.4%) | 2,677 (21.3%) | |

Table 1 (cont.). Demographics, clinical characteristics and previous treatment and their association with 42-day mortality

| Variable | | Total | 42-day mortality | | Unadjusted OR (95%CI) |
|---------------------------------|---------------|----------------|------------------|----------------|-----------------------|
| | | N (%) | Deceased | Live | |
| Hypertension | No | 7,352 (47.7%) | 786 (28.0%) | 6,566 (52.1%) | 2.917 (2.666-3.191) |
| | Yes | 7,716 (50.1%) | 1,997 (71.2%) | 5,719 (45.4%) | |
| | Not available | 333 (2.2%) | 23 (0.8%) | 310 (2.5%) | |
| Diabetes mellitus | No | 11,676 (75.8%) | 1,865 (66.5%) | 9,811 (77.9%) | 1.978 (1.807-2.166) |
| | Yes | 3,359 (21.8%) | 918 (32.7%) | 2,441 (19.4%) | |
| | Not available | 366 (2.4%) | 23 (0.8%) | 343 (2.7%) | |
| COPD | No | 13,850 (89.9%) | 2,385 (85.0%) | 11,465 (91.0%) | 2.488 (2.172-2.849) |
| | Yes | 1,038 (6.7%) | 354 (12.6%) | 684 (5.4%) | |
| | Not available | 513 (3.3%) | 67 (2.4%) | 446 (3.5%) | |
| Asthma | No | 13,748 (89.3%) | 2,563 (91.3%) | 11,185 (88.8%) | 0.666 (0.555-0.799) |
| | Yes | 1,065 (6.9%) | 141 (5.0%) | 924 (7.3%) | |
| | Not available | 588 (3.8%) | 102 (3.6%) | 486 (3.9%) | |
| Heart failure | No | 13,785 (89.5%) | 2,264 (80.7%) | 11,521 (91.5%) | 3.808 (3.345-4.335) |
| | Yes | 1,063 (6.9%) | 455 (16.2%) | 608 (4.8%) | |
| | Not available | 553 (3.6%) | 87 (3.1%) | 466 (3.7%) | |
| Ischemic heart disease | No | 13,407 (87.1%) | 2,228 (79.4%) | 11,179 (88.8%) | 2.550 (2.261-2.876) |
| | Yes | 1,386 (9.0%) | 467 (16.6%) | 919 (7.3%) | |
| | Not available | 608 (3.9%) | 111 (4.0%) | 497 (3.9%) | |
| Renal insufficiency | No | 13,402 (87.0%) | 2,112 (75.3%) | 11,290 (89.6%) | 3.652 (3.262-4.088) |
| | Yes | 1,503 (9.8%) | 610 (21.7%) | 893 (7.1%) | |
| | Not available | 496 (3.2%) | 84 (3.0%) | 412 (3.3%) | |
| Cirrhosis | No | 14,699 (95.4%) | 2,674 (95.3%) | 12,025 (95.5%) | 1.751 (1.195-2.567) |
| | Yes | 132 (0.9%) | 37 (1.3%) | 95 (0.8%) | |
| | Not available | 570 (3.7%) | 95 (3.4%) | 475 (3.8%) | |
| Previous neurological disorders | No | 12,605 (81.8%) | 1,929 (68.7%) | 10,676 (84.8%) | 3.025 (2.740-3.340) |
| | Yes | 2,255 (14.6%) | 797 (28.4%) | 1,458 (11.6%) | |
| | Not available | 541 (3.5%) | 80 (2.9%) | 461 (3.7%) | |
| Neoplasms** | No | 13,703 (89.0%) | 2,383 (84.9%) | 11,320 (89.9%) | 2.050 (1.791-2.346) |
| | Yes | 1,118 (7.3%) | 337 (12.0%) | 781 (6.2%) | |
| | Not available | 580 (3.8%) | 86 (3.1%) | 494 (3.9%) | |
| HIV | No | 14,299 (92.8%) | 2,607 (92.9%) | 11,692 (92.8%) | 0.721 (0.356-1.459) |
| | Yes | 65 (0.4%) | 9 (0.3%) | 56 (0.4%) | |
| | Not available | 1,037 (6.7%) | 190 (6.8%) | 847 (6.7%) | |
| Pre-treatment ACEI/ARA-II | No | 9,170 (59.5%) | 1,360 (48.5%) | 7,810 (62.0%) | 1.818 (1.672-1.976) |
| | Yes | 5,739 (37.3%) | 1,380 (49.2%) | 4,359 (34.6%) | |
| | Not available | 492 (3.2%) | 66 (2.4%) | 426 (3.4%) | |
| NSAID pretreatment | No | 11,868 (77.1%) | 2,133 (76.0%) | 9,735 (77.3%) | 1.236 (1.105-1.383) |
| | Yes | 2,201 (14.3%) | 469 (16.7%) | 1,732 (13.8%) | |
| | Not available | 1,332 (8.6%) | 204 (7.3%) | 1,128 (9.0%) | |
| Anti-H1 pretreatment | No | 13,785 (89.5%) | 2,551 (90.9%) | 11,234 (89.2%) | 0.862 (0.713-1.041) |
| | Yes | 825 (5.4%) | 135 (4.8%) | 690 (5.5%) | |
| | Not available | 791 (5.1%) | 120 (4.3%) | 671 (5.3%) | |
| Montelukast pretreatment | No | 14,527 (94.3%) | 2,684 (95.7%) | 11,843 (94.0%) | 0.721 (0.498-1.044) |
| | Yes | 235 (1.5%) | 33 (1.2%) | 202 (1.6%) | |
| | Not available | 639 (4.1%) | 89 (3.2%) | 550 (4.4%) | |

*Respiratory rate >24 rpm. **Active hematologic/oncologic neoplasm (active treatment, diagnosis or recurrence/metastasis < 5 years, excluding diagnosis of squamous cell and basal cell carcinoma).

Anti-H1: antihistamines; CI95%: 95% confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; HIV: human immunodeficiency virus; NSAID: nonsteroidal anti-inflammatory drug; OR: odds ratio.

Table 2. Results of baseline analytical parameters and their association with 42-day mortality

| Variable (units) | Total, N (%) | 42-day mortality | | Unadjusted OR (95%CI) | |
|---|---------------|------------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| | | Dies N (%) | Alive N (%) | | |
| C reactive protein (mg/L) | < 20 | 3,685 (23.9%) | 427 (15.2%) | 3,258 (25.9%) | 1.319 (1.150-1.514) |
| | 20-60 | 3,494 (22.7%) | 515 (18.4%) | 2,979 (23.7%) | |
| | 60-120 | 3,299 (21.4%) | 594 (21.2%) | 2,705 (21.5%) | |
| | > 120 | 3,982 (25.9%) | 1,122 (40.0%) | 2,860 (22.7%) | |
| | Not available | 941 (6.1%) | 148 (5.3%) | 793 (6.3%) | |
| AST (U/L) [§] | < 50 | 7,604 (49.4%) | 1,184 (42.2%) | 6,420 (51.0%) | 1.481 (1.314-1.669) |
| | 50-100 | 2,186 (14.2%) | 469 (16.7%) | 1,717 (13.6%) | |
| | ≥ 100 | 653 (4.2%) | 168 (6.0%) | 485 (3.9%) | |
| | Not available | 4,958 (32.2%) | 985 (35.1%) | 3,973 (31.5%) | |
| ALT (U/L) | < 40 | 9,577 (62.2%) | 1,878 (66.9%) | 7,699 (61.1%) | 0.703 (0.626-0.789) |
| | 40-80 | 2,828 (18.4%) | 414 (14.8%) | 2,414 (19.2%) | |
| | ≥ 80 | 1,137 (7.4%) | 162 (5.8%) | 975 (7.7%) | |
| | Not available | 1,859 (12.1%) | 352 (12.5%) | 1,507 (12.0%) | |
| LDH (U/L) | < 280 | 4,626 (30.0%) | 514 (18.3%) | 4,112 (32.6%) | 1.367 (1.194-1.566) |
| | 280-360 | 3,090 (20.1%) | 451 (16.1%) | 2,639 (21.0%) | |
| | ≥ 360 | 4,786 (31.1%) | 1,212 (43.2%) | 3,574 (28.4%) | |
| | Not available | 2,899 (18.8%) | 629 (22.4%) | 2,270 (18.0%) | |
| Creatinine (mg/dL) | 0.5-0.9 | 7,155 (46.5%) | 759 (27.0%) | 6,396 (50.8%) | 1.404 (1.037-1.902) |
| | < 0.5 | 364 (2.4%) | 52 (1.9%) | 312 (2.5%) | |
| | > 0.9 | 7,287 (47.3%) | 1,952 (69.6%) | 5,335 (42.4%) | |
| | Not available | 595 (3.9%) | 43 (1.5%) | 552 (4.4%) | |
| Hemoglobin (g/dL) | 11.6-17 | 12,222 (79.4%) | 1,974 (70.3%) | 10,248 (81.4%) | 2.660 (2.388-2.964) |
| | < 11.6 | 1,833 (11.9%) | 621 (22.1%) | 1,212 (9.6%) | |
| | ≥ 17 | 312 (2.0%) | 68 (2.4%) | 244 (1.9%) | |
| | Not available | 1,034 (6.7%) | 143 (5.1%) | 891 (7.1%) | |
| Procalcitonin (ng/mL) | < 0.5 | 8,758 (56.9%) | 1,251 (44.6%) | 7,507 (59.6%) | 4.443 (3.893-5.070) |
| | > 0.5 | 1,133 (7.4%) | 482 (17.2%) | 651 (5.2%) | |
| | Not available | 5,510 (35.8%) | 1,073 (38.2%) | 4,437 (35.2%) | |
| CPK (U/L) | < 32 | 664 (4.3%) | 113 (4.0%) | 551 (4.4%) | 0.948 (0.765-1.173) |
| | 32-294 | 6,096 (39.6%) | 992 (35.4%) | 5,104 (40.5%) | |
| | ≥ 294 | 898 (5.8%) | 281 (10.0%) | 617 (4.9%) | |
| | Not available | 7,743 (50.3%) | 1,420 (50.6%) | 6,323 (50.2%) | |
| D-dimer (ng/mL) | < 500 | 4,554 (29.6%) | 412 (14.7%) | 4,142 (32.9%) | 2.384 (2.120-2.680) |
| | 500-3,000 | 7,049 (45.8%) | 1,351 (48.1%) | 5,698 (45.2%) | |
| | > 3,000 | 1,111 (7.2%) | 383 (13.6%) | 728 (5.8%) | |
| | Not available | 2,687 (17.4%) | 660 (23.5%) | 2,027 (16.1%) | |
| Ferritin (ng/mL) | < 350 | 2,239 (14.5%) | 248 (8.8%) | 1,991 (15.8%) | 1.468 (1.262-1.708) |
| | ≥ 350 | 5,291 (34.4%) | 818 (29.2%) | 4,473 (35.5%) | |
| | Not available | 7,871 (51.1%) | 1,740 (62.0%) | 6,131 (48.7%) | |
| Leukocytes (x 10 ³ /mm ³) | 4-11 | 11,279 (73.2%) | 1,925 (68.6%) | 9,354 (74.3%) | 0.883 (0.775-1.007) |
| | < 4 | 1,989 (12.9%) | 306 (10.9%) | 1,683 (13.4%) | |
| | > 11 | 1,681 (10.9%) | 557 (19.9%) | 1,124 (8.9%) | |
| | Not available | 452 (2.9%) | 18 (0.6%) | 434 (3.4%) | |
| Neutrophils (x 10 ³ /mm ³) | 1.7-7.5 | 11,446 (74.3%) | 1,779 (63.4%) | 9,667 (76.8%) | 1.170 (0.920-1.490) |
| | < 1.7 | 474 (3.1%) | 84 (3.0%) | 390 (3.1%) | |
| | ≥ 7.5 | 2,974 (19.3%) | 907 (32.3%) | 2,067 (16.4%) | |
| | Not available | 507 (3.3%) | 36 (1.3%) | 471 (3.7%) | |
| Lymphocytes (x 10 ³ /mm ³) | 1-4 | 6,395 (41.5%) | 811 (28.9%) | 5,584 (44.3%) | 1.930 (1.511-2.467) |
| | > 4 | 411 (2.7%) | 90 (3.2%) | 321 (2.5%) | |
| | < 1 | 8,095 (52.6%) | 1,868 (66.6%) | 6,227 (49.4%) | |
| | Not available | 500 (3.2%) | 37 (1.3%) | 463 (3.7%) | |
| Platelets (x 10 ³ /mm ³) | 130-450 | 12,248 (79.5%) | 2,094 (74.6%) | 10,154 (80.6%) | 0.828 (0.595-1.152) |
| | > 450 | 288 (1.9%) | 42 (1.5%) | 246 (2.0%) | |
| | < 130 | 2,376 (15.4%) | 643 (22.9%) | 1,733 (13.8%) | |
| | Not available | 489 (3.2%) | 27 (1.0%) | 462 (3.7%) | |

ALT: transaminase alanine aminotransferase; AST: transaminase aspartate aminotransferase; CI95%: 95% confidence interval; CPK: creatine kinase; LDH: lactate dehydrogenase; OR: odds ratio.

Table 3. Treatments initiated within 48h from hospital admission

| Variable | | Total, N (%) | 42-day mortality | | Unadjusted OR (95%CI) |
|---------------------------------|-----|----------------|------------------|----------------|-----------------------|
| | | | Deceased | Live | |
| Oxygen therapy* | No | 5,317 (34.5%) | 490 (17.5%) | 4,827 (38.3%) | 2.937 (2.647-3.259) |
| | Yes | 10,084 (65.5%) | 2,316 (82.5%) | 7,768 (61.7%) | |
| Non-invasive ventilation | No | 14,630 (95.0%) | 2,451 (87.3%) | 12,179 (96.7%) | 4.240 (3.657-4.917) |
| | Yes | 771 (5.0%) | 355 (12.7%) | 416 (3.3%) | |
| Mechanical ventilation | No | 14,657 (95.2%) | 2,484 (88.5%) | 12,173 (96.6%) | 3.739 (3.214-4.350) |
| | Yes | 744 (4.8%) | 322 (11.5%) | 422 (3.4%) | |
| Lopinavir/Ritonavir | No | 7,027 (45%) | 1,353 (47.2%) | 5,674 (44.5%) | 0.894 (0.824-0.969) |
| | Yes | 8,601 (55%) | 1,511 (52.8%) | 7,090 (55.5%) | |
| Remdesivir | No | 15,596 (99.8%) | 2,863 (100.0%) | 12,733 (99.8%) | 0.143 (0.020-1.051) |
| | Yes | 32 (0.2%) | 1 (0.0%) | 31 (0.2%) | |
| Interferon beta | No | 14,415 (92.2%) | 2,484 (86.7%) | 11,931 (93.5%) | 2.191 (1.926-2.492) |
| | Yes | 1,213 (7.8%) | 380 (13.3%) | 833 (6.5%) | |
| Hydroxychloroquine | No | 2,925 (18.7%) | 697 (24.3%) | 2,228 (17.5%) | 0.657 (0.597-0.724) |
| | Yes | 12,703 (81.3%) | 2,167 (75.7%) | 10,536 (82.5%) | |
| Chloroquine | No | 15,101 (96.6%) | 2,758 (96.3%) | 12,343 (96.7%) | 1.127 (0.907-1.400) |
| | Yes | 527 (3.4%) | 106 (3.7%) | 421 (3.3%) | |
| Other antivirals [†] | No | 15,462 (98.9%) | 2,825 (98.6%) | 12,637 (99.0%) | 1.374 (0.957-1.971) |
| | Yes | 166 (1.1%) | 39 (1.4%) | 127 (1.0%) | |
| Tocilizumab | No | 14,917 (95.5%) | 2,695 (94.1%) | 12,222 (95.8%) | 1.414 (1.184-1.689) |
| | Yes | 711 (4.5%) | 169 (5.9%) | 542 (4.2%) | |
| Immunosuppressants [‡] | No | 15,559 (99.6%) | 2,851 (99.5%) | 12,708 (99.6%) | 1.035 (0.565-1.894) |
| | Yes | 69 (0.4%) | 13 (0.5%) | 56 (0.4%) | |
| Anakinra | No | 15,598 (99.8%) | 2,854 (99.7%) | 12,744 (99.8%) | 2.233 (1.044-4.775) |
| | Yes | 30 (0.2%) | 10 (0.3%) | 20 (0.2%) | |
| Azithromycin | No | 6,932 (44.4%) | 1,374 (48.0%) | 5,558 (43.5%) | 0.836 (0.771-0.907) |
| | Yes | 8,696 (55.6%) | 1,490 (52.0%) | 7,206 (56.5%) | |
| Antimicrobial | No | 4,892 (31.3%) | 607 (21.2%) | 4,285 (33.6%) | 1.879 (1.706-2.070) |
| | Yes | 10,736 (68.7%) | 2,257 (78.8%) | 8,479 (66.4%) | |
| LMWH prophyl | No | 3,986 (25.5%) | 824 (28.8%) | 3,162 (24.8%) | 0.815 (0.745-0.892) |
| | Yes | 11,642 (74.5%) | 2,040 (71.2%) | 9,602 (75.2%) | |
| LMWH tx | No | 13,062 (83.6%) | 2,152 (75.1%) | 10,910 (85.5%) | 1.947 (1.765-2.147) |
| | Yes | 2,566 (16.4%) | 712 (24.9%) | 1,854 (14.5%) | |
| Corticosteroids | No | 13,012 (83.3%) | 2,041 (71.3%) | 10,971 (86.0%) | 2.497 (2.243-2.713) |
| | Yes | 2,616 (16.7%) | 823 (28.7%) | 1,793 (14.0%) | |
| Corticosteroid bolus | No | 14,503 (92.8%) | 2,517 (87.9%) | 11,986 (93.9%) | 2.124 (1.858-2.428) |
| | Yes | 1,125 (7.2%) | 347 (12.1%) | 778 (6.1%) | |

*High- and low-flow oxygen therapy; [†]Other antivirals: darunavir/cobicistat; darunavir/ritonavir; darunavir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine and fosamprenavir; [‡]Immunosuppressants: cyclosporine and tacrolimus. CI95%: 95% confidence interval; LMWH prophyl: low molecular weight heparin at prophylactic doses; LMWH tx: low molecular weight heparin at therapeutic doses; OR: odds ratio.

low molecular weight heparins at prophylactic doses (74.5%); antimicrobials (68.7%), of which the most frequent was azithromycin (in 55.6% of all patients); lopinavir/ritonavir (55%); and corticosteroids (16.7%).

Tables 1-3 show the results of a bivariate analysis of the relationship between each of the variables and 42-day mortality. Table 4 shows the results of the multivariate analysis. With regard to the baseline demographic and clinical characteristics, coming from a nursing home (OR 1.938; 95%CI: 1.686-2.227); presenting with a higher respiratory rate (OR 1.511; 95%CI: 1.330-1.717); and having diabetes (OR 1.221; 95%CI: 1.089-1.368), heart failure (OR 1.477; 95%CI: 1.256-1.736) and moderate (OR 1.738; 95%CI: 1.492-2.025) or severe (OR 2.940; 95%CI: 2.746-3.491) pneumonia were associated with higher mortality.

In contrast, being female (OR 0.769; 95%CI: 0.684-0.863) and young (18-29 years: OR 0.097; 95%CI: 0.039-0.24; 30-64 years OR 0.162; 95%CI: 0.136-0.194; 65-79 years: OR 0.428; 95%CI: 0.379-0.483), having asthma (OR 0.770; 95%CI: 0.618-0.961) and being a healthcare provider (OR 0.433; 95%CI: 0.238-0.787) were associated with lower mortality. As shown in table 4, baseline alterations in various analytical values (leukocytes, lymphocytes, platelets, AST, LDH, procalcitonin, CPK, D-dimer, hemoglobin, C-reactive protein and creatinine) were associated with increased mortality, with values ranging from an OR of 1.200 (95%CI 1.040-1.384) for D-dimer levels between 500 and 3,000 ng/mL to an OR of 2.175 (95%CI 1.601-2.954) for AST levels > 100 U/L. A platelet count > 450 × 10³ platelets/mm³ was associated with a reduction in mortality

Table 4. Factors associated with 42-day mortality in patients admitted for COVID-19: multivariate analysis

| Factors | OR (95%CI) | Factors | OR (95%CI) | | | |
|---|---------------------|------------------------|---------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| Age | > 80 years | ALT (U/L) | < 40 | | | |
| | 18-29 years old | | 0.097 (0.039-0.240) | 40-80 | 0.726 (0.617-0.854) | |
| | 30-64 years old | | 0.162 (0.136-0.194) | ≥ 80 | 0.490 (0.373-0.643) | |
| | 65-79 years | | 0.428 (0.379-0.483) | Not available | 0.859 (0.713-1.036) | |
| Sex | Male | LDH (U/L) | < 280 | | | |
| | Female | | 0.769 (0.684-0.863) | 280-360 | 1.264 (1.072-1.490) | |
| Referred from nursing home | No | | ≥ 360 | 1.629 (1.403-1.892) | | |
| | Yes | | 1.938 (1.686-2.227) | Not available | 1.451 (1.221-1.725) | |
| | Not available | 1.65 (1.252-2.175) | Procalcitonin (ng/mL) | < 0.5 | | |
| Healthcare provider | No | > 0.5 | | 1.844 (1.557-2.183) | | |
| | Yes | 0.433 (0.238-0.787) | | Not available | 1.275 (1.136-1.431) | |
| | Not available | 0.712 (0.536-0.945) | CPK (U/L) | < 32 | | |
| Severity of pneumonia (Curb-65) | Under | 32-294 | | 1.135 (0.875-1.473) | | |
| | Medium | 1.738 (1.492-2.025) | | ≥ 294 | 1.581 (1.161-2.153) | |
| | High | 2.940 (2.476-3.491) | | Not available | 1.271 (0.982-1.645) | |
| | Not available | 1.98 (1.678-2.338) | D dimer (ng/mL) | < 500 | | |
| Oxygen saturation (%) | > 96 | 500-3,000 | | 1.200 (1.040-1.384) | | |
| | 93-96 | 1.021 (0.84-1.242) | | > 3,000 | 1.543 (1.263-1.885) | |
| | 88-93 | 1.559 (1.294-1.879) | | Not available | 2.167 (1.817-2.584) | |
| | < 88 | 1.751 (1.452-2.111) | Hemoglobin (g/dL) | 11.6-17 | | |
| | Not available | 1.187 (0.91-1.549) | | < 11.6 | 1.45 (1.261-1.668) | |
| Respiratory rate* | No | ≥ 17 | | 1.194 (0.846-1.685) | | |
| | Yes | 1.511 (1.330-1.717) | | Not available | 1.297 (1.001-1.680) | |
| | Not available | 1.08 (0.935-1.248) | C reactive protein (mg/L) | < 20 | | |
| Diabetes mellitus | No | 20-60 | | 1.140 (0.965-1.348) | | |
| | Yes | 1.221 (1.089-1.368) | | 60-120 | 1.166 (0.987-1.376) | |
| | Not available | 0.467 (0.253-0.864) | | > 120 | 1.235 (1.053-1.450) | |
| Asthma | No | Not available | | 1.335 (1.004-1.773) | | |
| | Yes | 0.770 (0.618-0.961) | Creatinine (mg/dL) | 0.5-0.9 | | |
| | Not available | 1.182 (0.842-1.659) | | < 0.5 | 0.676 (0.468-0.976) | |
| Heart failure | No | > 0.9 | | 0.951 (0.659-1.373) | | |
| | Yes | 1.477 (1.256-1.736) | Not available | 0.563 (0.305-1.039) | | |
| | Not available | 1.255 (0.869-1.813) | Non-invasive ventilation | No | | |
| Leukocytes (x 10 ³ /mm ³) | 4-11 | Mechanical ventilation | | Yes | 2.877 (2.378-3.480) | |
| | < 4 | | No | Oxygen therapy** | No | |
| | > 11 | 1.102 (0.929-1.308) | Yes | | 1.987 (1.739-2.271) | |
| | Not available | 0.126 (0.038-0.419) | LMWH prophyl | No | Hydroxychloroquine | No |
| Lymphocytes (x 10 ³ /mm ³) | 1-4 | Yes | | 0.836 (0.741-0.942) | | Yes |
| | > 4 | 1.241 (0.910-1.691) | Corticosteroids | No | Lopinavir/Ritonavir | No |
| | < 1 | 1.338 (1.194-1.499) | | Yes | | 1.425 (1.248-1.627) |
| | Not available | 2.211 (1.127-4.334) | Interferon beta | No | Tocilizumab | No |
| Platelets (x 10 ³ /mm ³) | 130-450 | Yes | | 1.507 (1.266-1.794) | | Yes |
| | > 450 | 0.593 (0.391-0.897) | Azithromycin | No | Corticosteroid bolus | No |
| | < 130 | 1.571 (1.372-1.798) | | Yes | | 0.870 (0.779-0.970) |
| Not available | 0.819 (0.337-1.987) | AST (U/L) | < 50 | AST (U/L) | < 50 | |
| AST (U/L) | 50-100 | | 1.349 (1.137-1.601) | | 50-100 | 1.349 (1.137-1.601) |
| | ≥ 100 | | 2.175 (1.601-2.954) | | ≥ 100 | 2.175 (1.601-2.954) |
| | Not available | 1.237 (1.086-1.409) | Not available | 1.237 (1.086-1.409) | | |

*Respiratory rate > 24 rpm; **High and low flow oxygen therapy.

ALT: transaminase alanine aminotransferase; AST: transaminase aspartate aminotransferase; CI95%: 95% confidence interval; CPK: creatine kinase; LMWH prophyl: low molecular weight heparin at prophylactic doses; LDH: lactate dehydrogenase; OR: odds ratio.

(OR 0.593; 95%CI 0.391-0.897), as was an ALT value between 40-80 U/L (OR 0.726, 95%CI 0.617-0.854) and > 80 U/L (OR 0.490, 95%CI 0.373-0.643) and creatinine values < 0.5 mg/dL (OR 0.676, 95%CI 0.468-0.976). Finally, as regards treatments initiated within 48 h from hospital admission, the different modes of respiratory support were associated with greater mortality (oxygen therapy: OR 1.987, 95%CI 1.739-2.271; noninvasive ventilation: OR 2.877, 95%CI 2.348-3.480; and mechanical ventilation: OR 3.471, 95%CI 2.825-4.266). Pharmacotherapy with interferon beta (OR 1.507; 95%CI: 1.266-1.794), corticosteroids (by continuous [OR 1.425; 95%CI: 1.248-1.627] and bolus [OR 1.421; 95%CI: 1.179-1.712] infusion), and lopinavir/ritonavir (OR 1.158; 95%CI: 1.033-1.300) were associated with higher mortality; conversely treatments associated with lower mortality included hydroxychloroquine (OR 0.707; 95% CI: 0.615-0.813), tocilizumab (OR 0.761; 95%CI: 0.603-0.960), low-molecular-weight heparin at prophylactic doses (OR 0.836; 95%CI: 0.741-0.942) and azithromycin (OR 0.870; 95%CI: 0.779-0.970).

Discussion

This article analyzes the association between 42-day mortality and a wide range of clinical and demographic variables and analytical parameters related to COVID-19 patients, collected at hospital admission. The study of the factors associated with mortality was intended to gain a better understanding of the disease and coming up with a better stratification of patients so as to allow for a more efficient management of the resources dedicated to treatment. The use of 42-day mortality as an outcome variable extends beyond in-hospital mortality and includes potential mortality after discharge. SEFH's Spanish COVID 19 Drug therapy Outcomes Registry includes a large number of hospitals from the entire Spanish territory as well as a high number of patients, 80% of whom were included in March 2020 (first COVID-19 wave). This offers a significant degree of homogeneity across the different cases included. For logistic simplification, the number of included patients per center was limited to 200, which may lead to an overrepresentation of small hospitals. In large hospitals, on the other hand, only the first patients admitted were included, which means that the level of experience with and evidence on the treatments in those cases is probably lower. To reduce this selection bias, all hospitals with more than 200 patients hospitalized for COVID-19 that participated in the registry were randomly sampled.

In addition to the ones mentioned above, the work presents several limitations that should be taken into consideration for the interpretation of results. Given the observational nature of the study and its design as a retrospective collection of data, the associations described between each variable and mortality may be subject to biases or confounding factors. This design is not suitable for testing the effect of treatments. Firstly, as patient inclusion started at the beginning of the pandemic, there was a lack of evidence about the treatments selected and most patients received multiple treatments during their hospitalization. On the other hand, as pharmacotherapy was one of the different baseline characteristics included in the analysis, a 48-hour period from admission was set to determine which patient had received a treatment. This complicated interpretation of the results of the multivariate pharmacotherapeutic analysis as patients who did not receive a given treatment within 48 h from admission could have received it later. Moreover, by the time they received it, their final health status may have changed, which introduced a difficult-to-eliminate source of bias.

The scarcity of available evidence at the beginning of the pandemic resulted in the main treatment for COVID-19 in our cohort being hydroxychloroquine, used in more than 80% of patients⁶. This explains discrepancies with currently available evidence, which has shown hydroxychloroquine to lead to no benefits regarding mortality and to increased adverse events^{7,8}. Dexamethasone is currently the standard treatment for patients requiring respiratory support^{9,10}, who accounted for 75.3% of the patients in this registry. Even so, only 16.7% received corticosteroid treatment in the first 48 hours. In the present analysis, patients who received corticosteroids after the first 48 hours were classified as patients not treated with corticosteroids. However, in light of the existing evidence, it is very plausible that these patients may have obtained a benefit from corticosteroid therapy which means that classifying them as not treated with corticosteroids in the

statistical analysis could constitute a contradiction with respect to the results of RECOVERY¹¹. In addition, it is also likely that patients who received corticosteroids were the ones with most severe forms of the disease, implying a selection bias¹². Subsequent evidence has shown the use of corticosteroids to be indicated in severe and critically ill patients but to provide no benefit in mild^{10,13} and moderate cases¹⁴. The other treatment that has shown some effect on mortality reduction is tocilizumab⁵. According to the SEFH registry data, it was administered to 4.5% of patients within the first 48 hours. The initial bivariate analysis showed an OR of 1.414 (95%CI 1.184-1.689) while, when adjusted for the remaining variables, the analysis pointed to a protective effect of tocilizumab on 42-day mortality, with an OR 0.768 (95%CI 0.609-0.969). This is consistent with the results of the only two studies where tocilizumab has been shown to reduce mortality, the REMAP-CAP study¹⁶ and the RECOVERY study¹¹, and could be indicative of the use of tocilizumab in patients with progressive COVID-19 (C-reactive protein ≥ 75 mg/L and O_2 Sat < 92%) or in critically ill patients within the first 48 hours of admission¹¹.

The adjusted multivariate model found diabetes and male sex to be associated with mortality. According to the literature, this association may be explained by the increased expression of angiotensin-converting enzyme peptidase 2 (ACE2), which is the gateway for the SARS-CoV-2 virus¹⁷. Specifically, patients with diabetes-derived hyperglycemia present with an increased expression of ACE2, which seems to favor penetration of the virus into immune cells; patients with asthma, in contrast, have a decreased expression of this enzyme¹⁸. As for sex differences, in addition to the anatomical, hormonal and lifestyle differences observed during the SARS epidemic of 2003¹⁹, it seems that differences also exist with respect to the immune response, whereby men would seem to be more vulnerable to infection with COVID-19¹⁹.

Regarding the association between mortality and the analytical parameters of our analysis, it is well known that lymphocytes play an essential role in controlling viral infection, specifically the inflammatory response and homeostasis. Lymphopenia due to lymphocyte destruction (particularly T lymphocytes) and depletion caused by virus invasion has consistently been shown to be a poor prognostic factor^{20,21}. The findings of our study coincide with those of the literature in that the clinical parameters associated with the increased severity and mortality of COVID-19 include elevated levels of LDH, C-reactive protein, procalcitonin, CPK, platelets and D-dimer^{22,23}.

An expected finding from the registry was an increase in mortality among patients who required externally supplied oxygen (oxygen therapy, noninvasive ventilation, or mechanical ventilation) to maintain adequate saturation, as well as among patients with higher CURB-65 scores. These findings are consistent with those reported by other authors^{24,25}.

The 42 day-mortality follow-up applied in this study, aimed at identifying potential increases in residual mortality after discharge, constitutes a more comprehensive follow-up than that found in other observational studies^{6,26,27} and clinical trials^{1,28}, which typically analyze mortality at 28 days. In our study, mortality after hospital discharge was 0.7%, which increased overall mortality from 17.5% to 18.2%. This higher mortality highlights the need to follow up the outcomes of the different studies on COVID-19 over longer periods of time.

The results of SEFH's Spanish COVID 19 Drug therapy Outcomes Registry, which contains a broad representation of the population admitted to hospital for COVID-19 during the first wave of the pandemic and which followed up patient mortality for longer than most studies in the literature, show the possible prognostic usefulness of the baseline analytical and clinical parameters used, which may contribute to improving the management of a disease.

Funding

No funding.

Acknowledgments

The authors would like to thank María del Carmen Valcárcel Cabrera from the Andalusian School of Public Health as well as all who contributed to putting together the RERFAR registry (Annex 1).

Conflict of interest

No conflict of interest.

Protocol

The protocol was published on the website of the European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance. It is available at: <http://www.encepp.eu/encepp/viewResource.htm?id=34344>

Presentation at congresses

The preliminary results of this article was presented in the XXXIX Annual Meeting of the Spanish Epidemiology Society (SEE) - XVI congress of the Portuguese Epidemiology Association - IX SESPAS congress. LEÓN, SEPT-EMBER 7-10, 2021.

Contribution to the scientific literature

The economic and social impact of the SARS-CoV-2 coronavirus pandemic was unprecedented, causing a severe death toll. This study reports on the data collected by the Spanish COVID-19 Drug therapy Outcomes Registry, which includes more than 15,000 hospitalized patients. The results are consistent with those of other studies showing the association of certain baseline analytical values and sociodemographic characteristics with mortality from COVID-19.

Annex 1. Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|--------------------------------------|---|
| Poniente Public Health Agency | JUAN ENRIQUE MARTÍNEZ DE LA PLATA, ALBA MARTOS ROSA |
| ALTHAIA Sant Joan de Deu Hospital | M. ANTONIA PLANAS FONT, ANTONIA BALET DUAT, PILAR ALONSO CASTELL, QUERALT MORENO GIL, CRISTINA PÉREZ RECHE, NURIA SALA VILAJOSANA |
| Badalona Servei Asistencial | NIEVES MUÑO PEREA, RAMÓN GARCÍA PARICIO, M. CARMEN PÉREZ NAVARRO, ANDREA CORDERI SIERRA, BEGOÑA PASCUAL ARCE |
| IMQ Zorrotzaurre Clinic | MERCEDES ECHEVERRÍA ROCA, CRISTINA GARAY SARRIA |
| Badajoz Hospital Complex | CARMEN REDONDO GALÁN, M. DOLORES RIVAS RODRÍGUEZ, MARÍA FERRIS VILLANUEVA, SUSANA MARTÍN CLAVO, LUIS MANUEL BRAVO GARCÍA-CUEVAS, JUAN FRANCISCO RANGEL MAYORAL |
| Cáceres Hospital Complex | PALOMA BARRIGA RODRÍGUEZ |
| Canary Islands Hospital Complex | CRISTINA ROMERO DELGADO, JONATHAN GONZÁLEZ GARCÍA |
| Navarra Hospital Complex | CRISTINA MAGRO VÁZQUEZ, RAMÓN SAN MIGUEL ELCANO, FERRÁN CAPDEVILA BASTONS, LEIRE ULACIA EPELDE, ESTHER LACALLE FABO, SONIA ASENJO SEGOVIA, ANA LAMAS PILLO, GUILLERMO PINILLA LEBRERO, JUAN JOSÉ BELOQUI LIZASO, AMAYA ARRONDO VELASCO, REGINA JUANBELTZ ZURBANO, ANDREA RODRÍGUEZ ESQUIROZ, DANIEL FRESAN RESTITUTO, MARÍA CALVO ALBELOA, PAULA ALDAVE COBOS, ISABEL ORTEGA BELIO, ÁLVARO AGULLO FENOLL, LORENA NOVAJARQUE SALA, DIANA TEJADA MARÍN |
| Orense Hospital Complex | ARON MISA GARCÍA, LUCÍA GRANDIO LEIVAS, MARÍA DOMÍNGUEZ GUERRA, AUREA MARÍA GÓMEZ MÁRQUEZ, BELÉN PADRÓN RODRÍGUEZ, LAURA CASADO VÁZQUEZ, MARÍA PERFECTA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, VIRGINIA LOIS ÁLVAREZ, FRANCISCO TOJA CAMBA, LUCÍA CID CONDE, M. DEL CARMEN LÓPEZ DOLDAN |
| Santiago Hospital Complex | ANA CASTRO BALADO, MARÍA TERESA RODRÍGUEZ JATO, IRIA VARELA REY, MANUEL BUSTO IGLESIAS, HELENA ESTEBAN CARTELLE, JAIME GONZÁLEZ LÓPEZ, JOSÉ SEIJAS AMIGO, BEGOÑA CARDESO PAREDES, LAURA GARCÍA QUINTANILLA |
| Toledo Hospital Complex | SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ, ANA DOMÍNGUEZ BARAHONA, ANA ROSA RUBIO SALVADOR, MANUEL ALBERTO TOLEDO AVIA |
| Pontevedra Hospital Complex | PATRICIA IGLESIAS NEIRO, M. ROSARIO OLIVERA FERNÁNDEZ, FRANCISCA FERNÁNDEZ RIBEIRO, ANA BALLESTER VIEITEZ, FERNANDO BUSTELO PAZ, LARA GONZÁLEZ FREIRE, CLAUDIA BARCA DIEZ, ROSA M. GIMÉNEZ CANDELA, SILVIA BOULLOSA LALE, CARLOS CRESPO DIZ |
| A Coruña University Hospital Complex | ISABEL LAURA CAMPANO PÉREZ, M. JOSÉ MAURIZ MONTERO, SARA GONZÁLEZ PIÑEIRO, TERESA M. CALLEJA CHUCLA, M. TERESA RABUÑAL ÁLVAREZ, M. SANDRA ALBIÑANA PÉREZ, PURIFICACIÓN CID SILVA, MARTA CALVIN LAMAS |
| Ainoia Health Consortium | JUAN JOSÉ SERRAIS BENAVENTE, ALEXANDRA RETAMERO DELGADO, VIRGINIA CHARQUES TRALLERO, DANIEL FERRÁNDEZ MARTÍ, MARCEL LA CAMPS FERRER |
| Fundació Hospital Esperit Sant | ANTONIO BOIX MONTAÑÉS, EVA FERNÁNDEZ CAÑABATE, MIRIAM MAROTO HERNANDO, MARCOS LÓPEZ NOVELLE, NURIA MISERACHS ARANDA |
| Alto Deba Hospital | SAIOA DOMINGO ECHABURU, AINHOA URRUTIA LOSADA, LOREA ARTECHE EGUIZÁBAL |
| Alto Guadalquivir Hospital | M. AURORA ZAMORA ARDOY, MARÍA DOLORES ALVARADO FERNÁNDEZ, LORENZO VILALOBOS TORRES |
| Álvaro Cunqueiro Hospital | NOEMÍ MARTÍNEZ LÓPEZ DE CASTRO, M. PILAR ASCUNCE SALDAÑA, INÉS CASTRO NÚÑEZ, CRISTINA VÁZQUEZ LÓPEZ, AIDA LÓPEZ LÓPEZ, CARMEN GALLASTEGUI OTERO, BELÉN LEBOREIRO ENRÍQUEZ, CECILIA ARROYO CONDE, SONIA GONZÁLEZ COSTAS, CRISTINA CASANOVA MARTÍNEZ, ELENA YAIZA ROMERO VENTOSA, KARINA LORENZO LORENZO, ANA REGUEIRA ARCAZ, EVA CAMPELO SÁNCHEZ, LUIS OTERO MILLÁN, DAVID ROBLES TORRES, NEREA GARCÍA BELOSO, MIRIAM ÁLVAREZ PAYERO, NATIVIDAD LAGO RIVERO, MARISOL SAMARTÍN UCHA, M. DEL MAR LÓPEZ-GIL OTERO |
| Arganda del Rey Hospital | SILVIA BUENDÍA BRAVO, ANA MARÍA IGLESIAS BOLAÑOS, CRISTINA CAPILLA MONTES, OLAIA SERNA ROMERO |
| Arnau de Vilanova Hospital | LUCÍA RUBIO ALONSO, ELISA PASCUAL JIMÉNEZ, MARTA BELLO CRESPO, MIGUEL ÁNGEL RAMOS GIL, MÓNICA MONTERO HERNÁNDEZ, MARTA GILBERT SOTOCA, IRENE MANGUES BAFALLUY, JUDIT RIUS PERERA, PILAR TABERNER BONASTRE, SONIA GEA NAVARRETE, SANTIAGO MONTESINOS ORTI, FCO. IGNACIO TORRES BONDIA, ALVAR SANTIUSTE ROMÁN, JUAN CARLOS PÉREZ PONS, ARTURO MORALES PORTILLO |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|---------------------------------|---|
| Arquitecto Marcide Hospital | EVA FRAGA BUENO, ISAURA RODRÍGUEZ PENIN, ALBA MARÍA FERNÁNDEZ VARELA, M. ISAURA PEDREIRA VÁZQUEZ, IRIA RODRÍGUEZ LEGAZPI, TANIA GONZÁLEZ FURELOS |
| Can Misses Hospital | FERNANDO BECERRIL MORENO |
| Carlos Haya Hospital | TERESA CHINCHILLA ALARCÓN, ANDRES PINTADO ÁLVAREZ, LUCÍA YUNQUERA ROMERO, JUAN JOSÉ ALCARAZ SÁNCHEZ, ROCÍO ASENSI DÍEZ, ANTONIO JESÚS IBÁÑEZ ASPIZUA, CRISTINA FERNÁNDEZ CUERVA |
| Asturias Central Hospital | ARÁNZAZU ARIAS MARTÍNEZ, CRISTINA CALZÓN BLANCO, ÁNGELA PIERAS LÓPEZ |
| Red Cross Central Hospital | ENC. PILAR TEJADA GONZÁLEZ, RAQUEL FUENTES IRIGOYEN, OLGA TORNERO TORRES, PABLO MONTEJANO HERVÁS |
| Hospital Clinic | NURIA SOCORO YUSTE, SÁNIA RUIZ BOY, MONTSERRAT RODRÍGUEZ REYES |
| San Carlos Clinical Hospital | GONZALO HERNANDO LLORENTE, CRISTINA GONZÁLEZ MARTÍN, AINHOA ARENAZA PEÑA, MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ CABEZAS, SUSANA HERNÁNDEZ TAPIAS, NURIA FERNÁNDEZ PIÑEIRO, JOSÉ MANUEL MARTÍNEZ SESMERO, MARTA SAENZ DE TEJADA LÓPEZ, CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ, M. PAZ PACHECO RAMOS, ROCÍO MANZANO LORENZO, MARÍA MOLINERO MUÑOZ, JOSÉ CARLOS TALLÓN MARTÍNEZ, ANA GARCÍA SACRISTÁN, M. DOLORES ZAMORA BARRIOS |
| Valencia Clinical Hospital | DIEGO V. CANO BLANQUER, MERCEDES JIMÉNEZ HEREDIA, ÁLVARO GÓMEZ PERALES, PILAR PONCE ORTEGA, CARMEN CARRIÓN CARRIÓN |
| Blanes Regional Hospital | JULIA GONZÁLEZ MARTÍNEZ, EVA M. MARTÍNEZ BERNABÉ, PAULA PENA VILLANUEVA |
| Inca County Hospital | MARÍA JAUME GAYA |
| Melilla Regional Hospital | SALVADOR ANTONIO SERNA JUAN, LAILA DANI BEN ABDEL-LAH |
| Costa del Sol Hospital | MANUELA MORENO SANTA MARÍA, MARTA EGUILUZ SOLANA, MARTA MIRANDA MAGAÑA, ELENA ÁLVARO SANZ, BEGOÑA TORTAJADA GOITIA |
| Barbanza Hospital | HECTOR JOSÉ MOZO PEÑALVER, ESTHER ESPINO PAISAN |
| Basurto Hospital | JULIA FERNÁNDEZ URÍA, MILAGROS ÁLVAREZ LAVIN, ANA VICTORIA AGUIRREZÁBAL ARREDONDO, MONTSERRAT ALONSO DÍEZ, ELENA RUIZ DE VELASCO ARTAZA, ÍKER ELGUEZABAL ELGUEZABAL, ELISABET OÑATE MUZAS, UNAI BLÁZQUEZ URTIZBEREA, ELISABETE ARDANZA ARAMBURU, CLARA VILA GALLEGO, AMAIA LLONA ARMADA, MAITE VARA URRUCHUA, ANA REVUELTA AMALLO, ERDOTZA GARATE GOITIA, SARA VALLINAS HIDALGO, NAIARA MIRIAM PARDO SANTOS |
| Bellvitge Hospital | ÁNGELA ALCALA SOTO, DOLORES COMAS SUGRAÑES, CLARA RIBERA PUIG, SARA OTERO TORRES, MONTSERRAT COLLS GONZÁLEZ, MIRIAM CASELLAS GIBERT, NURIA PADULLES ZAMORA, ARIADNA PADULLES ZAMORA, POL CLERIES ROVIRA, EUGENIA SANTACANA JUNCOSA, SARA COBO SACRISTÁN, MIRIAM MUÑOZ BOLAÑO, MÓNICA GONZÁLEZ LAGUNA, LORENA SANTULARIO VERDÉ, MAR RONDA SERRAT, ANA SUÁREZ-LLEDO GRANDE, MÓNICA ESTOPIÑA ANTOLI, ELISABET LEIVA BADOSA |
| Cabueñes Hospital | GRACIA MARÍA MODROÑO RIAÑO, IRIA MARÍA YAÑEZ GONZÁLEZ, CRISTINA MARTÍNEZ-MÉGICA BARBOSA |
| Ciudad Real Hospital | MARTA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ |
| Cruces Hospital | IDOIA BILBAO MESEGUER, MONIKE DE MIGUEL CASCON, AINARA CAMPINO VILLEGAS, BEATRIZ BAZA MARTÍNEZ, SAIOA SAUTUA LARREATEGI, MARTA LURI FERNÁNDEZ DE MANZANOS, MIKEL CASTAÑO LÓPEZ, LEOCADIO RAFAEL LÓPEZ GIMÉNEZ |
| Elche Hospital | ANA CRISTINA MURCIA LÓPEZ, CARMEN MATOSES CHIRIVELLA, LETICIA SORIANO IRIGARAY |
| Elda Hospital | FRANCISCO MENDOZA OTERO, MARINA REAL PANISELLO, CARMEN HERNÁNDEZ PRATS, MARÍA AMAT DÍAZ, EVA M LEGIDO PERDICES, NURIA BUJALDON QUEREJETA, M CARMEN RODRÍGUEZ SAMPER, MARÍA REMEDIOS CANDELA BOIX, AMPARO TALENS BOLOS |
| Fuenlabrada Hospital | EVA M. GARCÍA REBOLLEDO, ARANCHA POU ALONSO, CRISTINA BRAVO LÁZARO, CAROLINA MARIÑO MARTÍNEZ |
| Getafe Hospital | CRISTINA MARTÍN BLAS, IRENE CAVADA CARRANZA, ROCÍO VÁZQUEZ SÁNCHEZ, PAULA LÓPEZ MÉNDEZ, MARÍA EUGENIA MARTÍNEZ NUÑEZ, MARIAM HUAZI VEGA, ALBERTO ONTENIENTE GONZÁLEZ, TERESA MOLINA GARCÍA |
| Henares Hospital | MIRIAM HEREDIA BENITO, FEDERICO TUTAU GÓMEZ, MARTA GALLEGO ÚBEDA, GERMÁN BLANCO SÁNCHEZ, M. ÁNGELES CAMPOS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, BEATRIZ MONJE GARCÍA, MARÍA TOVAR POZO |
| Hondarribia Hospital | IDOIA MICHELENA HERNÁNDEZ, M. CARMEN ARIZ ARNEDO |
| Jaén Hospital | M. TRINIDAD VÍLchez MEDINA, M. JOSÉ BARBERO HERNÁNDEZ, JUAN JEREZ ROJAS, RAQUEL CLARAMUNT GARCÍA, YLENIA JIMÉNEZ LÓPEZ, CARMEN LUCÍA MUÑOZ CID, MARÍA ISABEL SIERRA TORRES, CAROLINA ALARCÓN PAYER, NATALIA GARCÍA GÓMEZ, M. PILAR LÓPEZ LÓPEZ, ENCARNACIÓN PÉREZ CANO, ANA MARÍA LÓPEZ LÓPEZ, JUAN FCO. MARÍN POZO |
| La Ribera Hospital | CELIA APARICIO RUBIO, ANA PELUFO PELLICER, GEMA SARRIO MONTES, EMILIO MONTEAGUDO SANTOLAYA, LAURA CEBRIÁN LARA, PAULA GARCÍA LLOPIS, GONZALO ANTONINO DE LA CÁMARA, ROSA MARÍA COLOM MORENO, MANUEL PRIETO CASTELLO, EVA HERNÁNDEZ LORENTE |
| La Vega Lorenzo Guirao Hospital | INMACULADA SÁNCHEZ MARTÍNEZ, FRANCISCO VALIENTE BORREGO, MARÍA MUROS ORTEGA |
| Mataró Hospital | LAIA PÉREZ CORDÓN, MARC BITLLOCH OBIOLS, JAVIER DELGADO RODRÍGUEZ, LLUIS CAMPINS BERNADAS |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|---------------------------------|--|
| Mendaro Hospital | NAROA GÓMEZ TUERO, AINHOA ASENSIO BERMEJO, LIBE MORAZA GARCÍA, OLGA VALBUENA PASCUAL, MARTA ESTEBAN SÁNCHEZ |
| Pozoblanco Hospital | ISABEL VIGUERA GUERRA |
| Sant Pau Hospital | GEMMA GARRIDO ALEJOS, REBECA PELEGRÍN CRUZ, DAVID MEDINA CATALÁN, PAU RIERA ARMENGOL, ADRIAN PLAZA DÍAZ, LUCÍA VALLEZ VALERO, IRENE CONEJO MARÍN, ANNA DE DIOS LÓPEZ, LAURA VILLAMARÍN VALLEJO, NURIA JORBA BERTRÁN, LAURA GRAS MARTÍN, NÚRIA MAS MALAGARRIGA, BEATRIZ LUCAS ALCAHUIZ, EDURNE FERNÁNDEZ DE GAMARRA MARTÍNEZ, JESÚS RUIZ RAMOS, LAIA LÓPEZ VINARDELL, JAN THOMAS DE POURCQ, NOE GARIN ESCRIBA |
| Terrassa Hospital | MIREIA FUSTER BARRERA, M. CARMEN SOLERA ARMENGOL, MANUELA GONZÁLEZ NAVARRO, MARIONA ROCA ANDREU, GEMMA MARTÍNEZ GONZALVO, MARTA HERNÁNDEZ GRISO |
| Tomelloso Hospital | FRANCISCO FERRER SOLER, ALEJANDRO RODRÍGUEZ DELGADO, PIEDAD LÓPEZ SÁNCHEZ |
| Torrecárdenas Hospital | BEATRIZ TAUSTE HERNÁNDEZ, SUSANA CIFUENTES CABELLO |
| Urduliz Hospital | ESTÍBALIZ PÉREZ DÍEZ, EGUZKIÑE IBARRA GARCÍA, OLATZ IBARRA BARRUETA |
| Villarrobledo Hospital | PABLO PÉREZ HUERTAS, NURIA MONTEAGUDO MARTÍNEZ, ANA ISABEL FERNÁNDEZ MARCHANTE, EVA GARCÍA MARTÍNEZ |
| Zumárraga Hospital | ISABEL FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, ELENA OLLOQUIEGUI BIURRARENA, ARANTZA ZURUTUZA LÓPEZ, JOSÉ LUIS SALSAMENDI PÉREZ |
| Tagus Hospital | SUSANA LORENZO GIMÉNEZ, LUIS ANTONIO PEDRAZA CEZÓN, ANA ANDRÉS ROSADO |
| Doctor Peset Hospital | CARLOS BRAVO CRESPO, JUAN PABLO ORDOVÁS BAINES, ORETO RUIZ MILLO, AZAHAR SANCHO ARTES, CARLOS CORTES SÁNCHEZ, SARA GIMÉNEZ GINER, JAVIER POLO DURÁN, PILAR CAMPILLOS ALONSO, MERCEDES ALMELA TEJEDO, ANA CRISTINA CERCOS LLETI, BEGOÑA PORTA OITRA, MARTA HERMENEGILDO CAUDEVILLA, ANA SENDRA GARCÍA, ANTONI LLOPIS ALEMANY, ÁNGEL MARCOS FENDIAN, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ GONZÁLEZ, MÓNICA CLIMENTE MARTI |
| Dos de Maig Hospital | M. TERESA BARRERA PUIGDOLLERS, OLGA CARRASCOSA PIQUER |
| El Bierzo Hospital | JULIO VALDUEZA BENEITEZ, MARÍA NOGUEROL CAL, SUSANA VÁZQUEZ TROCHE, MARÍA ENCINA GARCÍA MAYO, BIBIANA LÓPEZ VIRTANEN |
| El Pilar Hospital | DANIEL SERRANO BARRENA |
| FREMAP Hospital Majadahonda | AIXA FERNÁNDEZ ESTALELLA |
| Fundación Alcorcón Hospital | JOSÉ JAVIER MARTÍNEZ SIMÓN, SARA ÁLVAREZ ATIENZA, MONTSERRAT PÉREZ ENCINAS, MARÍA DOMÍNGUEZ BACHILLER, ÁLVARO PRIETO CALLEJERO, PAULA ROLDÁN NAVARRO, ISABEL PLO SECO, ANA M. GÓMEZ PEDRERO, PIEDAD TORO CHICO, ANA MARÍA MARTÍN DE ROSALES CABRERA, ESTEFANÍA ZHAN ZHOU, PATRICIA SANMARTÍN FENOLLERA, LUCÍA CARRASCO PIERNAVIEJA, SIRA SANZ MÁRQUEZ, IRENE SALVADOR LLANA, IVÁN OTERINO MOREIRA |
| Fundación Calahorra Hospital | AMELIA APARICIO FERNÁNDEZ |
| Fundación Jiménez Díaz Hospital | FRANCISCO JAVIER BECARES MARTÍNEZ, CARLOS DE GOROSTIZA FRÍAS, MACARENA BONILLA PORRAS |
| Fundación Puigvert Hospital | RAQUEL LÓPEZ MARTÍNEZ, NERIA SOLA FABRE, MARTA MULLERA MARTÍ |
| Hospital G. Álava, Txagorritxu | ANE LARRABEITI ECHEVARRÍA, VICTORIA GOITIA RUBIO |
| Galdakao-Usansolo Hospital | ANA M. DE JUAN ARROYO, M. JOSÉ MARTÍNEZ BENGOCHEA, MIRIAM BUSTOS MARTÍNEZ, ANA IGLESIAS LAMBARRI, FRANCISCO JAVIER GOIKOLEA URIARTE, JAVIER PERAL AGUIRREGOITIA, AMAIA SANTOS IBÁÑEZ, GARAZI MIRON ELORRIAGA, MILAGROS COBAS BELSO, LARA MENÉNDEZ LIENDO, OHIANA MORA ATORRASAGASTI, ANE GÓMEZ DE SEGURA SAROBE, ITZIAR IBARRONDO LARRAMENDI, MAIALEN PALACIOS FILARDO, ITZIAR PALACIOS ZABALZA |
| García Orcogoyen Hospital | SHEILA MARTÍNEZ ITURRIAGA, ADRIANA BERMEJO BRAVO |
| Albacete General Hospital | CRISTINA DEL POZO CARLAVILLA, ISABEL ACEBAL GÓMEZ, ISMAEL PÉREZ ALPUENTE, SERGIO PLATA PANIAGUA, MARÍA ROSA GARRIGUES SEBASTIÁ, ESTHER DOMINGO CHIVA, ANA VALLADOLID WALSH, MANUEL CLEMENTE ANDÚJAR, JOSÉ LUIS SÁNCHEZ SERRANO, MARÍA ROSA ORTIZ NAVARRO, SONIA RUIZ SÁNCHEZ, FRANCISCA SÁNCHEZ RUBIO, MARCA DÍAZ RANGEL, JUAN MANUEL COLLADO SANZ, BELÉN SERNA SERRANO, REBECA ALDAZ FRANCÉS, M. VICTORIA LERMA GAUDE, CRISTINA GARCÍA GÓMEZ, LUCÍA VICTORIO GARCÍA |
| Alicante General Hospital | AMPARO BURGOS SAN JOSÉ, IVÁN BELTRA PICO, SANDRA BERNABÉU CASTELLÁ, CLAUDIA COLOMER AGUILAR, GERÓNIMA RIERA SENDRA, MARCOS DÍAZ GONZÁLEZ, JAVIER LÓPEZ-NIETO SEMPERE, ÁNGELA PASCUAL CARRASCO, DANIEL MARTÍNEZ-CABALLERO MARTÍNEZ, ISABEL ESPADAS GARCÍA, SEIRA CLIMENT BALLESTER, ANA MARÍA RAMÍREZ LÓPEZ, PATRICIO MAS SERRANO |
| Almansa General Hospital | ROCÍO PARDO SÁNCHEZ, ANA RAMÍREZ CORCOLES, FRANCISCO TOMÁS PAGÁN NÚÑEZ, JOSÉ MARCO DEL RÍO |
| Castellón General Hospital | SERGIO GARCÍA MUÑOZ, JULIA BODEGA AZUARA, M. DOLORES BELLES MEDALL, RAÚL FERRANDO PIQUERES, ESTHER VICENTE ESCRIG, JOSÉ EDO PEÑARROCHA, AARON PUPLA BARTOLL, MARÍA FORTANET GARCÍA, SILVIA CONDE GINER, TERESA CEBOLLA BELTRÁN, FCO. JAVIER MAIQUES LLACER, VIRGINIA BOZO RIBELLES, MARÍA SANTOS SAN SEGUNDO |
| Catalunya General Hospital | PILAR MARCOS PASCUA |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|---|---|
| Granollers General Hospital | MARÍA ÁNGELES PÉREZ QUIROS, NURIA ALMENDROS ABAD, ALBA SOSA PONS, LAURA BORRÁS TRÍAS, MOHAMED SUFIAN AL-DIRRA TAHA, CARLOS SEGUI SOLANES, NURIA RUDI SOLA, ROSA RODRÍGUEZ MAURIZ |
| Segovia General Hospital | LAURA ENRÍQUEZ OLIVAR, ALMUDENA AMORÓS PAREDES, MARTA CARMEN VIDAL IGLESIAS, TERESA RICO GUTIÉRREZ, MARÍA MORENO GARCÍA, LAURA MARÍN VENTURA, YOANA PÉREZ ROBRES, FRANCISCO RUIZ MOLINA, RAQUEL COLOMA PERAL |
| Valencia General Hospital | ROBERTO MACÍA ECHEVARRÍAS, RAQUEL LAGÚA SÁNCHEZ, ADOLFO MAGRANER MARTÍNEZ, EZEQUIEL MARTÍ BONMATI, M. ISABEL GIL GÓMEZ, PILAR BLASCO SEGURA, JAVIER MILARA PAYA, MARTA ZARAGOZA GONZÁLEZ, ALEJANDRO BERNALTE SESÉ, ANA MOYA GIL, JOAN SANFELIU GARCÍA, M. PILAR ORTEGA GARCÍA, SARA CARRASCOSA GARCÍA, PABLO PÉREZ VILLALÓN, ROBERTO PÉREZ GARCÍA, RAQUEL DEL RÍO SAN CRISTÓBAL, IRENE TOLEDO GUASP |
| Santa Lucía General University Hospital | CRISTINA GONZÁLEZ PÉREZ-CRESPO, ELENA CONESA NICOLÁS, BÁRBARA FERNÁNDEZ LOBATO, AMELIA MARÍA CHICA MARCHAL, SARA NÚÑEZ BRACAMONTE, CELIA JUEZ SANTAMARÍA, CARMEN GARCÍA MATILLAS, MÓNICA MARTÍNEZ PENELLA |
| German Trias i Pujol Hospital | CARLES QUIÑONES RIBAS, ANNA MORALES TRIADO, MARLENE ÁLVAREZ MARTINS, LIDIA CARABIAS ANE, GLORIA CARDONA PEITX, ADRIÁN VILARIÑO SEIJAS, LAURA LAGUNA MARMOL |
| Gómez Ulla Hospital | JOSÉ RODRÍGUEZ ZARAUZ, ANTONIO DE JESÚS FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, PILAR PRATS OLIVÁN, VICENTE PALOMO MARTÍNEZ, ANA ACUÑA VEGA, LAURA PEDRAZA NIETO, PALOMA SÁNCHEZ LÓPEZ, PAULA GRANDA LOBATO, M. JESÚS MÉNDEZ FERNÁNDEZ |
| Gregorio Marañón Hospital | ESTHER CHAMORRO DE VEGA, SILVIA MANRIQUE RODRÍGUEZ, CARMEN GUADALUPE RODRÍGUEZ GONZÁLEZ |
| Infanta Cristina Hospital | M. DEL PILAR BAUTISTA SANZ, LUIS E. DEL HOYO GIL, RAQUEL MORENO DÍAZ, CAROLINA APEZTEGUIA FERNÁNDEZ, ELENA MATILLA GARCÍA |
| Infanta Elena Hospital | JULIA ESTAIRE GUTIÉRREZ, CRISTINA PALOMO PALOMO, MARÍA MERCEDES ROMERO ALONSO, DULCE GUERRA ESTÉVEZ |
| Infanta Leonor Hospital | ISMAEL ESCOBAR RODRÍGUEZ, ANA SUCH DÍAZ |
| Infanta Sofia Hospital | ELENA LÓPEZ ASPIROZ, YOLANDA LARRUBIA MARFIL, BELÉN GARCÍA DE SANTIAGO, CRISTINA GARCÍA YUBERO, ESTELA GARCÍA MARTÍN, LAURA PORTILLO HORCAJADA, ALICIA MARTÍNEZ HERNÁNDEZ, JESÚS LLORENTE GUTIÉRREZ, JUAN PABLO BARRO ORDOVÁS |
| Xanit International Hospital | INMACULADA MARTÍNEZ-BROCAL OGAYAR, INMACULADA REYES TORRES |
| Jerez de la Frontera Hospital | CARMEN MARÍA CUADROS MARTÍNEZ, TRIANA GONZÁLEZ-CARRASCOSA VEGA, CRISTINA PUIVECINO MORENO, ALBERTO VARAS PÉREZ, VICTORIA VÁZQUEZ VELA, MARÍA DEL VALLE SÁNCHEZ-MATAMOROS PIAZZA, JESÚS FRANCISCO SIERRA SÁNCHEZ |
| Josep Trueta Hospital | ANNA DORDA BENITO, ANA PÉREZ PLASENCIA, QUERALT LÓPEZ NOGUERA, CRISTINA DÍEZ VALLEJO, ANNA FAYET PÉREZ |
| Juan Ramón Jiménez Hospital | M. DE LAS AGUAS ROBUSTILLO CORTÉS, ELOÍSA MÁRQUEZ FERNÁNDEZ, SALVADOR GRUTZMANCHER SAIZ, M. TERESA GARRIDO MARTÍNEZ, OLALLA MONTERO PÉREZ, ANA PELÁEZ BEJARANO, ISABEL MARÍA CARRIÓN MADROÑAL, IGNACIO GARCÍA GIMÉNEZ |
| La Fe Hospital | SILVIA VALERO GARCÍA, PALOMA ESCOBAR CAVA, M. JESÚS CUÉLLAR MONREAL, TOMÁS PALANQUES PASTOR, M. NIEVES VILA CLERIGUES, EVA ROMA SÁNCHEZ, M. JOSÉ RUIZ CALDES, CARMEN BORRELL GARCÍA, EDUARDO LÓPEZ BRIZ, JOSÉ LUIS POVEDA ANDRÉS, MARÍA JOSÉ COMPANYY ALBIR, EMILIO MONTE BOQUET, M. AMPARO VÁZQUEZ POLO, CONCEPCIÓN BORRÁS ALMENAR, MARTA CORREA BALLESTER, LAURA LORENTE FERNÁNDEZ, MARÍA CENTELLES ORIA, INMACULADA BELTRÁN GARCÍA, OCTAVIO BALLESTA LÓPEZ, RUBÉN IGLESIAS GÓMEZ, JUAN EDUARDO MEGÍAS VERICAT, EDUARDO GUERRERO HURTADO, MARÍA MARTÍN CEREZUELA, ANTONIO SOLANA ALTABELLA, ELISA ZAMORA FERRER, MIREYA FERNÁNDEZ SÁNCHEZ, ANA ALEJANDRA GARCÍA ROBLES, M. JOSÉ FERNÁNDEZ MEGIA, M. VICENTA TARAZONA CASANY, M. REMEDIOS MARQUÉS MIÑANA, ALEJANDRA FERRADA GASCÓ, HUGO RIBES ARTERO, ASUNCIÓN ALBERT MARI, MARÍA TORDERA BAVIERA, ISABEL FONT NOGUERA |
| La Inmaculada Hospital | M. DEL CARMEN SÁNCHEZ MULERO, EVA ROMÁN MÁRQUEZ |
| La Luz Hospital | M. JOSÉ VICARIO ZUBIZARRETA |
| La Mancha Centro Hospital | CLARA NOTARIO DONGIL, ALEJANDRO MARCOS DE LA TORRE, MARÍA TERESA GÓMEZ LLUCH |
| La Paz Hospital | MARTA MORENO PALOMINO, FRANCISCO MORENO RAMOS, JAVIER ÁLVAREZ CRIADO, NURIA BLÁZQUEZ RAMOS, CRISTINA JIMÉNEZ NUÑEZ, ANA BELÉN ARANCÓN PARDO |
| La Princesa Hospital | SILVIA RUIZ GARCÍA, MARÍA PÉREZ ABANADES, M. DESAMPARADOS IBÁÑEZ ZURRIAGA |
| Lozano Blesa Hospital | RAQUEL GRACIA PIQUER, MERCEDES ARENERE MENDOZA, JOSÉ MANUEL VINUESA HERNANDO, MARÍA GALINDO ALLUEVA |
| Lucus Agustí Hospital | ANA MARÍA LÓPEZ-VIZCAÍNO CASTRO, PALOMA CASTELLANO COPA, JAIME GULIN DÁVILA, ALFONSO MARTÍNEZ PORTELA |
| Marqués de Valdecilla Hospital | TERESA GIMÉNEZ PODERÓS, DAVID GÓMEZ GÓMEZ |
| Mateu Orfila Hospital | GABRIEL MERCADAL ORFILA, CARLA LIÑANA GRANELL |
| Miguel Servet Hospital | ÁNGEL ESCOLANO PUEYO, ANDREA CASAJÚS NAVASAL, MIRIAM MERCHANT ANDREU, RAFAEL HUARTE LACUNZA, JOSÉ MANUEL REAL CAMPAÑA, OIHANA PASCUAL MARTÍNEZ, NATALIA DE LA LLAMA CELIS, ITZIAR LARRO DE LECIÑENA |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|--------------------------------------|--|
| Monte Naranco Hospital | MARÍA ANTONIA CANDAS VILLAR, CARMEN CARRILES FERNÁNDEZ, MARÍA ASUNCION GONZÁLEZ GONZÁLEZ |
| Morales Meseguer Hospital | SHEILA CLAVIJOS BAUTISTA, M. DOLORES NAJERA PÉREZ, TAIDA RODRÍGUEZ MARTÍNEZ |
| Tarrasa Hospital | JORGE NICOLÁS PICO, LAURA MARÍA MARTÍNEZ LÓPEZ |
| National Spinal Cord Injury Hospital | ALBA SALGUERO OLID |
| Niño Jesús Hospital | ISABEL GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, MARGARITA CUERVAS-MONS VENDRELL, M. DEL PILAR GARCÍA RODRÍGUEZ, PILAR RANZ ORTEGA, DOLORES PILAR ITURGOYEN FUENTES, SILVIA MARTÍN PRADO, M. TERESA POZAS DEL RÍO |
| Nuestra Señora del Prado Hospital | M. CARMEN IRANZU APERTE, FRANCISCO JAVIER JULIÁ LUNA, BEATRIZ GONZÁLEZ JOGA, CARLOTA ROMERO MARTÍN, PEDRO GÓMEZ ESPINOSA, BEATRIZ CASAMAYOR LÁZARO, CLARA PIQUERAS ROMERO, ANTONIA BERROCAL JAVATO, BEATRIZ DE LA CALLE RIAGUAS, LOURDES GÓMEZ RODRÍGUEZ, BEATRIZ GARCÍA ESTEBAN |
| Plató Hospital | MIREIA MENSA VENDRELL, MELISA BARRANTES GONZÁLEZ |
| Principe de Asturias Hospital | GEMA BALDOMINOS UTRILLA, CRISTINA SAN ANDRÉS CORRAL, MIGUEL SERRANO GARCÍA, BÁRBARA ÚBEDA RUIZ, ALBERTO LEBRERO GARCÍA, ISABEL MARÍA SÁNCHEZ NAVARRO, MARÍA FERNÁNDEZ-PACHECO GARCÍA-VALDECASAS, NEREA FERNÁNDEZ ARBERAS, KEVIN CUERVO ESCRIBANO, BEATRIZ BERMEJO LORERO, INÉS FERNÁNDEZ CEBRECO, CRISTINA ESCRIGAS FERNÁNDEZ, DIANA PÉREZ PÉREZ, ANA GINES PALOMARES, ROSARIO SANTOLAYA PERRIN |
| Toledo Provincial Hospital | PABLO AGUADO BARROSO, RAÚL LÓPEZ ÁLVAREZ |
| Verín Public Hospital | MARÍA PEREIRA VÁZQUEZ, M. ÁNGELES FARALDO VALLES |
| Puerta de Hierro Hospital | AMELIA SÁNCHEZ GUERRERO, INÉS GUMIEL BAENA, JUAN IGNACIO ALCARAZ LÓPEZ, CARLA LOZANO LLANO, LAURA DELGADO TÉLLEZ DE CEPEDA, BELÉN MENCHEN VISO, ELVIRA SANTIAGO PRIETO, ADRIÁN REPILADO ÁLVAREZ, MARÍA DOLORES GARCÍA CEREZUELA, RAQUEL SANABRIAS FERNÁNDEZ DE SEVILLA, MARTA MANSO MANRIQUE, ELENA GARCÍA SANZ, RAQUEL DE SANTIAGO ÁLVAREZ, VIRGINIA SAAVEDRA QUIRÓS, SILVIA MARÍA SANZ RODRÍGUEZ, CARLOS HERNÁNDEZ TERCIADO, MARINA CALVO SALVADOR |
| Puerta del Mar Hospital | MARÍA JOSÉ FERNÁNDEZ ANGUITA, INMACULADA MOYANO PRIETO, MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ MATEOS, ROSA M. RAMOS GUERRERO, CRISTINA GARCÍA FERNÁNDEZ, CLAUDIA RODRÍGUEZ MORETA, ANA GANFORNIÑA ANDRADES, M. DEL CARMEN JIMÉNEZ DE JUAN, VICTORIA MANZANO MARTÍN, MARÍA JOSÉ MARTÍNEZ BAUTISTA, CARLOS SANTOS RODRÍGUEZ, ROSA SEISDEDOS ELCUAZ, ROCÍO BULO CONCELLON, MARÍNA CORRALES PAZ, INMACULADA LOMARES MANZANO, M. JOSÉ HUERTAS FERNÁNDEZ |
| Puerta del Sur Hospital | ROCÍO GÁZQUEZ PÉREZ |
| Puerto Real Hospital | CARMEN MARTÍNEZ DÍAZ, JUAN MANUEL BORRERO RUBIO, FCO. JAVIER SALMERÓN NAVAS, ESTER BARREIRO FERNÁNDEZ, JORGE DÍAZ NAVARRO, ESMERALDA RÍOS SÁNCHEZ, CRISTINA MORENO RAMOS, EMILIO JESÚS ALEGRE DEL REY, SILVIA FÉNIX CABALLERO, MARCELO DOMÍNGUEZ CANTERO, MARÍA DEL PILAR BRICEÑO CASADO |
| Punta Europa Hospital | JOSÉ RAMÓN ÁVILA ÁLVAREZ, JAVIER ROMERO PUERTO |
| Quirón Hospital Madrid | MARGARITA REMÍREZ DE ESPARZA OTERO, CARMEN ROJO ÁLVAREZ-BUYLLA |
| Quirón Hospital Marbella | OLIVIA URQUÍZAR RODRÍGUEZ |
| Ramón y Cajal Hospital | JORGE FERNÁNDEZ FRADEJAS, LORENA GARCÍA BASAS, HILARIO MARTÍNEZ BARROS, MIRIAM MARTÍN RUFO, BEATRIZ ESTEBAN CARTELE, ROSARIO PINTOR RECUENCO, NOELIA VICENTE OLIVEROS, MARINA RODRÍGUEZ MARÍN, JAVIER SAEZ DE LA FUENTE |
| Reina Sofia Hospital, Córdoba | MANUEL JESÚS CÁRDENAS ARANZANA, JORGE HERNÁNDEZ PARADA, MANUEL CARRASCO GOMARIZ |
| Reina Sofia Hospital, Murcia | ELENA PILAR URBIETA SANZ, IGNACIO SALAR VALVERDE, MAYTE GIL CANDEL, IRIS MUÑOZ GARCÍA, ALBA MARTÍNEZ SOTO |
| San Cecilio Hospital | ADELA MADRID PAREDES, CELIA GÓMEZ PEÑA, RUTH UBAGO PÉREZ, RAQUEL ÁLVAREZ SÁNCHEZ, ROCÍO MORÓN ROMERO, MARÍA NUÑEZ NUÑEZ, PATRICIA M. RODRÍGUEZ GÓMEZ |
| San José Hospital | JULIA HERNÁNDEZ MARTÍN |
| San Juan de Dios Hospital, Zaragoza | NATALIA LIZAMA GÓMEZ, ALEJANDRO SASTRE HERES |
| San Juan de la Cruz Hospital | TERESA RUIZ-RICO RUIZ-MORÓN, M. ESTHER DURÁN SÁNCHEZ, BELÉN OYA ÁLVAREZ DE MORALES, ROSA MARÍA LUNA REINA |
| San Pedro Hospital | RAQUEL MARÍN GORRICO, CARLOS SAINZ DE ROZAS APARICIO, JACOBO SOILAN SACO, JARA GALLARDO ANCIANO, JESICA NÚÑEZ RODRÍGUEZ, GUILLERMO RAMÍREZ VILARIÑO, YARED GONZÁLEZ PÉREZ |
| Sant Jaume Calella Hospital | SUSANNA TERRE OHME, DOLORS RUIZ POZA, NURIA SABATÉ FRÍAS |
| Sant Joan Hospital | M. ÁNGELES BERNABÉU MARTÍNEZ, M. TERESA AZNAR SALIENTE, M. DOLORES CAMACHO ROMERA, LAURA BARRAJÓN PÉREZ, MARCOS PLANELLES CASTRO, ROSA M. PROVENCIO ARRANZ, MARTANO ZAYAS SORIANO, ANA HERNÁNDEZ GUIO, JUAN CAMPILLO LÓPEZ, MANUEL BONETE SÁNCHEZ |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|---|--|
| Sant Joan de Deu Hospital, Martorell | BEATRIZ ZURITA ALONSO, YLENIA CAMPOS BAETA, MARTA MARTÍ NAVARRO, PABLO ANTONIO MORATN GARCÍA, ISABEL CARO ARAGONÉS |
| Son Llàtzer Hospital | GONZALO GONZÁLEZ MORCILLO, BEATRIZ CALDERÓN HERNANZ, MARÍA MAGDALENA PARERA PASCUAL, AINA OLIVER NOGUERA, FRANCESC COMPANY BEZARES, LUIS PÉREZ DE AMEZAGA TOMÁS, ALEJANDRA MANDILEGO GARCÍA, FRANCISCA RAMIS RIERA, MONTSERRAT VILANOVA BOITO, ÁLVARO MEDINA GUERRERO, JUAN MANUEL RODRÍGUEZ CAMACHO, NORA IZKO GARTZIA |
| Santa Caterina Hospital | MISAEI RODRÍGUEZ GOICOECHEA, FATIMA ARTIME RODRÍGUEZ-HERMIDA, CRISTINA TORO BLANCH |
| Santa Cristina Hospital | M. PILAR FLOX BENÍTEZ, BERTA MONTERO PASTOR, IRATXE MARQUÍNEZ ALONSO, M. JESÚS LÓPEZ MUÑOZ |
| Santos Reyes Hospital | BEATRIZ OCA LUIS, CARLOS CARDABA PÉREZ, VIRGINIA BENITO IBÁÑEZ |
| SCIAS Hospital Barcelona | ANA FIERRO BANZO, ANA AYESTARÁN ALTUNA |
| Son Espases Hospital | ANA ARETIO POUSA, ICIAR MARTÍNEZ LÓPEZ, MARTA ORTIZ GONZÁLEZ, LEONOR PERIAÑEZ PARRAGA, EDER RODRÍGUEZ CAMPOS, MANUEL FRANCISCO PÉREZ ALMAGRO, MARÍA GÓMEZ ZAMORA, CLARA ESTAUN MARTÍNEZ, AMAIA ALCORTA LORENZO |
| Gudalajara University Hospital | ALICIA LÁZARO LÓPEZ, M. ELENA CARRETERO ALBIÑANA, M. CARMEN MOLINA ALCÁNTARA, M. ISABEL IBARRA LORENTE, LORENA RUIZ GONZÁLEZ, ELVIRA MARTÍNEZ RUIZ, MARÍA LAVANDEIRA PÉREZ, ANA M. HORTA HERNÁNDEZ, INÉS MENDOZA ACOSTA, JOSÉ ÁNGEL GILA AZAÑEDO, EVA MARTÍN ALCALDE, PAULA DE JUAN-GARCÍA TORRES, SILVIA CUERDA CORONEL, JOSÉ MANUEL PAREDERO, GEMA CASARRUBIOS LÁZARO, ISABEL PÉREZ RODRÍGUEZ, ÁNGEL MANUEL YUSTE GUTIÉRREZ, CLARA DEAN BARAHONA, MARÍA TERESA PÉREZ MAROTO, PATRICIA TARDAGUILA MOLINA, MARÍA BLANCO CRESPO |
| Joan XXIII University Hospital, Tarragona | ALEJANDRO SANJUÁN BELDA, M. ÁNGELES ROCH VENTURA, MARÍA MENDOZA AGUILERA, LAURA CANADELL VILARRASA, SONIA JORNET MONTAÑA, MARTA MARTÍN MARQUES, MARÍA VUELTA ARCE, PILAR LÓPEZ BROSETA, JORGE DEL ESTAL JIMÉNEZ, ERIKA ESTEVE PITARCH |
| Sagrat Cor University Hospital | PAULA MONTOLIU ALCÓN, LEONOR SÁNCHEZ DORREGO, M. LETICIA GALOFRÉ MESTRE, JUAN GONZÁLEZ VALDIVIESO, MARÍA ALEJANDRA RUIZ GÓMEZ, MARÍA DE TEMPLE PLA |
| Sant Joan de Reus University Hospital | M. PILAR SALVADOR COLLADO, MONTSERRAT BOJ BORBONES, CARLOS MOLINA CASABÁN, ANA GÓMEZ GENER |
| Donostia University Hospital | KORO ANDUEZA GRANADOS, GARBIÑE LIZEAGA CUNDIN, TANIA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, JUNE LANDA ALBERDI, ANE ROS OLASO, DAVID GARCÍA ECHEVERRÍA, JAVIER BOO RODRÍGUEZ |
| Móstoles University Hospital | PILAR SAN MIGUEL TORVISCO, BLANCA BERTRÁN DE LIS BARTOLOMÉ, GRACIA PICAZO SANCHIZ, EMILIA PATRICIA GÓMEZ CABALLERO, ESTRELLA MAROTO GARCÍA, M. DEL CARMEN MORIEL SÁNCHEZ, CRISTINA CALDERÓN ACEDOS, JORGE SOLÍS OLIVARES, BEATRIZ RUBIO CEBRIÁN, MARÍA JOSÉ VÁZQUEZ CASTILLO, IRENE MORONA MINGUEZ, LAURA CORRALES PÉREZ, NOELIA GARRIDO PEÑO, MIRIAM ISABEL BERNIAS DOMÍNGUEZ, MIREYA MAÑES SEVILLA, IRENE SOLLANO SANCHO, INES SOTO BASELGA |
| Torre Vieja University Hospital | CELIA GARCÍA-MOLINA SAEZ, AURELIO CABELLO MURIEL, M. TERESA ORVIZ SUÁREZ, RAMÓN GARCÍA GARCÍA |
| Vinalopó University Hospital | ÁNGEL ANTONIO RASO RASO, ELISA ALONSO SERRANO, LUCÍA OJEA CARDENAS, ALMUDENA ALCALÁ SANZ, ALEJANDRO JOVER BOTELLA |
| San Agustín University Hospital | ANA FERNÁNDEZ GONZÁLEZ, LORENA BECERRA INGERTO, JAVIER FRA YÁÑEZ, CECILIA MARTÍN CARRO, CLAUDIA ORALLO LUNA, ROSANA RAMOS APARICIO, ISABEL ZAPICO GARCÍA |
| Vall d'Hebron Hospital | CARLOS JAVIER PARRAMÓN TEIXIDO, AURORA FERNÁNDEZ POLO, INÉS JIMÉNEZ LOZANO, MARTA MIARONS FONT, ALBA PAU PARRA |
| Vega Baja Hospital | FRANCISCO JOSÉ RODRÍGUEZ LUCENA, RODRIGO BONILLA PEÑARRUBIA, CARLOS DEVESA GARCÍA, ANA CANDELA FAJARDO |
| Virgen de Altagracia Hospital | TOMÁS SÁNCHEZ CASANUEVA, ROCÍO RUIZ MARTÍN DE LA TORRE, ANDRES SÁNCHEZ RUIZ |
| Virgen de la Arrixaca Hospital | VICENTE AROCAS CASAÑ, ANA PAREJA RODRÍGUEZ DE VERA, M. JOSÉ BLÁZQUEZ ÁLVAREZ, BEATRIZ GARRIDO CORRO, PABLO DE LA CRUZ MURIE |
| Virgen de la Victoria Hospital | NURIA MARTÍNEZ CASANOVA, ELENA SÁNCHEZ YÁÑEZ |
| Virgen de Valme Hospital | ANTONIO GUTIÉRREZ PIZARRAYA, MERCEDES GALVÁN BANQUERI, REYES SERRANO GIMÉNEZ, ESTHER MÁRQUEZ SAAVEDRA, ROCÍO DÍAZ ACEDO |
| Virgen del Rocío Hospital | FRANCISCO JOSÉ ARAUJO RODRÍGUEZ, MARÍA DOLORES VEGA COCA, M. ANTONIA PÉREZ MORENO, SANDRA FLORES MORENO |
| Virgen del Valle Hospital | ENCARNACIÓN RODRÍGUEZ JIMÉNEZ, MANUELA MARTÍNEZ CAMACHO |
| Virgen Macarena Hospital | CRISTINA CASTILLO MARTÍN, NATALIA MARTÍN FERNÁNDEZ, SANTIAGO SANDOVAL FERNÁNDEZ DEL CASTILLO, MARGARITA E. BELTRÁN GARCÍA, JAIME CORDERO RAMOS, RAQUEL CASTILLEJO GARCÍA, VICENTE MERINO BOHÓRQUEZ, LUISA RENDON DE LOPE, ARIANA MARTÍNEZ SUÁREZ |
| Virxe da Xunqueira Hospital | MARÍA JESÚS GARCÍA VERDE, JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ SÁNCHEZ |
| Vithas Hospital Castellón | BEATRIZ RODRÍGUEZ LLANSOLA, TERESA AGUILELLA VICENTE, MARÍA JESÚS ZAMORA GIMENO |
| Vithas Consuelo Hospital Valencia | ANA CARMEN RAMOS GARCÍA |

Annex 1 (cont.). Healthcare providers who contributed to the study

| Center | Contributor |
|-----------------------------------|---|
| Catalonian Institute of Oncology | JENNIFER ESTEBAN GONZÁLEZ, M. CONSUELO JORDÁN DE LUNA, CARMEN MUÑOZ SÁNCHEZ, CRISTINA FERNÁNDEZ LÓPEZ, MARÍA PERAYRE BADIA, M. EMILIA MIQUEL ZURITA, MONTSERRAT REY SALIDO, EDUARD FORT CASAMARTINA, SANDRA FONTANALS MARTÍNEZ, TONI LOZANO ANDREU, JAVIER MARTÍNEZ BENAVIDES |
| Infanta Elena Hospital, Valdemoro | ROSALÍA FERNÁNDEZ CABALLERO, CLARA HERRANZ MUÑOZ, ARACELI HENARES LÓPEZ, VIRGINIA COLLADOS ARROYO |

Bibliography

- Berekaa MM. Insights into the COVID-19 pandemic: Origin, pathogenesis, diagnosis, and therapeutic interventions. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2021;13:117-39. DOI: 10.2741/874
- Klopfenstein T, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, Zayet S. Features of anosmia in COVID-19. *Médecine Mal Infect*. 2020;50(5):436-9. DOI: 10.1016/j.medmal.2020.04.006
- Herrera-Lasso Regás V, Dordal Culla MT, Lleonat Bellfill R. Reacciones adversas a fármacos utilizados en el tratamiento específico de la infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc)*. 2020;155(10):448-53. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.019
- Lim WS, Van der Eerden MM, Laing R, Boersma W, Karalus N, Town GI, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377-82. DOI: 10.1136/thorax.58.5.377
- Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumberras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry. *Rev Clin Esp*. 2020;220(8):480-94. DOI: 10.1016/j.rce.2020.07.003
- Yang TH, Chou CY, Yang YF, Chien CS, Yarmishyn AA, Yang TY, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and safety of hydroxychloroquine in treating COVID-19 patients. *J Chin Med Assoc*. 2021;84(2):233-41. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000425
- Ghazy RM, Almaghraby A, Shaaban R, Kamal A, Beshir H, Moursi A, et al. A systematic review and meta-analysis on chloroquine and hydroxychloroquine as monotherapy or combined with azithromycin in COVID-19 treatment. *Sci Rep*. 2020;10(1):22139. DOI: 10.1038/s41598-020-77748-x
- Rodríguez-Moliner A, Pérez-López C, Gálvez-Barrón C, Miñarro A, Rodríguez Gullello EA, Collado Pérez I, et al. Association between high-dose steroid therapy, respiratory function, and time to discharge in patients with COVID-19: Cohort study. *Med Clin (Barc)*. 2021;156(1):7-12.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med*. 2020;384:693-704. DOI: 10.1016/j.medcl.2020.08.003
- Horby PW, Pessoa-Amorim G, Peto L, Brightling CE, Sarkar R, Thomas K, et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2021;397:1637-45. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00676-0
- Delgado-Rodríguez M, Iborra J. Bias. *J Epidemiol Community Health*. 2004;58(8):635-41. DOI: 10.1136/jech.2003.008466
- Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(18):1757-66. DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- Shuto H, Komiya K, Yamasue M, Uchida S, Ogura T, Mukae H, et al. A systematic review of corticosteroid treatment for noncritically ill patients with COVID-19. *Sci Rep*. 2020;10(1):20935. DOI: 10.1038/s41598-020-78054-2
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(8):693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
- Biswas M, Rahaman S, Biswas TK, Haque Z, Ibrahim B. Association of Sex, Age, and Comorbidities with Mortality in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intervirology*. 2021;64:36-47. <https://doi.org/10.1159/000512592>. DOI: 10.1159/000512592
- Silverio A, Di Maio M, Citro R, Esposito L, Iuliano G, Bellino M, et al. Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):23. DOI: 10.1186/s12872-020-01816-3
- Mendes NF, Jara CP, Mansour E, Araújo EP, Velloso LA. Asthma and COVID-19: a systematic review. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17(1):5. DOI: 10.1186/s13223-020-00509-y
- Leung GM, Hedley AJ, Ho LM, Chau P, Wong IOL, Thach TQ, et al. The epidemiology of severe acute respiratory syndrome in the 2003 Hong Kong epidemic: an analysis of all 1755 patients. *Ann Intern Med*. 2004;141(9):662-73. DOI: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00006
- Pijls BG, Jolani S, Atherley A, Derckx RT, Dijkstra JIR, Franssen GHL, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-044640
- Zhao Q, Meng M, Kumar R, Wu Y, Huang J, Deng Y, et al. Lymphopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020;96:131-5. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.04.086
- Lee J, Park SS, Kim TY, Lee DG, Kim DW. Lymphopenia as a Biological Predictor of Outcomes in COVID-19 Patients: A Nationwide Cohort Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(3):471. DOI: 10.3390/cancers13030471
- Huang I, Pranata R, Lim MA, Oehadian A, Alisjahbana B. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. *Ther Adv Respir Dis*. 2020;14:1-14. DOI: 10.1177/1753466620937175
- Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020;25(1):1-10. DOI: 10.1186/s40001-020-00432-3
- Pascual Gómez NF, Monge Lobo I, Granero Cremades I, Figuerola Tejerina A, Ramasco Rueda F, Von Wernitz Teleki A, et al. Potential biomarkers predictors of mortality in COVID-19 patients in the Emergency Department. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(4):267-73. DOI: 10.37201/req/060.2020
- Rivera-Izquierdo M, Del Carmen Valero-Ubierna M, Del Amo JL, Fernández-García MA, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Sociodemographic, clinical and laboratory factors on admission associated with COVID-19 mortality in hospitalized patients: A retrospective observational study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0235107. DOI: 10.1371/journal.pone.0235107
- Borobia AM, Carcas AJ, Arnalich F, Álvarez-Sala R, Monserrat-Villatoro J, Quintana M, et al. A Cohort of Patients with COVID-19 in a Major Teaching Hospital in Europe. *J Clin Med*. 2020;9(6). DOI: 10.3390/jcm9061733
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1985. DOI: 10.1136/bmj.m1985
- Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, et al. Repurposed Antiviral Drugs for Covid-19 - Interim WHO Solidarity Trial Results. *N Engl J Med*. 2021;384(6):497-511. DOI: 10.1056/NEJMoa2023184
- Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19. [Accessed 01/17/2021]. Available at: Spanish Registry of treatment efficacy against SARS-CoV-2 COVID-19



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas

Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia in Spain in the era of oral targeted therapies

Belén Montañés¹, Gema Casado², Ángeles Medina³, Pablo Nieto⁴,
Ángel Ramírez-Payer⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Plana de Villarreal, Villarreal (Castellón). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital La Paz, Madrid. España. ³Servicio de Hematología, Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga). España. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Torrecárdenas, Almería. España. ⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España.

Autor para correspondencia

Belén Montañés Pauls
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital La Plana Villarreal
Ctra. Vila-real a Burriana, km. 0,5
12540 Villarreal (Castellón). España.

Correo electrónico:
montanyes_bel@gva.es

Recibido el 1 de julio de 2021;
aceptado el 4 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/11/2022).
DOI: 10.7399/fh.11783

Cómo citar este trabajo

Montañés B, Casado G, Medina A, Nieto P, Ramírez-Payer A. Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas. Farm Hosp. 2022;46(2):72-9.

Resumen

Objetivo: La leucemia linfocítica crónica supone una carga económica considerable para el Sistema Nacional de Salud español. Este estudio estimó los costes directos de las terapias orales dirigidas para leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025, inclusive, en un escenario con terapias orales de duración fija y en un escenario sin ellas.

Método: Se representó el curso clínico de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica mediante un modelo de Markov con cuatro estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte. Patrón de tratamiento definido por tipo de paciente: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de delección en el brazo corto del cromosoma 17, estado mutacional de la cadena pesada de inmunoglobulinas y año de tratamiento. Algoritmo de tratamiento simulado desde 2011 a 2025, incluyendo terapias financiadas por el Sistema Nacional de Salud español y su uso en práctica clínica habitual, validado por expertos de referencia. Se asumió una opción de tratamiento por tipo de paciente y período de tiempo (la más ampliamente utilizada en cada momento). Se incluyeron costes directos: farmacológicos, administración, pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y acontecimientos adversos.

Resultados: Se estimó una prevalencia media anual de leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario sin terapias orales de duración fija y 16.413 en el escenario con terapias

Abstract

Objective: Chronic lymphocytic leukaemia places a considerable economic burden on the Spanish National Health System. This study estimated the direct costs of chronic lymphocytic leukaemia oral targeted therapies from 2011 to 2025, inclusive, in a scenario with fixed treatment oral targeted therapies and in a scenario without them.

Method: The clinical course of adult chronic lymphocytic leukaemia patients was represented by a Markov model with four health states: watchful waiting, first-line treatment, relapse, and death. The treatment pattern was defined according to patient type by disease status or situation, age, presence or absence of deletion in the short arm of chromosome 17, immunoglobulin heavy chain mutation status, and year of treatment. The treatment algorithm was simulated from 2011 to 2025, and included therapies funded by the Spanish National Health System and their use in routine clinical practice, validated by leading experts. A single treatment option was assumed for each type of patient and time period (the most widely option used at each time point). Direct costs were included: pharmacological, administration, tests performed, routine visits, hospitalizations, and adverse events.

Results: From 2011 to 2025, there would be a mean annual chronic lymphocytic leukaemia prevalence of 16,436 patients in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies and 16,413 in the scenario with

PALABRAS CLAVE

España; Leucemia linfocítica crónica; Minimización de costes; Modelos económicos; Sistema Nacional de Salud.

KEYWORDS

Spain; Chronic lymphocytic leukaemia; Cost-minimisation; Economic models; National Health System.



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.

orales de duración fija. Los costes totales desde 2011 a 2025 en el escenario sin terapias orales de duración fija ascendieron a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con terapias orales de duración fija. Así, la introducción de las terapias orales de duración fija supondría un ahorro de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado). El coste total por paciente en este periodo de tiempo pasaba de 266.019 € en el escenario sin terapias orales de duración fija a 236.852 € en el escenario con terapias orales de duración fija, suponiendo un ahorro de 29.167 € por paciente.

Conclusiones: Este estudio estima que la introducción de las terapias orales de duración fija para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica entre 2011 y 2025 supone un ahorro para el Sistema Nacional de Salud español de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado).

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es el tipo de leucemia más común en adultos, representando el 30% de los casos de leucemia en adultos en los países occidentales¹, con una edad media al diagnóstico de 71,7 años².

En España, la tasa de incidencia en el año 2010 se estimó en 13,6/100.000³. Según el Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), en el año 2016 la prevalencia de la LLC en Europa se estimó en 27/100.000¹.

La LLC tiene un impacto considerable en la supervivencia y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes que padecen esta enfermedad. Además del impacto en la salud de los pacientes, la LLC supone una carga económica considerable en el Sistema Nacional de Salud (SNS) español¹.

En los últimos años se han logrado grandes avances en la comprensión de la biología de la LLC, lo que ha dado lugar a avances significativos en el tratamiento de esta enfermedad. En particular, los agentes orales dirigidos han demostrado resultados notables en pacientes con LLC, consiguiendo mejorar tanto la supervivencia libre de progresión (SLP) tras el tratamiento, como la supervivencia global (SG) de los pacientes. En ese sentido, y tal y como recoge la última guía de práctica clínica de la European Society for Medical Oncology (ESMO), recientemente la United States Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) han aprobado diversas combinaciones de fármacos orales para el tratamiento de la LLC, tanto en primera línea como en las recaídas⁴. Además, se espera que otras terapias estén disponibles en un futuro próximo^{1,5,6}.

Los nuevos tratamientos constituyen un importante desafío debido principalmente a la carga económica que suponen¹, siendo una preocupación específica su extensa duración, aspecto que se espera mejore con el desarrollo de terapias para la LLC con duración definida y fija del tratamiento. En este sentido, el objetivo de este estudio es realizar un análisis de minimización de costes de la LLC para el SNS español en dos escenarios, el primero sin las terapias orales dirigidas y el segundo con la introducción de las terapias orales de duración fija (FTD, por sus siglas en inglés). En concreto, las FTD consideradas en el modelo son las combinaciones: venetoclax con obinutuzumab y venetoclax con rituximab.

Métodos

Para la realización del análisis de minimización de costes de la LLC desde la perspectiva del SNS español se adaptó un modelo previamente utilizado en Estados Unidos⁵ y Canadá^{7,8}. Dicho modelo fue desarrollado con la finalidad de analizar la carga económica de la LLC antes y después de la introducción de las FTD y posteriormente se adaptó al ámbito sanitario español. Para ello, el 19 de noviembre de 2019 se realizó una búsqueda bibliográfica en la plataforma OVID, combinando términos relativos a la patología de interés, con términos relativos a los *inputs* necesarios para la adaptación del modelo y términos para identificar referencias en población española, limitando la búsqueda a referencias publicadas en los últimos 5 años en inglés o español. Esta búsqueda se completó con una revisión de la literatura gris. Posteriormente, un grupo de expertos (autores de la publicación) validaron mediante consenso los escenarios, asunciones, *inputs* y completaron la información necesaria para realizar el análisis.

fixed treatment oral targeted therapies. In the same period, the total costs in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies would be €4,676.7 million and in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies they would be €4,111.8 million. Thus, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies would entail a saving of €564.9 million (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed). In this period, the total cost per patient would decrease from €266,019 in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies to €236,852 in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies, representing a saving of €29,167 per patient.

Conclusions: This study estimates that, between 2011 and 2025, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia would entail €564.9 million cost savings for the Spanish National Health System (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed).

Diseño y población del estudio

La población incluida en el análisis fueron los pacientes adultos (≥ 18 años) diagnosticados con LLC desde 2011 a 2025 en España. Estos pacientes fueron divididos en función de la presencia de delección en el brazo corto del cromosoma 17 (del17p), estado *fit* o *unfit*, edad < 65 o ≥ 65 años y estado de mutación en la cadena pesada de inmunoglobulinas (IGHV), como criterios fundamentales considerados para guiar el tratamiento. La población inicial para el año 2011 se calculó agregando en el modelo nuevos casos incidentes desde el año 2000 al 2010 en España^{1,3}, estratificados utilizando la práctica clínica de este periodo de tiempo. Tras este periodo inicial, el modelo generó una población que reflejaba los datos epidemiológicos de 2011 (prevalencia). Los datos de SLP y la SG se obtuvieron de los ensayos clínicos de los tratamientos considerados en el modelo. Finalmente, se utilizó también la mortalidad general de la población española⁹.

El curso clínico de los pacientes con LLC se refleja mediante un modelo Markov, incluyendo cuatro estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte⁵. Se asumió que la mayoría de los pacientes con un nuevo diagnóstico de LLC no eran tratados con terapias activas y, por ello, se incluían en el modelo en el estado de vigilancia activa^{10,11}. Una vez el paciente precisaba de tratamiento, pasaba al estado de tratamiento de primera línea. Tras el fracaso del tratamiento de primera línea, los pacientes pasaban al estado de recaída, en el que recibían una segunda línea de tratamiento. Si la duración de los tratamientos utilizados por los pacientes era fija, los pacientes continuaban en el estado de primera línea o recaída sin tratamiento activo. Los pacientes en los que fracasaba el tratamiento de segunda línea abandonaban el tratamiento activo que estuvieran recibiendo. Desde cualquiera de los otros estados descritos los pacientes podían pasar al estado de muerte. Las probabilidades de transición entre los distintos estados de salud se estimaron en función del tiempo de tratamiento, la SLP y los datos de SG de los ensayos clínicos.

Estrategias de tratamiento

Se definió el patrón de tratamiento para la LLC en función del tipo de paciente por: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de del17p por hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), estado mutacional de IGHV y año de tratamiento. En la tabla 1 se recogen los distintos parámetros incluidos en el modelo, así como los valores para cada uno de ellos.

El algoritmo de tratamiento se simuló de 2011 a 2025, dividiendo este intervalo de tiempo en cinco periodos (2011-2015, 2016-2017, 2018-2019, 2020-2021 y 2022-2025), reflejando la evolución de la atención estándar, así como los cambios en práctica clínica real con la entrada de las terapias orales dirigidas, todo ello validado por expertos clínicos de referencia. A su vez, el modelo consideró un escenario clínico paralelo en el que se considera la introducción del régimen FTD.

Los escenarios propuestos se definieron teniendo en cuenta las terapias disponibles en España y que estaban financiadas por el SNS español en cada periodo de tiempo. Para simplificar el modelo, se asumió una sola opción de tratamiento para cada tipo de paciente y periodo de tiempo, de modo que el 100% de los pacientes estaban en tratamiento con la opción más ampliamente utilizada en cada momento. En este aspecto, ambos

Tabla 1. Parámetros incluidos en el modelo

| Parámetro | | Valor | Fuente |
|--|------------|-------|---------------------|
| Probabilidad de vigilancia activa en el momento del diagnóstico | | 85,0% | 5 |
| Prevalencia de del17p | | 7,0% | 1 |
| Edad probable en el momento del diagnóstico | < 65 años | 35,0% | 1 |
| | 65-70 años | 15,0% | |
| | > 70 años | 50,0% | |
| Probabilidad de paciente <i>fit</i> | < 65 años | 87,5% | Opinión de expertos |
| | 65-70 años | 50,0% | |
| | > 70 años | 25,0% | |
| Proporción de mutación IGHV | | 60,0% | Opinión de expertos |
| Proporción de no-mutación IGHV | | 40,0% | Opinión de expertos |
| Vía de administración | Oral | 5,0% | Opinión de expertos |
| | IV | 95,0% | |
| Probabilidad de suspender la terapia oral dirigida para cada ciclo de 4 semanas en el tratamiento de primera línea | | 0,7% | 19 |
| Probabilidad de suspender la terapia oral dirigida para cada ciclo de 4 semanas para pacientes con recaídas | | 1,4% | 19 |

del17p: delección en el brazo corto del cromosoma 17; IGHV: *immunoglobulin heavy-chain*; IV: intravenosa.

escenarios eran idénticos en cuanto a tratamientos y manejo de la LLC en el periodo que va desde 2011 hasta 2019, inclusive, ya que en España los tratamientos FTD se empezaron a comercializar a finales de 2019 y para el análisis se asumió 2020 (Figura 1).

Costes directos

El análisis de minimización de costes se llevó a cabo desde la perspectiva del SNS, por lo que solo se consideraron los costes directos sanitarios: farmacológicos, de administración, pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y manejo de los acontecimientos adversos, todos ellos actualizados a euros de 2019 teniendo en cuenta el índice de precios al consumo medio anual publicado para el año del coste utilizado y su corrección a 2019¹², sin incluir ninguna tasa de descuento.

Para estimar el coste farmacológico se recogió la dosis, frecuencia en cada uno de los ciclos y vía de administración de los regímenes de tratamiento considerados en el modelo de la ficha técnica de cada fármaco¹³, todo ello validado por expertos de referencia en caso de duda o posología poco específica. Para los fármacos con dosis variable según el peso o

área de superficie corporal del paciente, se asumió un peso de 79,0 kg y un área de superficie corporal de 1,92 m², medias para la población de pacientes con LLC¹⁴. Para cada fármaco se consideró el precio de venta del laboratorio (PVL) sin IVA publicado en la base de datos del Colegio Oficial de Farmacéuticos¹⁵ y las deducciones establecidas por el Real Decreto Ley 8/2010, modificado por el Real Decreto Ley 9/2011¹⁶. En caso de diversas presentaciones para un mismo fármaco, se utilizó el precio medio del coste por mg de todas las presentaciones (Tabla 2).

El coste de administración se tuvo en cuenta únicamente para administraciones intravenosas (IV), estimándose un coste de 312,19 € por sesión¹⁷. En el caso de fludarabina y ciclofosfamida, que se comercializan para su administración tanto por vía oral como por vía IV, se asumió, en base al criterio de los expertos en su práctica clínica, que el 95% de ellos se administraban por vía IV. El modelo asume como número de administraciones IV para cada régimen de tratamiento el número máximo de veces por ciclo que el paciente acudía a que se le administrara algún tratamiento de dicho régimen por vía IV, según lo indicado en la ficha técnica de cada fármaco¹³, y que, durante el periodo de mantenimiento, no se administraba ningún tratamiento.

Tabla 2. Dosis, vía de administración y coste de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica considerados en el modelo¹³

| Principio activo | Vía de administración | Primer ciclo de tratamiento | Ciclos posteriores (del 2 al 6, inclusive) de tratamiento | PVL/mg medio* |
|------------------|-----------------------|--|---|---------------|
| Bendamustina | IV | 90 mg/m ² el día 1 y el día 2 (1ª línea) 70 mg/m ² el día 1 y el día 2 (2ª línea) | | 2,01 € |
| Ciclofosfamida | Oral | 200 mg/día | | 0,00 € |
| Ciclofosfamida | IV | 250 mg/m ² /día del día 1 al día 3 | | 0,01 € |
| Clorambucilo | Oral | 0,5 mg/kg/día el día 1 y el día 15 | | 0,01 € |
| Fludarabina | Oral | 40 mg/m ² /día del día 1 al día 5 | | 2,21 € |
| Fludarabina | IV | 25 mg/m ² /día del día 1 al día 5 | | 1,00 € |
| Ibrutinib | Oral | 420 mg/día | | 0,52 € |
| Idelalisib | Oral | 150 mg/2 veces al día | | 0,58 € |
| Obinutuzumab | IV | 1.000 mg el día 1, el día 8 y el día 15 | 1.000 mg el día 1 | 3,97 € |
| Rituximab | IV | 375 mg/m ² el día 1 | 500 mg/m ² el día 1 | 2,08 € |
| Venetoclax | Oral | Semana 1: 20 mg/día/Semana 2: 50 mg/día Semana 3: 100 mg/día/Semana 4: 200 mg/día Semana 5 y posteriores: 400 mg/día | 400 mg/día | 0,60 € |

*Coste (PVL) medio/mg de todas las presentaciones.

IV: intravenosa; PVL: precio de venta de laboratorio.

Figura 1. Estrategias de manejo para pacientes con leucemia linfocítica crónica.

A) Escenario 1: Terapias orales dirigidas sin terapias orales de duración fija

| ESCENARIO 1: Terapias orales dirigidas sin FTD | | | | | |
|---|---------|----------------|------------|------------|------|
| Sin del17p, Fit (<65), Sin mutación IGHV* | | | | | |
| Primera línea | FCR | FCR | Ibrutinib | Ibrutinib | |
| Recaída | BR | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Fit (<65), Mutación IGHV* | | | | | |
| Primera línea | FCR | FCR | Ibrutinib | | |
| Recaída | BR | Ibrutinib | Venetoclax | | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Fit (≥65) | | | | | |
| Primera línea | BR | BR | Ibrutinib | | |
| Recaída | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Unfit | | | | | |
| Primera línea | BR | Clb + O | Ibrutinib | Ibrutinib | |
| Recaída | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Del17p | | | | | |
| Primera línea | BR | Ibrutinib | Ibrutinib | | |
| Recaída | Clb + R | Idelalisib + R | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |

B) Escenario 2: Terapias orales dirigidas con terapias orales de duración fija

| ESCENARIO 2: Terapias orales dirigidas con FTD | | | | | |
|---|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Sin del17p, Fit (<65), Sin mutación IGHV* | | | | | |
| Primera línea | FCR | FCR | Ibrutinib | Ibrutinib | Venetoclax + O |
| Recaída | BR | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax + R | Ibrutinib |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Fit (<65), Mutación IGHV* | | | | | |
| Primera línea | FCR | FCR | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Recaída | BR | Ibrutinib | Venetoclax + R | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Fit (≥65) | | | | | |
| Primera línea | BR | BR | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Recaída | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax + R | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Sin del17p, Unfit | | | | | |
| Primera línea | BR | Clb + O | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Recaída | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Del17p | | | | | |
| Primera línea | BR | Ibrutinib | Venetoclax + O | | |
| Recaída | Clb + R | Idelalisib + R | Venetoclax | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |

*En el periodo que va de 2011 a 2016 el tratamiento no se basa en el estado IGHV del paciente.
 BR: bendamustina, rituximab; Clb + O: clorambucilo, obinutuzumab; Clb + R: clorambucilo, rituximab; del17p: delección en el brazo corto del cromosoma 17; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; FTD: chemo-free fixed treatment oral targeted therapies; IGHV: immunoglobulin heavy-chain; O, obinutuzumab; R: rituximab.

El coste de monitorización incluyó pruebas y visitas rutinarias realizadas a los pacientes, y hospitalizaciones. La cantidad de cada uno de estos recursos se cuantificó mediante el juicio de expertos de referencia, mientras que los costes unitarios se obtuvieron de la base de datos de costes sanitarios¹⁷. El modelo contempló distintos costes de monitorización en función del tratamiento y del ciclo y/o periodo de tratamiento. De acuerdo con la monitorización validada con los expertos, para el periodo de vigilancia activa se estimó un coste de 184,94 €, independientemente del tratamiento. Además, el modelo estimó un coste de 5.928,19 € para aquellos pacientes con diagnóstico de LLC que progresaron a segunda línea de tratamiento, independientemente de cuál fuera la primera línea.

La estimación del coste de los acontecimientos adversos asociados a cada régimen de tratamiento se limitó a los acontecimientos adversos de grado $\geq 3^{\circ}$: neutropenia, trombocitopenia, anemia, infecciones (virales/bacterianas inespecíficas), fibrilación auricular, hipertensión y sangrado. El porcentaje de pacientes con cada acontecimiento adverso se recogió de la revisión de literatura. El coste de cada acontecimiento adverso, independien-

temente del tratamiento, se estimó a través del de los grupos relacionados por el diagnóstico (GRD) correspondientes ponderado por el número de casos producidos de cada uno de ellos en ese mismo año¹⁸. En el caso de las infecciones, el coste se estimó como la media de los GRD relativos a infecciones bacterianas y virales de localización no especificada¹⁸.

Resultados

Se estima que el número total de personas con diagnóstico de LLC aumentaría de 13.726 en 2011 a 19.357 (aumento del 41,0%) en 2025 en el escenario sin FTD. Por el contrario, con la introducción de las FTD, el número de personas con LLC en 2025 sería de 19.196 (aumento del 39,9%) para 2025. Se estima una prevalencia media anual de la LLC desde 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario sin FTD y de 16.413 pacientes en el escenario con FTD.

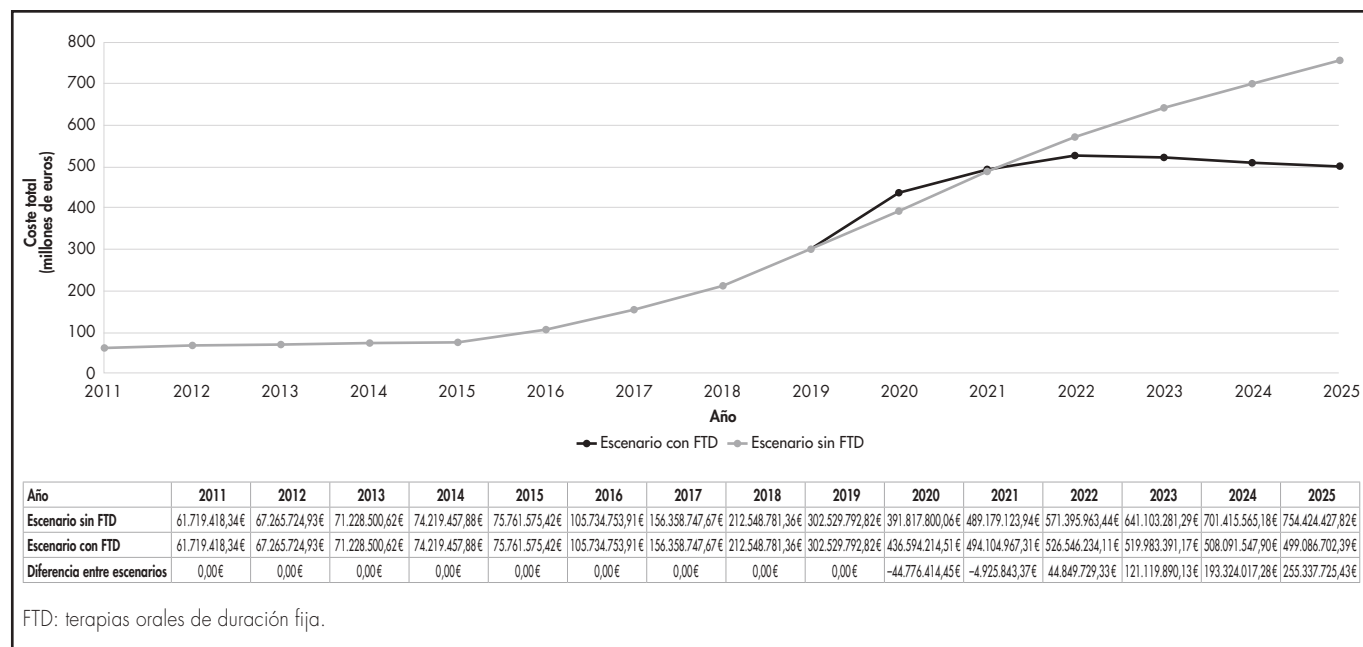
En la tabla 3 se recogen los distintos costes para cada uno de los tratamientos incluidos en el modelo. Desde la perspectiva del SNS,

Tabla 3. Costes asociados a cada uno de los tratamientos para la leucemia linfocítica crónica considerados en el modelo

| Tratamiento | Tipo de coste | Ciclo 1 | Ciclo 2 | Ciclo 3 | Ciclo 4 | Ciclo 5 | Ciclo 6 | Ciclos posteriores | Mantenimiento | Periodo libre de tratamiento y de progresión |
|----------------|------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------------|---------------|--|
| FCR (IV) | Farmacológico | 1.751,57€ | 2.251,28€ | 2.251,28€ | 2.251,28€ | 2.251,28€ | 2.251,28€ | - | - | - |
| | Administración | 936,57€ | 936,57€ | 936,57€ | 936,57€ | 936,57€ | 936,57€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.577,59€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | - | - | 69,70€ |
| FCR (Oral) | Farmacológico | 2.241,42€ | 2.741,13€ | 2.741,13€ | 2.741,13€ | 2.741,13€ | 2.741,13€ | - | - | - |
| | Administración | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.577,59€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | - | - | 69,70€ |
| Clb + O | Farmacológico | 11.434,37€ | 3.811,97€ | 3.811,97€ | 3.811,97€ | 3.811,97€ | 3.811,97€ | - | - | - |
| | Administración | 1.248,76€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.450,49€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | - | - | 69,70€ |
| Clb + R | Farmacológico | 1.499,92€ | 1.999,64€ | 1.999,64€ | 1.999,64€ | 1.999,64€ | 1.999,64€ | - | - | - |
| | Administración | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.450,49€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | 242,09€ | - | - | 69,70€ |
| BR | Farmacológico 1ª línea | 2.193,10€ | 2.692,82€ | 2.692,82€ | 2.692,82€ | 2.692,82€ | 2.692,82€ | - | - | - |
| | Farmacológico 2ª línea | 2.038,89€ | 2.538,61€ | 2.538,61€ | 2.538,61€ | 2.538,61€ | 2.538,61€ | - | - | - |
| | Administración | 624,38€ | 624,38€ | 624,38€ | 624,38€ | 624,38€ | 624,38€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.651,10€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | 341,72€ | - | - | 69,70€ |
| Ibrutinib | Farmacológico | 5.898,48€ | 5.898,48€ | 5.898,48€ | 5.898,48€ | 5.898,48€ | 5.898,48€ | 5.898,48€ | - | - |
| | Administración | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Monitorización | 1.822,57€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | - | 473,58€ | - |
| Idelalisib + R | Farmacológico | 6.031,65€ | 6.531,36€ | 6.531,36€ | 6.531,36€ | 6.531,36€ | 6.531,36€ | 4.532,50€ | - | - |
| | Administración | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| | Monitorización | 1.822,57€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | 346,07€ | - | 473,58€ | - |
| Venetoclax | Farmacológico | 1.432,99€ | 6.196,70€ | 6.196,70€ | 6.196,70€ | 6.196,70€ | 6.196,70€ | 6.196,70€ | - | - |
| | Administración | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Venetoclax + R | Monitorización | 2.105,55€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | - | 636,81€ | - |
| | Farmacológico | 2.932,13€ | 8.195,56€ | 8.195,56€ | 8.195,56€ | 8.195,56€ | 8.195,56€ | 96.125,10€* | - | - |
| | Administración | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| Venetoclax + O | Monitorización | 2.905,13€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | 406,32€ | - | 636,81€ | 13,79€ |
| | Farmacológico | 12.866,59€ | 10.007,90€ | 10.007,90€ | 10.007,90€ | 10.007,90€ | 10.007,90€ | 36.014,51€* | - | - |
| | Administración | 1.248,76€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | 312,19€ | - | - | - |
| Venetoclax + O | Monitorización | 2.716,92€ | 408,06€ | 408,06€ | 408,06€ | 408,06€ | 408,06€ | - | 403,20€ | 13,17€ |

*Datos ponderados por paciente teniendo en cuenta la probabilidad de progresión, de muerte y de discontinuación de las terapias orales por ciclo y línea de tratamiento. BR: bendamustina, rituximab; Clb + O: clorambucilo, obinutuzumab; Clb + R: clorambucilo, rituximab; FCR: fludarabina, ciclofosfamida, rituximab; IV: intravenoso; O: obinutuzumab; R: rituximab.

Figura 2. Costes totales desde 2011 a 2025.



desde 2011 a 2025 la introducción de las FTD supondría un ahorro de 564,9 millones de €, ascendiendo el coste total en el escenario sin FTD a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con FTD (Figura 2). Esto implicaría una reducción del 12,1% en el coste de atención de los pacientes LLC durante el periodo evaluado. Como se muestra en la figura 2, las diferencias entre las alternativas evaluadas comienzan a observarse a partir del año 2020, año en el que las FTD empiezan a estar disponibles para su utilización en práctica clínica en España. Tras un ligero incremento de los costes totales durante el año 2020, se observa, a partir del año 2022 y hasta el final del periodo del estudio, una disminución de costes totales de atención a los pacientes LLC relacionada con la duración fija de algunos de los tratamientos utilizados.

Del total de ahorro generado, 475,1 millones de € (84,1%) se logran en tratamientos de primera línea tras vigilancia activa y 90,8 millones de € (15,9%) en tratamientos tras recaída o abandono de la primera línea de tratamiento (Figura 2).

El coste total por paciente desde 2011 a 2025 pasaba de 266.019 € en el escenario sin FTD a 236.852 € en el escenario con FTD, suponiendo un ahorro para el SNS de 29.167 € por paciente.

Discusión

La introducción de las terapias orales dirigidas para el tratamiento de la LLC supuso una mejora en la SG en comparación con las terapias convencionales, representando un avance importante para los pacientes con LLC¹⁹, al tiempo que implicaba un aumento en el coste de tratamiento de estos pacientes. La aparición de las FTD puede suponer un avance notable en el tratamiento de la LLC, ya que permite a los sistemas de salud ganar predictibilidad en cuanto a la duración de los tratamientos y el coste de atención de los pacientes con LLC. Nuestro estudio proyecta un aumento anual del número de pacientes con LLC, así como del coste directo total de manejo de estos pacientes. En concreto, el coste total de 2011 a 2025 en el escenario sin FTD ascendía a 4.676,7 millones de €, con un aumento en 2025 respecto al 2011 del 1.222,35%, mientras que en el escenario con FTD el coste total ascendía a 4.111,8 millones de €, con un aumento en 2025 respecto al 2011 del 808,64%. Así, la introducción de las FTD permitiría generar un ahorro de recursos considerable de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con LLC) al SNS español durante todo el periodo evaluado. Por lo tanto, de confirmarse en estudios adicionales los resultados presentados en nuestro estudio, las FTD se presentan como una alternativa de tratamiento que ofrece buenos

resultados de eficacia a los pacientes, al tiempo que permiten optimizar la utilización de recursos sanitarios a los sistemas de salud.

Si analizamos los costes directos totales se observa que, para todos los tratamientos, el mayor coste es el farmacológico. En el caso de los fármacos en monoterapia, el mayor coste farmacológico es el de ibrutinib (41.289,36 €), uno de los tratamientos más recomendados tanto en primera línea como en recaídas⁶.

En el caso de los costes de administración, el mayor coste se asocia a la combinación IV de fludarabina, ciclofosfamida y rituximab (5.619,42 €), debido a que es el tratamiento incluido en el modelo con mayor número de administraciones IV¹³.

Los costes de monitorización oscilaron entre 2.730,64 € para las combinaciones de clorambucilo y 5.587,33 € para la combinación de venetoclax y rituximab, debido al mayor número de recursos utilizados en este último caso, principalmente visitas rutinarias.

No se han identificado muchos estudios disponibles sobre la carga de la enfermedad o de minimización de costes de la LLC, y ninguno de ellos en España. En este sentido, un estudio llevado a cabo en Alemania en 2008 estimó una prevalencia de la LLC de 4,9/10.000 personas, con una carga estimada de la LLC de 4.946 € por paciente y una media de coste total anual de 201 millones de € según la perspectiva del SNS alemán²⁰. La media por paciente de nuestro estudio es muy superior tanto en el escenario sin FTD como con FTD (266.019 € y 236.852 € por paciente y 311,8 y 274,1 millones de € de coste total, respectivamente). Los estudios no son comparables, dado que el estudio alemán está realizado antes de la aparición de las terapias orales dirigidas que, como hemos destacado, supusieron un cambio radical en el manejo de la patología, y por tanto el coste farmacológico es muy inferior al de nuestro estudio.

Este estudio contiene algunas limitaciones, la primera de ellas derivada del hecho de que el modelo representa una simplificación de la realidad que, aunque esté basado en la mejor evidencia posible, nunca será una representación exacta de la práctica clínica real. En este sentido, una de las limitaciones es la asunción de una única opción de tratamiento para cada tipo de paciente y periodo de tiempo, hecho que supone no contemplar los costes asociados a otros tratamientos. Esta simplificación de la realidad implica que los ahorros estimados en nuestro análisis serían los máximos alcanzables, ya que en todos los pacientes se seguirían las estrategias terapéuticas presentadas en el análisis. Aunque la elección del tratamiento se realiza de forma individualizada en cada caso, los expertos clínicos estuvieron de acuerdo en que el paciente tipo en cada una de las

categorías descritas en el modelo utilizaba las alternativas de tratamiento reflejadas en cada uno de los periodos de tiempo considerados. Por otro lado, este panel de expertos ha permitido completar y validar la falta de datos de la revisión de literatura realizada, disminuyendo la incertidumbre del modelo. Otra limitación del análisis es que ha sido realizado con los precios notificados de los medicamentos, por lo que, en la medida que existan diferencias entre los precios notificados y los financiados, los resultados podrían variar. El impacto de esta diferencia podría afectar a la magnitud de la diferencia entre las estrategias evaluadas. Sin embargo, es menos probable que afecte en la dirección de los resultados obtenidos favorables a las estrategias que incluyen FTD y, por tanto, a la conclusión del estudio. Otra posible limitación es el hecho de que, en algunos de los subtipos de pacientes incluidos en el modelo no se diferencie entre pacientes con o sin mutación en IGHV o no se incluya el estado mutacional TP53. Tras valorar este hecho se asumió que las diferencias de tratamiento y manejo en estos subtipos de pacientes entre los dos escenarios serían mínimas y se optó por simplificar el modelo. Aunque estas limitaciones podrían suponer una subestimación o sobreestimación de los costes incluidos en el modelo, se estima que el análisis realizado está en línea con la práctica clínica real. En cuanto a la población incluida en el modelo, el hecho de que esté compuesto por numerosos estados de salud, tratamientos y estratificaciones para los que no disponemos de prevalencia específica, supone que ésta se debe estimar a partir de la incidencia de años previos, por lo que los resultados obtenidos en el estudio deben ser interpretados teniendo en cuenta este matiz. Por otro lado, dado que la SLP y la SG incluidas en el modelo se extraen de los ensayos clínicos, es posible que ello suponga una sobreestimación en comparación con la práctica clínica (exclusión de comorbilidades, mejor estratificación, edad de los pacientes, etc.). Por último, no se ha podido evaluar la incertidumbre de la variación de los parámetros incluidos en el modelo sobre los resultados al no haberse realizado un análisis de sensibilidad. Este hecho, aunque no puede obviarse, se ha intentado minimizar con la ayuda del panel de expertos, que ha aportado una visión práctica de la patología, intentando que el modelo se acercara al máximo a la práctica clínica real.

Este análisis económico muestra cómo varía el coste directo de la LLC en la era de las terapias orales dirigidas con la introducción de las FTD. Desde la perspectiva del SNS español, esta introducción supondría un ahorro de

564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con LLC durante el periodo evaluado). Aunque se requieren más estudios que evalúen todos los efectos y costes asociados al tratamiento de la LLC, el presente estudio puede ayudar a definir futuras estrategias terapéuticas encaminadas al ahorro de costes.

Financiación

El diseño, la realización del proyecto y el apoyo financiero para el estudio ha sido proporcionado por AbbVie.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer el apoyo de María del Carmen Barrull Santamaría y Daniel Callejo Velasco de IQVIA en el diseño del estudio, análisis de datos y redacción médica. Este apoyo fue financiado por AbbVie.

Conflictos de interés

Dra. Montañés: Advisory board con AbbVie. Dra. Casado: Advisory board con AbbVie. Dra. Medina: Advisory board con AbbVie y Janssen. Dr. Nieto: asesorías para AbbVie y Boehringer, además de actividades de formación para Roche, Janssen y Astellas. Dr. Ramírez: Advisory boards y ponencias con Novartis, AbbVie, BMS, Gilead, Takeda, Janssen, Roche, Pfizer, Amgen, EUSA Pharma.

Presentación en congresos

Los resultados de este trabajo fueron presentados previamente en el LXII Congreso Nacional de la SEHH y XXXVI Congreso Nacional de la SETH.

Aportación a la literatura científica

Realizar un análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica con terapias orales dirigidas de duración fija.

El resultado puede ayudar a tomar decisiones en práctica clínica para la optimización de recursos.

Bibliografía

- Global LLC. Iniciativa estratégica de salud en Leucemia Linfocítica Crónica [monografía en Internet]. 2018 [consultado 21/11/2019]. Disponible en: <https://www.semfy.es/wp-content/uploads/2019/07/Informe-GlobalLLC-Documento-de-consenso.pdf>
- González-Rodríguez AP, González García E, Fernández Álvarez C, González Huerta AJ, González Rodríguez S. Estudio epidemiológico y comparación de los índices pronósticos del MD Anderson Cancer Center y el índice del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto en pacientes con leucemia linfática crónica de células B. *Med Clin*. 2009;133(5):161-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.09.046
- REDECAN. Estimaciones de la incidencia de cáncer en España. Red Española de Registros de Cáncer; 2019 [página web]. 2019 [consultado 10/12/2019]. Disponible en: <http://www.redecana.es/redecana.org/es/index.html>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021;32(1):23-33. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
- Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol*. 2017;35(2):166-74. DOI: 10.1200/jco.2016.68.2856
- Pérez AM, Payer AR, Rivas JAH, Pueyo JL, De la Serna Torroba J, Lapiedra RA, et al. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico [monografía en Internet]. 3.ª edición. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC); 2019 [consultado 21/11/2019]. Disponible en: https://www.seth.es/bibliotecavirtual/GELLC/Guia_Clinica_LLC_2019.pdf
- Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. Impact of oral targeted therapy on the economic burden of CLL in Canada. *ISPOR Europe* 2019. Copenhagen, Denmark; 2019.
- Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. The Economic Burden of CLL in Canada Associated with the Adoption of Oral Targeted Therapy. *CAPT 2019 Annual Conference*. Toronto, Ontario, Canada; 2019.
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [página web]. 2019 [consultado 29/11/2019]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
- Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(31):4088-95. DOI: 10.1200/jco.2010.33.9002
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol*. 2015;90(5):446-60. DOI: 10.1002/ajh.23979
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Índice de Precios de Consumo. Base 2016. Medias anuales [página web]. 2020 [consultado 22/04/2020]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Sicras-Mainar A, Castro A, Navarro-Artieda R. Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Gaceta Médica de México*. 2016;152(1):59-69.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Base de datos BotPlus 2.0 [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/botplus.aspx>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. Febrero 2020 [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>

17. Oblikue Consulting. e-salud. eSalud-Información económica del sector sanitario [página web]. 2020 [consultado 11/02/2020]. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal Estadístico. Consulta Interactiva del Sistema Nacional de Salud [página web]. 2017 [consultado 8/12/2019]. Disponible en: <https://estadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>
19. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Eng J Med.* 2015;373(25):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
20. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:32. DOI: 10.1186/1750-1172-8-32



Farmacia HOSPITALARIA

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



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia in Spain in the era of oral targeted therapies

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas

Belén Montañés¹, Gema Casado², Ángeles Medina³, Pablo Nieto⁴, Ángel Ramírez-Payer⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Plana de Villareal, Villarreal (Castellón). Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital La Paz, Madrid. Spain.

³Servicio de Hematología, Hospital Costa del Sol, Marbella (Málaga). Spain. ⁴Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital de Torrecárdenas, Almería. Spain.

⁵Servicio de Hematología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. Spain.

Author of correspondence

Belén Montañés Pauls
Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital La Plana Villarreal
Ctra. Vila-real a Burriana, km. 0,5
12540 Villarreal (Castellón). Spain.

Email:
montanyes_bel@gva.es

Received 1 July 2021;
Accepted 4 November 2021.
Early Access date [01/11/2022].
DOI: 10.7399/fh.11783

How to cite this paper

Montañés B, Casado G, Medina A, Nieto P, Ramírez-Payer A. Cost-minimisation analysis of chronic lymphocytic leukemia in Spain in the era of oral targeted therapies. *Farm Hosp.* 2022;46(2):72-9.

Abstract

Objective: Chronic lymphocytic leukaemia places a considerable economic burden on the Spanish National Health System. This study estimated the direct costs of chronic lymphocytic leukaemia oral targeted therapies from 2011 to 2025, inclusive, in a scenario with fixed treatment oral targeted therapies and in a scenario without them.

Method: The clinical course of adult chronic lymphocytic leukaemia patients was represented by a Markov model with four health states: watchful waiting, first-line treatment, relapse, and death. The treatment pattern was defined according to patient type by disease status or situation, age, presence or absence of deletion in the short arm of chromosome 17, immunoglobulin heavy chain mutation status, and year of treatment. The treatment algorithm was simulated from 2011 to 2025, and included therapies funded by the Spanish National Health System and their use in routine clinical practice, validated by leading experts. A single treatment option was assumed for each type of patient and time period (the most widely option used at each time point). Direct costs were included: pharmacological, administration, tests performed, routine visits, hospitalizations, and adverse events.

Results: From 2011 to 2025, there would be a mean annual chronic lymphocytic leukaemia prevalence of 16,436 patients in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies and 16,413 in the scenario with

Resumen

Objetivo: La leucemia linfocítica crónica supone una carga económica considerable para el Sistema Nacional de Salud español. Este estudio estimó los costes directos de las terapias orales dirigidas para leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025, inclusive, en un escenario con terapias orales de duración fija y en un escenario sin ellas.

Método: Se representó el curso clínico de pacientes adultos con leucemia linfocítica crónica mediante un modelo de Markov con cuatro estados de salud: vigilancia activa, tratamiento de primera línea, recaída y muerte. Patrón de tratamiento definido por tipo de paciente: estado o situación de la enfermedad, edad, presencia o no de delección en el brazo corto del cromosoma 17, estado mutacional de la cadena pesada de inmunoglobulinas y año de tratamiento. Algoritmo de tratamiento simulado desde 2011 a 2025, incluyendo terapias financiadas por el Sistema Nacional de Salud español y su uso en práctica clínica habitual, validado por expertos de referencia. Se asumió una opción de tratamiento por tipo de paciente y periodo de tiempo (la más ampliamente utilizada en cada momento). Se incluyeron costes directos: farmacológicos, administración, pruebas realizadas, visitas rutinarias, hospitalizaciones y acontecimientos adversos.

Resultados: Se estimó una prevalencia media anual de leucemia linfocítica crónica desde 2011 a 2025 de 16.436 pacientes en el escenario sin terapias orales de duración fija y 16.413 en el escenario con terapias

KEYWORDS

Spain; Chronic lymphocytic leukaemia; Cost- minimisation; Economic models; National Health System.

PALABRAS CLAVE

España; Leucemia linfocítica crónica; Minimización de costes; Modelos económicos; Sistema Nacional de Salud.



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.

fixed treatment oral targeted therapies. In the same period, the total costs in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies would be €4,676.7 million and in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies they would be €4,111.8 million. Thus, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies would entail a saving of €564.9 million (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed). In this period, the total cost per patient would decrease from €266,019 in the scenario without fixed treatment oral targeted therapies to €236,852 in the scenario with fixed treatment oral targeted therapies, representing a saving of €29,167 per patient.

Conclusions: This study estimates that, between 2011 and 2025, the introduction of fixed treatment oral targeted therapies for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia would entail €564.9 million cost savings for the Spanish National Health System (12.1% of the total cost of care of chronic lymphocytic leukaemia patients during the period assessed).

Introduction

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is the most common type of leukaemia in adults, accounting for 30% of adult leukaemia cases in Western countries¹. The mean age at diagnosis is 71.7 years².

In Spain, the incidence rate in 2010 was an estimated 13.6/100,000³. According to the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), in 2016, the prevalence of CLL in Europe was an estimated 27/100,000¹.

Chronic lymphocytic leukaemia has a considerable impact on the survival and health-related quality of life (HRQoL) of CLL patients. In addition to the impact on patients' health, CLL places a considerable economic burden on the Spanish National Health System (NHS)¹.

In recent years, great progress has been made in understanding the biology of CLL, leading to significant advances in the treatment of this disease. In particular, oral targeted therapies have demonstrated remarkable results in CLL patients, improving both progression-free survival (PFS) after treatment and overall survival (OS). As stated in the latest clinical practice guideline of the European Society for Medical Oncology (ESMO), the United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have recently approved various combinations of oral drugs for the treatment of CLL in both first-line and relapse settings⁴. Other therapies are expected to become available in the near future^{1,5,6}.

New treatments pose a major challenge, mainly due to their economic burden¹. A specific concern is their long treatment duration, an aspect that is expected to improve with the development of CLL therapies with a defined fixed treatment duration. The aim of this study was to perform a cost minimisation analysis of CLL for the Spanish NHS under two scenarios: the first, without oral targeted therapies; and the second, with the introduction of fixed time duration (FTD) oral therapies. The specific FTDs included in the model were the combinations venetoclax and obinutuzumab and venetoclax and rituximab.

Methods

We conducted the CLL cost minimisation analysis from the perspective of the Spanish NHS by adapting a model previously used in the United States⁵ and Canada^{7,8}. This model was developed to analyse the economic burden of CLL before and after the introduction of FTDs and was subsequently adapted to the Spanish healthcare setting. Thus, on 19 November 2019, we conducted a literature search on the OVID platform, combining terms relating to the pathology of interest with terms relating to the inputs needed to adapt the model and terms to identify references in the Spanish population. The search was limited to references published in the last 5 years in English or Spanish. It was completed with a review of the grey literature. Subsequently, an expert group (the authors of this article) validated the scenarios, assumptions, and inputs by consensus and completed the information needed to perform the analysis.

Study design and population

The population included in the analysis comprised adult patients (at least 18 years) diagnosed with CLL from 2011 to 2025 in Spain. These patients

orales de duración fija. Los costes totales desde 2011 a 2025 en el escenario sin terapias orales de duración fija ascendieron a 4.676,7 millones de € y a 4.111,8 millones de € en el escenario con terapias orales de duración fija. Así, la introducción de las terapias orales de duración fija supondría un ahorro de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado). El coste total por paciente en este periodo de tiempo pasaba de 266.019 € en el escenario sin terapias orales de duración fija a 236.852 € en el escenario con terapias orales de duración fija, suponiendo un ahorro de 29.167 € por paciente.

Conclusiones: Este estudio estima que la introducción de las terapias orales de duración fija para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica entre 2011 y 2025 supone un ahorro para el Sistema Nacional de Salud español de 564,9 millones de € (12,1% del total del coste de atención de los pacientes con leucemia linfocítica crónica durante el periodo evaluado).

were divided according to deletions on the short arm of chromosome 17 (del(17p)), fit or unfit status, age less than 65 or at least 65 years, and immunoglobulin heavy chain mutation (IGHV) status as key criteria to guide treatment. The initial population for 2011 was calculated by including new incident cases from 2000 to 2010 in Spain^{1,3} in the model, stratified according to clinical practice from this time period. Following this procedure, the model generated a population representing 2011 epidemiological data (prevalence). Data on PFS and OS were obtained from the clinical trials of the treatments considered in the model. Finally, data on overall mortality of the Spanish population was also used⁹.

The clinical course of CLL patients was represented in a Markov model including four health states: watchful waiting, first-line treatment, relapse, and death⁵. We assumed that most of the patients with a new diagnosis of CLL were not treated with active therapies and they were therefore included in the model in the watchful waiting state^{10,11}. Once patients required treatment, they were moved to the first-line treatment state. After first-line treatment failure, patients were moved to the relapsed state and received second-line treatment. If treatment duration was fixed, patients continued in the first-line or relapsed state without active treatment. Patients with second-line treatment failure discontinued the active treatment they were receiving. Patients could transition to the dying state from any of the other states described. We estimated the probabilities of transition between the different health states based on treatment time, PFS, and OS data from the clinical trials.

Treatment strategies

The CLL treatment pattern was defined according to patient type by disease status, age, presence or absence of del(17p) determined by fluorescence *in situ* hybridisation (FISH), IGHV mutation status, and year of treatment. Table 1 shows the different parameters included in the model, as well as each of their values.

The treatment algorithm was simulated from 2011 to 2025, dividing this time interval into five periods (2011-2015, 2016-2017, 2018-2019, 2020-2021, and 2022-2025), representing the evolution of standard care, as well as changes in actual clinical practice due to the entry of oral targeted therapies, all of which was validated by the clinical expert group. The second model was of a parallel clinical scenario which included the introduction of the FTD regimen.

The proposed scenarios were defined taking into account the therapies available in Spain and funded by the Spanish NHS in each time period. To simplify the model, a single treatment option was assumed for each type of patient and time period, such that 100% of the patients were on treatment with the most widely used option at each time point. In this respect, both scenarios were identical in terms of treatments and CLL management in the period from 2011 to 2019, inclusive, because FTD treatments only started to be marketed in Spain at the end of 2019 in Spain. Thus, for the purposes of the analysis, it was assumed that FTDs were marketed at the beginning of 2020 (Figure 1).

Direct costs

The cost minimisation analysis was conducted from the perspective of the Spanish NHS. Thus, the only costs considered were the following direct

Table 1. Parameters included in the model

| Parameter | Value | Source |
|---|-------------|----------------|
| Probability of watchful waiting at the time of diagnosis | 85.0% | 5 |
| Prevalence of del(17)p | 7.0% | 1 |
| Probable age at diagnosis | < 65 years | 35.0% |
| | 65-70 years | 15.0% |
| | > 70 years | 50.0% |
| Probability of the patient being fit | < 65 years | 87.5% |
| | 65-70 years | 50.0% |
| | > 70 years | 25.0% |
| IGHV mutation rate | 60.0% | Expert opinion |
| IGHV nonmutation rate | 40.0% | Expert opinion |
| Administration route | Oral | 5.0% |
| | IV | 95.0% |
| Probability of discontinuation of oral targeted therapy for each 4-week cycle in 1st-line treatment | 0.7% | 19 |
| Probability of discontinuing oral targeted therapy for each 4-week cycle in relapsed patients | 1.4% | 19 |

del(17p): deletions in the short arm of chromosome 17; IGHV: immunoglobulin heavy-chain; IV: intravenous.

health care costs: pharmacological, administration, tests performed, routine visits, hospitalisations, and the management of adverse events. All these costs were updated to 2019 euros based on the average annual consumer price index published for the year of the cost used and its correction to 2019¹² without including any discount rate.

To estimate the pharmacological costs, we used the Summary of Product Characteristics for each drug to obtain the dose, frequency in each of the cycles, and administration route of the treatment regimens included in the model¹³, all of which were validated by the expert group in case of doubt or nonspecific dosage. Regarding drugs with variable dosing according to patient weight or body surface area, we assumed a weight of 79.0 kg and a body surface area of 1.92 m², which are averages for the CLL patient population¹⁴. For each drug, we used the laboratory selling price (LSP) excluding VAT as published in the Official College of Pharmacists database¹⁵ as

well as the deductions established by Royal Decree-Law 8/2010, as amended by Royal Decree-Law 9/2011¹⁶. In the case of different pharmaceutical forms of the same drug, we used the average cost price per milligram of all the forms (Table 2).

The cost of administration was taken into account only for intravenous (IV) administration, which reached an estimated cost of €312.19 per session¹⁷. Fludarabine and cyclophosphamide are marketed for both oral and IV administration. Based on the criteria of experts in clinical practice, we assumed that 95% of these drugs were administered IV. The model assumes that the number of IV administrations for each treatment regimen was the maximum number of times per cycle that the patient attended for the IV administration of that treatment regimen, as indicated in each drug's SPC¹³ and that no treatment was administered during the maintenance period.

Table 2. Dose, administration route, and cost of chronic lymphocytic leukaemia treatments included in the model¹³

| Active ingredient | Administration route | First treatment cycle | Subsequent treatment cycles (2 to 6 inclusive) | Average LSP/mg* |
|-------------------|----------------------|--|--|-----------------|
| Bendamustine | IV | 90 mg/m ² on d 1 and d 2 (1st line) 70 mg/m ² on d 1 and d 2 (2nd line) | | €2.01 |
| Cyclophosphamide | Oral | 200 mg/d | | €0.00 |
| Cyclophosphamide | IV | 250 mg/m ² /d from d 1 to d 3 | | €0.01 |
| Chlorambucil | Oral | 0.5 mg/kg/d on d 1 and d 15 | | €0.01 |
| Fludarabine | Oral | 40 mg/m ² /d from d 1 to d 5 | | €2.21 |
| Fludarabine | IV | 25 mg/m ² /d, from d 1 to d 5 | | €1.00 |
| Ibrutinib | Oral | 420 mg/d | | €0.52 |
| Idelalisib | Oral | 150 mg/b.i.d | | €0.58 |
| Obinutuzumab | IV | 1,000 mg on d 1, d 8, and d 15 | 1,000 mg on d 1 | €3.97 |
| Rituximab | IV | 375 mg/m ² on d 1 | 500 mg/m ² on d 1 | €2.08 |
| Venetoclax | Oral | Week 1: 20 mg/d; Week 2: 50 mg/d Week 3: 100 mg/d; Week 4: 200 mg/d Week 5: 400 mg/d | 400 mg/d | €0.60 |

*Average cost (LSP) per mg of all forms.

b.i.d: twice a day; d: day; IV: intravenous; LSP: laboratory selling price.

Figure 1. Management strategies for patients with chronic lymphocytic leukaemia.

A) Scenario 1: Oral targeted therapies without chemotherapy-free fixed treatment duration

| SCENARIO 1: Oral targeted therapies without FTDs | | | | | |
|---|---------|----------------|------------|------------|------|
| Without del(17p), Fit (<65), without IGHV mutation* | | | | | |
| First line | FCR | FCR | Ibrutinib | Ibrutinib | |
| Relapse | BR | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Fit (<65), IGHV mutation* | | | | | |
| First line | FCR | FCR | Ibrutinib | | |
| Relapse | BR | Ibrutinib | Venetoclax | | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Fit (≥65) | | | | | |
| First line | BR | BR | Ibrutinib | | |
| Relapse | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Unfit | | | | | |
| First line | BR | Clb + O | Ibrutinib | Ibrutinib | |
| Relapse | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Del(17p) | | | | | |
| First line | BR | Ibrutinib | Ibrutinib | | |
| Relapse | Clb + R | Idelalisib + R | Venetoclax | Venetoclax | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |

B) Scenario 2: Oral targeted therapies with chemotherapy-free fixed treatment duration

| SCENARIO 2: Oral targeted therapies with FTDs | | | | | |
|---|---------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Without del(17p), Fit (<65), Without IGHV mutation* | | | | | |
| First line | FCR | FCR | Ibrutinib | Ibrutinib | Venetoclax + O |
| Relapse | BR | Ibrutinib | Venetoclax | Venetoclax + R | Ibrutinib |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Fit (<65), IGHV mutation* | | | | | |
| First line | FCR | FCR | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Relapse | BR | Ibrutinib | Venetoclax + R | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Fit (≥65) | | | | | |
| First line | BR | BR | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Relapse | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax + R | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Without del(17p), Unfit | | | | | |
| First line | BR | Clb + O | Ibrutinib | Venetoclax + O | |
| Relapse | Clb + R | Ibrutinib | Venetoclax | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |
| Del(17p) | | | | | |
| First line | BR | Ibrutinib | Venetoclax + O | | |
| Relapse | Clb + R | Idelalisib + R | Venetoclax | Ibrutinib | |
| 2011 | 2016 | 2018 | 2020 | 2022 | 2025 |

*During the period 2011 to 2016, treatment was not based on the patients' IGHV status.
 BR: bendamustine, rituximab; Clb + O: chlorambucil, obinutuzumab; Clb + R: chlorambucil, rituximab; del(17p): deletion on the short arm of chromosome 17; FCR: fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; FTD: chemotherapy-free fixed treatment duration oral targeted therapies; IGHV: immunoglobulin heavy-chain; O: obinutuzumab; R, rituximab.

Monitoring costs included routine patient visits and tests as well as hospitalisations. The amount of each of these resources was quantified using expert judgement, while unit costs were obtained from the health care cost database¹⁷. The model included different monitoring costs depending on the treatment and the treatment cycle and/or period. Based on the monitoring validated with experts, the watchful waiting period entailed an estimated cost of €184.94, irrespective of treatment. In addition, the model estimated a cost of €5,928.19 for CLL patients who progressed to second-line treatment, regardless of first-line treatment.

The cost estimate for adverse events associated with each treatment regimen was limited to grade 3 or 4 adverse events: neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, infections (non-specific viral/bacterial), atrial fibrillation, hypertension, and bleeding. The percentage of patients experiencing each adverse event was obtained from the literature review. The cost of each adverse event, irrespective of treatment, was estimated using the

cost of the corresponding diagnosis-related groups (DRGs) weighted by the number of cases of each DRG in the same year¹⁸. The cost of infections was estimated as the mean of the DRGs for bacterial and viral infections of unspecified location.

Results

In the scenario without FTDs, the total number of people diagnosed with CLL was estimated to increase from 13,726 in 2011 to 19,357 (41.0% increase) in 2025. With the introduction of FTDs, the total number of people with CLL in 2025 would be 19,196 (39.9% increase) by 2025. The average annual prevalence of CLL from 2011 to 2025 was estimated to be 16,436 patients in the scenario without FTDs and 16,413 patients in the scenario with FTDs.

Table 3 shows the different costs for each of the treatments included in the model. From the perspective of the Spanish NHS, the total costs from

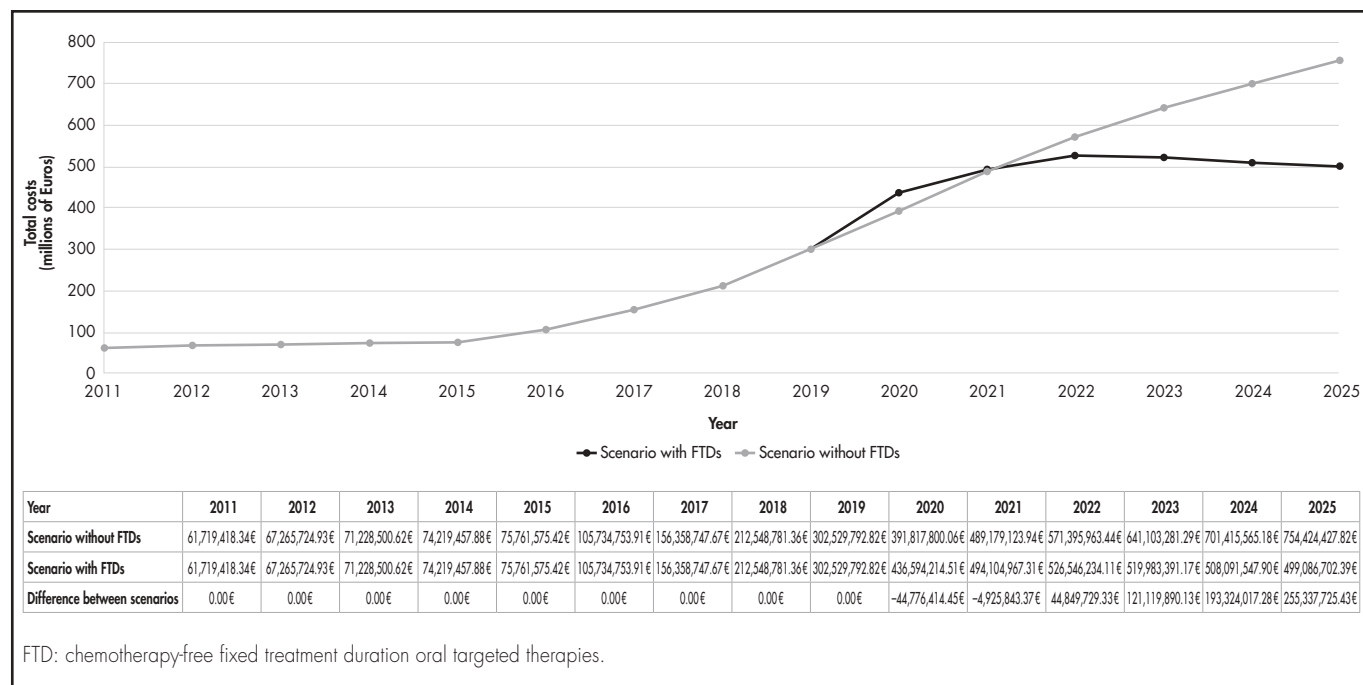
Table 3. Costs associated with each of the chronic lymphocytic leukaemia treatments included in the model

| Treatment | Type of cost | Cycle 1 | Cycle 2 | Cycle 3 | Cycle 4 | Cycle 5 | Cycle 6 | Further cycles | Maintenance | Treatment- and Progression-Free Period |
|----------------|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|----------------|-------------|--|
| FCR (IV) | Pharmacological | 1,751.57€ | 2,251.28€ | 2,251.28€ | 2,251.28€ | 2,251.28€ | 2,251.28€ | - | - | - |
| | Administration | 936.57€ | 936.57€ | 936.57€ | 936.57€ | 936.57€ | 936.57€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,577.59€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | - | - | 69.70€ |
| FCR (Oral) | Pharmacological | 2,241.42€ | 2,741.13€ | 2,741.13€ | 2,741.13€ | 2,741.13€ | 2,741.13€ | - | - | - |
| | Administration | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,577.59€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | - | - | 69.70€ |
| Clb + O | Pharmacological | 11,434.37€ | 3,811.97€ | 3,811.97€ | 3,811.97€ | 3,811.97€ | 3,811.97€ | - | - | - |
| | Administration | 1,248.76€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,450.49€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | - | - | 69.70€ |
| Clb + R | Pharmacological | 1,499.92€ | 1,999.64€ | 1,999.64€ | 1,999.64€ | 1,999.64€ | 1,999.64€ | - | - | - |
| | Administration | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,450.49€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | 242.09€ | - | - | 69.70€ |
| BR | Pharmacological, 1st line | 2,193.10€ | 2,692.82€ | 2,692.82€ | 2,692.82€ | 2,692.82€ | 2,692.82€ | - | - | - |
| | Pharmacological, 2nd line | 2,038.89€ | 2,538.61€ | 2,538.61€ | 2,538.61€ | 2,538.61€ | 2,538.61€ | - | - | - |
| | Administration | 624.38€ | 624.38€ | 624.38€ | 624.38€ | 624.38€ | 624.38€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,651.10€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | 341.72€ | - | - | 69.70€ |
| Ibrutinib | Pharmacological | 5,898.48€ | 5,898.48€ | 5,898.48€ | 5,898.48€ | 5,898.48€ | 5,898.48€ | 5,898.48€ | - | - |
| | Administration | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Monitoring | 1,822.57€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | - | 473.58€ | - |
| Idelalisib + R | Pharmacological | 6,031.65€ | 6,531.36€ | 6,531.36€ | 6,531.36€ | 6,531.36€ | 6,531.36€ | 4,532.50€ | - | - |
| | Administration | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 1,822.57€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | 346.07€ | - | 473.58€ | - |
| Venetoclax | Pharmacological | 1,432.99€ | 6,196.70€ | 6,196.70€ | 6,196.70€ | 6,196.70€ | 6,196.70€ | 6,196.70€ | - | - |
| | Administration | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | Monitoring | 2,105.55€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | - | 636.81€ | - |
| Venetoclax + R | Pharmacological | 2,932.13€ | 8,195.56€ | 8,195.56€ | 8,195.56€ | 8,195.56€ | 8,195.56€ | 96,125.10€* | - | - |
| | Administration | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 2,905.13€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | 406.32€ | - | 636.81€ | 13.79€ |
| Venetoclax + O | Pharmacological | 12,866.59€ | 10,007.90€ | 10,007.90€ | 10,007.90€ | 10,007.90€ | 10,007.90€ | 36,014.51€* | - | - |
| | Administration | 1,248.76€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | 312.19€ | - | - | - |
| | Monitoring | 2,716.92€ | 408.06€ | 408.06€ | 408.06€ | 408.06€ | 408.06€ | - | 403.20€ | 13.17€ |

*Data weighted per patient taking into account the probability of progression, death, and discontinuation of oral therapies per cycle and line of treatment.

BR: bendamustine, rituximab; Clb + O: chlorambucil, obinutuzumab; Clb + R: chlorambucil, rituximab; FCR: fludarabine, cyclophosphamide, rituximab; IV: intravenous; O: obinutuzumab; R: rituximab.

Figure 2. Total costs from 2011 to 2025.



2011 to 2025 would be €4,676.7 million in the scenario without FTDs and €4,111.8 million in the scenario with FTDs (Figure 2): thus, the introduction of FTDs would result in savings of €564.9 million. These savings would imply a 12.1% reduction in the cost of caring for CLL patients over the period assessed. As shown in figure 2, the differences between the alternatives assessed begin to be seen from 2020 onward, which is the year in which FTDs become available for use in clinical practice in Spain. After a slight increase in total costs during 2020, from 2022 until the end of the study period, there would be a decrease in total costs of care for LLC patients, which is related to the fixed duration of some of the treatments used.

The total savings would amount to €475.1 million (84.1%) in first-line treatments after watchful waiting and €90.8 million (15.9%) in treatments after relapse or the discontinuation of first-line treatment (see Figure 2).

The total cost per patient from 2011 to 2025 would rise from €266,019 in the scenario without FTDs to €236,852 in the scenario with FTDs, saving the Spanish NHS €29,167 per patient.

Discussion

The introduction of oral targeted therapies for the treatment of CLL led to improved OS in CLL patients compared to OS under standard therapies. This improvement was a relevant advance for CLL patients¹⁹, although there was an increase in their cost of treatment. Thus, the introduction of FTDs represents a significant advance in CLL treatment, allowing health care systems to predict treatment duration and the cost of care of CLL patients. Our study projected an annual increase in the number of CLL patients and in the total direct costs of managing these patients. Specifically, the total costs from 2011 to 2025 would be €4,676.7 million in the scenario without FTDs, representing an increase of 1,222.35% over this period, and €4,111.8 million in the scenario with FTDs, representing an increase of 808.64% over the same period (Figure 2). Thus, the introduction of FTDs would generate considerable resource savings of €564.9 million (12.1% of the total cost of care for CLL patients) for the Spanish NHS over the entire period under assessment. If these results are confirmed in further studies, FTDs would be a treatment alternative offering good efficacy results for CLL patients, while optimising the use of health care resources in health systems.

An analysis of the total direct costs shows that, for all treatments, the highest costs are pharmacological ones. The highest pharmacological cost was that of ibrutinib as monotherapy (€41,289.36), which is one of the most recommended treatments in both first-line and relapse settings⁶.

The highest administration cost was that of IV fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in combination (€5,619.42) because it was the treatment included in the model with the most IV administrations¹³.

Monitoring costs ranged from €2,730.64 for the chlorambucil combinations to €5,587.33 for the venetoclax and rituximab combination. In the latter case, more resources were used, mainly in the form of routine visits.

Few studies have investigated CLL disease burden or its cost minimisation and of these, none have been conducted in Spain. A study conducted in Germany in 2008 estimated a CLL prevalence of 4.9/10,000 inhabitants, with an estimated CLL disease burden of €4,946 per patient and an average total annual cost of €201 million within the setting of the German NHS²⁰. The mean cost per patient in our study was much higher in the scenarios without and with FTDs (€266,019 and €236,852 per patient and a total cost of €311.8 million and €274.1 million, respectively). However, the studies are not comparable because the German study was conducted before the introduction oral targeted therapies which, as we have highlighted, brought about a radical change in the management of the disease. Therefore, the pharmacological cost was much lower in that study than in ours.

This study has some limitations, the first of which stems from the fact that the model represents a simplification of reality which, although based on the best possible evidence, can never be an accurate representation of real clinical practice. In this sense, one of the limitations is the assumption of a single treatment option for each type of patient and time period, which means that the costs associated with other treatments were not taken into account. This simplification of reality implies that the savings estimated in our analysis would be the maximum achievable, since all patients would follow the therapeutic strategies presented in the analysis. Although the choice of treatment was made on a case-by-case basis, the clinical experts agreed that the typical patient in each of the categories described in the model used the treatment alternatives

most widely used in each of the time periods considered. On the other hand, the lack of data was completed and validated by the expert panel based on the literature review, thus reducing the model's uncertainty. Another limitation is that the analysis was conducted using the public prices of medicines: thus, the results could be affected by differences between these prices and the prices of the same drugs, which are reimbursed by the health care service. This aspect could impact the magnitude of the difference between the strategies assessed. However, any such difference is unlikely to affect the direction of the results obtained in favour of strategies that include FTDs, and thus, the conclusion of the study. Another potential limitation is that some of the patient subtypes included in the model did not differentiate between patients with or without the IGHV mutation status or did not include TP53 mutation status. After assessing this aspect, we assumed that the treatment and management differences in these patient subtypes between the two scenarios would be minimal and the model was simplified. Although these limitations could lead to underestimations or overestimations of the costs included in the model, the analysis is considered to be reflecting real clinical practice. The model included a population with a range of health states, treatments, and stratifications, for which we do not have data on specific prevalence. This implies that this prevalence had to be estimated from the incidence rates of previous years, and so the results of this study should be interpreted taking this nuance into account. On the other hand, the PFS and OS data included in the model were taken from clinical trials, which may lead to overestimations compared to these aspects in clinical practice (e.g. exclusion of comorbidities, better stratification, or age of patients). Finally, in the absence of a sensitivity analysis, it was not possible to assess the effect of uncertainty in variations in the model parameters on the results. Although this effect cannot be ignored, it was minimised by the expert panel, who provided their expertise and real-world knowledge of the disease, such that the model would be as close as possible to real clinical practice.

This economic analysis shows how the direct cost of CLL varies in the era of oral targeted therapies with the introduction of FTDs. From the perspective of the Spanish NHS, this introduction would result in savings of €564.9 million

(12.1% of the total health costs for CLL patients during the period assessed). Although further studies are needed to assess the full effects and costs associated with CLL treatment, the present study may help to define future cost-saving therapeutic strategies.

Funding

The study was designed, conducted, and funded by AbbVie.

Acknowledgments

The authors would like to acknowledge the support of María del Carmen Barrull Santamaría and Daniel Callejo Velasco de IQVIA in study design, data analysis, and medical writing. This support was funded by AbbVie.

Conflicts of interest

Dr. Montañés: Advisory board of AbbVie. Dr. Casado: Advisory board of AbbVie. Dr. Medina: Advisory board of AbbVie. Dr. Nieto: Consultancies for AbbVie and Boehringer, as well as training activities for Roche, Janssen, and Astellas. Dr. Ramírez: Advisory boards and presentations for Novartis, AbbVie, BMS, Gilead, Takeda, Janssen, Roche, Pfizer, Amgen, EUSA Pharma.

Presentation at congresses

The results of this work were previously presented at the LXII National Congress of the SEHH and XXXVI National Congress of the SETH.

Contribution to the scientific literature

Development of a cost minimisation analysis of chronic lymphocytic leukaemia with chemotherapy-free fixed time duration oral targeted therapies.

The results may help in making decisions on optimising resources in clinical practice.

Bibliography

1. Global LLC. Iniciativa estratégica de salud en Leucemia Linfocítica Crónica [monography at Internet]. 2018 [accessed 11/11/2019]. Available at: <https://www.semfiyc.es/wp-content/uploads/2019/07/Informe-GlobalLLC-Documento-de-consenso.pdf>
2. González-Rodríguez AP, González García E, Fernández Álvarez C, González Huerta AJ, González Rodríguez S. Estudio epidemiológico y comparación de los índices pronósticos del MD Anderson Cancer Center y el índice del Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto en pacientes con leucemia linfática crónica de células B. *Med Clín.* 2009;133(5):161-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2008.09.046
3. REDECAN. Estimaciones de la incidencia de cáncer en España. Red Española de Registros de Cáncer; 2019 [webpage]. 2019 [accessed 12/10/2019]. Available at: <http://www.redecana.es/redecana.org/es/index.html>
4. Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Niemann CU, Kater AP, et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(1):23-33. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.09.019
5. Chen Q, Jain N, Ayer T, Wierda WG, Flowers CR, O'Brien SM, et al. Economic Burden of Chronic Lymphocytic Leukemia in the Era of Oral Targeted Therapies in the United States. *J Clin Oncol.* 2017;35(2):166-74. DOI: 10.1200/jco.2016.68.2856
6. Pérez AM, Payer AR, Rivas JAH, Pueyo JL, De la Serna Torroba J, Lapidiera RA, et al. Guía Nacional de Leucemia Linfática Crónica y Linfoma Linfocítico [monography at Internet]. 3.ª ed. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC); 2019 [accessed 21/11/2019]. Available at: https://www.seth.es/biblioteca/virtual/GELLC/Guia_Clinica_LLC_2019.pdf
7. Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. Impact of oral targeted therapy on the economic burden of CLL in Canada. *ISPOR Europe* 2019. Copenhagen, Denmark; 2019.
8. Lachaine JBC, Guinan K, Thebault P, Aw A, Banerji V, Fleury I, et al. The Economic Burden of CLL in Canada Associated with the Adoption of Oral Targeted Therapy. *CAPT 2019 Annual Conference.* Toronto, Ontario, Canada; 2019.
9. Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [webpage]. 2019 [accessed 11/29/2019]. Available at: <https://www.ine.es/>
10. Wierda WG, O'Brien S, Wang X, Faderl S, Ferrajoli A, Do KA, et al. Multivariable model for time to first treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4088-95. DOI: 10.1200/jco.2010.33.9002
11. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. *Am J Hematol.* 2015;90(5):446-60. DOI: 10.1002/ajh.23979
12. Instituto Nacional de Estadística (INE). Índice de Precios de Consumo. Base 2016. Medias anuales [webpage]. 2020 [accessed 04/22/2020]. Available at: <http://www.ine.es>
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS-CIMA [webpage]. 2020 [accessed 02/11/2020]. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
14. Sicras-Mainar A, Castro A, Navarro-Artieda R. Características clínicas y respuesta al tratamiento de pacientes adultos con leucemia linfática crónica (LLC) y linfoma no Hodgkin (LNH). *Gaceta Médica de México.* 2016;152(1):59-69.
15. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). Base de datos BotPlus 2.0 [webpage]. 2020 [accessed 02/11/2020]. Available at: <https://botplusweb.portalafarma.com/botplus.aspx>
16. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Listado de medicamentos afectados por las deducciones del Real Decreto-Ley 8/2010. *Febrero 2020* [webpage]. 2020 [accessed 02/11/2020]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/notasInfor.htm>

17. Oblikue Consulting. e-salud. eSalud-Información económica del sector sanitario [webpage]. 2020 [accessed 02/11/2020]. Available at: <http://esalud.oblikue.com/>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal Estadístico. Consulta Interactiva del Sistema Nacional de Salud [webpage]. 2017 [accessed 12/08/2019]. Available at: <https://estadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/PUBLICOSNS>
19. Burger JA, Tedeschi A, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, *et al.* Ibrutinib as Initial Therapy for Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *New Eng J Med.* 2015;373(25):2425-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1509388
20. Blankart CR, Koch T, Linder R, Verheyen F, Schreyögg J, Stargardt T. Cost of illness and economic burden of chronic lymphocytic leukemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:32. DOI: 10.1186/1750-1172-8-32



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica

Comparison of four valproic acid free fraction determination methods used in clinical practice

Macarena García-Trevijano-Cabetas¹, Adrián Poveda-Escolar², Ana Cordero-Guijarro³, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz², Silvia Peña-Cabia², Benito García-Díaz²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España.

³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Macarena García-Trevijano Cabetas
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, España.

Correo electrónico:
macarena.garciatrevijano@salud.madrid.org

Recibido el 17 de junio de 2021;
aceptado el 10 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.11774

Cómo citar este trabajo

García-Trevijano-Cabetas M, Poveda-Escolar A, Cordero-Guijarro A, Salcedo-Mingoarranz AL, Peña-Cabia S, García-Díaz B. Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica. *Farm Hosp.* 2022;46(2):80-3.

Resumen

Objetivo: La fracción de ácido valproico libre aumenta en pacientes con hipoalbuminemia. Se han publicado diferentes métodos para su estimación. El objetivo de este estudio es valorar la fiabilidad de dichos métodos en nuestra población y proponer un nuevo método de estimación.

Método: Análisis retrospectivo realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa en pacientes ingresados entre octubre de 2017 y febrero de 2019 con al menos una concentración valle de ácido valproico. Los métodos de estimación empleados fueron los de Kodama, Hermida, Doré y un nuevo método propuesto, diseñado por García. A partir de 17 mediciones de ácido valproico se comparó el ácido valproico libre estimado con cada método y el obtenido en el laboratorio. Se calcularon la exactitud y la precisión mediante el error medio y el error cuadrático medio, respectivamente.

Resultados: La comparación entre los valores observados y predichos de ácido valproico libre por los distintos métodos evaluados pone de manifiesto que el de mayor fiabilidad es el diseñado por García, al presentar la mejor exactitud y precisión. Los peores resultados son los del método Kodama, al no considerar la albuminemia, variable fundamental

Abstract

Objective: Given that hypoalbuminemia tends to result in higher free fraction concentrations of valproic acid, different methods have been developed to determine the latter in patients with this condition. The aim of this study is to assess the reliability of these methods and, if necessary, design a new estimation method.

Method: A retrospective analysis was carried out by the Pharmacy Department of Severo Ochoa University Hospital of admitted patients with at least one trough concentration of valproic acid between October 2017 and February 2019. The estimation methods used were those developed by Kodama, Hermida, Doré, as well as a new method proposed in the study. A total of 17 serum valproic acid concentrations were used to determine the free fraction of valproic acid with each method; the values obtained were compared with the results obtained following laboratory determinations. Accuracy and precision were calculated using mean error and root mean square error, respectively.

Results: The comparison between observed and predicted free valproic acid values using the methods under investigation showed that the method proposed in this study provides the highest reliability as it presents the highest accuracy and precision. The worst results were those obtained using

PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Hipoalbuminemia; Fracción libre; Método de estimación; Monitorización farmacoterapéutica; Exactitud; Precisión.

KEYWORDS

Valproic acid; Hypoalbuminemia; Free fraction; Estimation method; Therapeutic drug monitoring; Accuracy; Precision.



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.

que condiciona la concentración, el efecto terapéutico y la toxicidad de este fármaco.

Conclusiones: El método diseñado por García ha demostrado ser mejor que otros métodos, por lo que puede ser propuesto para estimar con fiabilidad el ácido valproico libre en pacientes con hipoalbuminemia, aunque se precisa aplicarlo en un mayor número de pacientes para confirmar su utilidad.

Introducción

El ácido valproico (AV) es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de diversos tipos de epilepsia, el trastorno bipolar y en determinadas patologías neurológicas como la migraña y el dolor neuropático¹⁻³. El AV desarrolla su efecto farmacológico a través de varios mecanismos, entre los que se incluye el aumento de síntesis de ácido gamma-aminobutírico (GABA), la disminución de la síntesis de glutamato y el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje y los canales de calcio tipo T⁴. Alrededor del 90% del AV se encuentra unido a proteínas plasmáticas, fundamentalmente a la albúmina, siendo esta unión dosis-dependiente y saturable, factor que junto con su estrecho margen terapéutico y elevada variabilidad farmacocinética justifica la monitorización de sus niveles plasmáticos^{1,5}.

Habitualmente se monitoriza la concentración de ácido valproico total (TVPA), sin embargo, en situaciones donde disminuye su unión a proteínas plasmáticas, la fracción de ácido valproico libre (FVPA) plasmático aumenta. Así, queda una mayor concentración de fármaco disponible para realizar su efecto farmacológico, aumentando también el riesgo de toxicidad. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas y vómitos, somnolencia, temblor, confusión, ganancia de peso, hiperamonemia y elevación de enzimas hepáticas¹. En pacientes con hipoalbuminemia, es aconsejable monitorizar la concentración de FVPA, si bien su margen terapéutico no está claramente definido y hay disparidad de criterios entre diferentes autores⁶⁻⁸. Actualmente, el FVPA no se analiza de forma rutinaria, por lo que se han propuesto diversas ecuaciones matemáticas para su estimación a partir de la albuminemia y el TVPA^{9,12}.

Hermida *et al.*⁹ propusieron un método de predicción de la concentración de FVPA en función de la albuminemia, basándose en la relación obtenida por Parent *et al.*¹⁰:

$$\alpha = 130,69 \cdot e^{(0,00496 \cdot \text{Alb})}, \quad [\text{ecuación 1}]$$

donde α es la fracción de FVPA y Alb es la albúmina ($\mu\text{mol/l}$).

En pacientes con hipoalbuminemia, la FVPA se calcula como:

$$\alpha = C_L / C_T, \quad [\text{ecuación 2}]$$

donde α es la FVPA, C_L la concentración de fármaco libre y C_T la concentración de fármaco total.

En condiciones de normoalbuminemia, para una misma concentración libre de fármaco, la fracción libre se calcula:

$$\alpha_N = C_L / C_{N_L}, \quad [\text{ecuación 3}]$$

donde α_N es la FVPA, C_L la concentración de fármaco libre y C_{N_L} la concentración total de fármaco normalizada por los niveles de albúmina.

Combinando las ecuaciones 2 y 3 se obtiene una fórmula que permite estimar la concentración total de fármaco esperada en condiciones de hipoalbuminemia:

$$\alpha_N \cdot C_N = \alpha \cdot C_T \quad [\text{ecuación 4}]$$

Doré *et al.*¹¹ definieron un modelo derivado de una regresión lineal múltiple, que concluye que la concentración total del fármaco y la albuminemia son las variables que predicen las concentraciones de fármaco libres:

$$C_L = 103,667 + 0,362 \cdot C_T - 4,538 \cdot \text{Alb} \quad [\text{ecuación 5}]$$

Kodama *et al.*¹² propusieron una estimación de la concentración de FVPA a partir de una ecuación de unión de Scatchard que tiene en cuenta la constante media de asociación del fármaco a la albúmina y el número medio de lugares de unión a la albúmina:

$$C_L = \frac{1}{2} \left\{ C_T - (n(\text{Pt}) - \frac{1}{k} + [((n(\text{Pt}) - C_T + \frac{1}{k})^2 + \frac{4}{k} C_T]^{1/2}) \right\}, \quad [\text{ecuación 6}]$$

donde k es la constante de asociación a la albúmina media poblacional y $n(\text{Pt})$ el número medio poblacional de sitios de unión a albúmina.

Sin embargo, esta estimación no es precisa en pacientes con hipoalbuminemia, ya que no tiene en cuenta la albúmina plasmática, que afecta de forma directa a la fracción libre del AV.

the Kodama method, which does not consider albuminemia, an essential variable that determines the concentration, therapeutic effect and toxicity of valproic acid.

Conclusions: Given that the method proposed in this study proved to be superior to the other methods analyzed, we believe it can be reliably used to estimate free valproic acid levels in patients with hypoalbuminemia.

No obstante, ninguna de estas ecuaciones ha sido validada, existiendo una gran variabilidad cuando se aplican en poblaciones diferentes a las de los propios estudios. En consecuencia, estos métodos no pueden reemplazar a las técnicas de laboratorio, por lo que es aconsejable monitorizar su concentración^{8,12}.

El objetivo de nuestro estudio es valorar la fiabilidad de los métodos de estimación del FVPA en nuestra población mediante la comparación de las concentraciones de FVPA obtenidas en el laboratorio y las estimadas tanto por los métodos previamente descritos en la literatura como por el nuevo método definido por García *et al.*

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en la Unidad de Farmacocinética del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa. Los datos de los pacientes evaluados, ingresados entre octubre de 2017 y febrero de 2019, se obtuvieron de la historia clínica electrónica (Selene[®]), de la prescripción electrónica (Farhos[®]) y de la plataforma Infinity[®]. Se analizaron 17 niveles de TVPA y FVPA obtenidos de 15 pacientes, 8 mujeres y 7 hombres, de los cuales 11 eran epilépticos (73%) y 4 padecían trastorno bipolar (27%). Las muestras se extrajeron al final del intervalo de dosificación (concentración valle).

La cuantificación del FVPA se realizó en un laboratorio externo (Reference Laboratory) mediante ultrafiltración/inmuno-luminiscencia, técnica con una precisión inter e intraensayo de 6,3% y 4,6%, respectivamente. Los niveles de TVPA se analizaron en el laboratorio del hospital por enzimo-inmunoanálisis, con una precisión inter e intraensayo inferiores al 5%.

Para la estimación de los niveles de FVPA se utilizaron tres métodos previamente publicados por Hermida⁹, Doré¹¹ y Kodama¹² y un cuarto método propuesto por nuestro grupo (García *et al.*), que se basa en una modificación del método de Kodama¹². Consiste en corregir los valores medios poblacionales de unión a la albúmina en función de la albuminemia individual, multiplicando el número medio poblacional de sitios de unión a albúmina "n(Pt)" por la ratio α_N/α de Hermida⁹:

$$C_L = \frac{1}{2} \left\{ C_T - \frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - \frac{1}{k} + \left[\left(\frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - C_T + \frac{1}{k} \right)^2 + \frac{4}{k} C_T \right]^{1/2} \right\}, \quad [\text{ecuación 7}]$$

Los valores estimados por estos cuatro métodos se compararon con las concentraciones de FVPA determinadas en el laboratorio y se calcularon los errores de estimación (error medio [ME] y error cuadrático medio [RMSE]) para evaluar la exactitud y la precisión respectivamente¹³.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio se muestran en la tabla 1. Los resultados observados al analizar los cuatro

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes del estudio

| | Media \pm desviación estándar | Mínimo-Máximo |
|---|---------------------------------|---------------|
| Edad (años) | 74,6 \pm 8,1 | 61,9-87,0 |
| Peso (kg) | 74,7 \pm 9,9 | 59,6-84,7 |
| Albúmina (g/dl) | 28,8 \pm 4,3 | 23,0-36,0 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,7 \pm 0,2 | 0,3-1,0 |
| Concentración de ácido valproico total (mg/l) | 38,6 \pm 12,5 | 19,0-61,0 |
| Concentración de ácido valproico libre (mg/l) | 11,5 \pm 6,9 | 5,4-31,5 |

Tabla 2. Errores de predicción de los métodos evaluados para el cálculo de la concentración de ácido valproico libre

| Paciente | Albúmina (g/dl) | α (%) | TVPA (mg/l) | FVPA (mg/l) | | | | FVPA real (mg/l) | FVPA (%) | Hermida ¹¹ | | Doré ¹³ | | Kodama ¹⁴ | | García | |
|----------------|-----------------|--------------|-------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------|------------------|----------|-----------------------|---------|--------------------|---------|----------------------|----------|----------|---------|
| | | | | Hermida ¹¹ | Doré ¹³ | Kodama ¹⁴ | García | | | ME | RMSE | ME | RMSE | ME | RMSE | ME | RMSE |
| 1 | 2,3 | 24,9 | 30,0 | 7,5 | 10,8 | 1,8 | 10,4 | 7,9 | 26,3 | -0,4 | 0,4 | 2,9 | 2,9 | -6,1 | 6,1 | 2,5 | 2,5 |
| 2 | 2,3 | 24,9 | 58,0 | 14,4 | 20,9 | 4,7 | 32,5 | 31,5 | 54,3 | -17,1 | 17,1 | -10,6 | 10,6 | -26,8 | 26,8 | 1,0 | 1,0 |
| 2 | 2,3 | 24,9 | 24,0 | 6,0 | 8,6 | 1,3 | 7,0 | 5,6 | 23,3 | 0,4 | 0,4 | 3,0 | 3,0 | -4,3 | 4,3 | 1,4 | 1,4 |
| 3 | 2,4 | 23,2 | 49,0 | 11,4 | 17,0 | 3,5 | 23,1 | 22,1 | 45,1 | -10,7 | 10,7 | -5,1 | 5,1 | -18,6 | 18,6 | 1,0 | 1,0 |
| 4 | 2,7 | 18,7 | 32,0 | 6,0 | 8,9 | 1,9 | 8,1 | 6,3 | 19,7 | -0,3 | 0,3 | 2,6 | 2,6 | -4,4 | 4,4 | 1,8 | 1,8 |
| 5 | 2,7 | 18,7 | 19,0 | 3,6 | 4,2 | 1,0 | 3,4 | 6,5 | 34,2 | -2,9 | 2,9 | -2,3 | 2,3 | -5,5 | 5,5 | -3,1 | 3,1 |
| 6 | 2,7 | 18,7 | 42,0 | 7,9 | 12,5 | 2,8 | 13,6 | 14,3 | 34,0 | -6,4 | 6,4 | -1,8 | 1,8 | -11,5 | 11,5 | -0,7 | 0,7 |
| 7 | 2,8 | 17,4 | 30,0 | 5,2 | 7,5 | 1,8 | 6,5 | 5,4 | 18,0 | -0,2 | 0,2 | 2,1 | 2,1 | -3,6 | 3,6 | 1,1 | 1,1 |
| 8 | 2,8 | 17,4 | 58,0 | 10,1 | 17,6 | 4,7 | 23,4 | 15,1 | 26,0 | -5,0 | 5,0 | 2,5 | 2,5 | -10,4 | 10,4 | 8,3 | 8,3 |
| 9 | 2,9 | 16,2 | 61,0 | 9,9 | 18,1 | 5,1 | 23,7 | 14,6 | 23,9 | -4,7 | 4,7 | 3,5 | 3,5 | -9,5 | 9,5 | 9,1 | 9,1 |
| 10 | 3,0 | 15,0 | 36,0 | 5,4 | 8,3 | 2,2 | 7,4 | 11,2 | 31,1 | -5,8 | 5,8 | -2,9 | 2,9 | -9,0 | 9,0 | -3,8 | 3,8 |
| 11 | 3,1 | 14,0 | 38,0 | 5,3 | 8,4 | 2,4 | 7,3 | 7,0 | 18,4 | -1,7 | 1,7 | 1,4 | 1,4 | -4,6 | 4,6 | 0,3 | 0,3 |
| 12 | 3,1 | 14,0 | 48,0 | 6,7 | 12,0 | 3,4 | 11,7 | 16,0 | 33,3 | -9,3 | 9,3 | -4,0 | 4,0 | -12,6 | 12,6 | -4,3 | 4,3 |
| 13 | 3,3 | 12,1 | 36,0 | 4,4 | 6,4 | 2,2 | 5,3 | 8,8 | 24,4 | -4,4 | 4,4 | -2,4 | 2,4 | -6,6 | 6,6 | -3,5 | 3,5 |
| 14 | 3,5 | 10,5 | 30,0 | 3,2 | 2,9 | 1,8 | 3,2 | 7,3 | 24,3 | -4,2 | 4,2 | -4,4 | 4,4 | -5,5 | 5,5 | -4,1 | 4,1 |
| 15 | 3,5 | 10,5 | 26,0 | 2,7 | 1,5 | 1,5 | 2,6 | 8,8 | 33,8 | -6,1 | 6,1 | -7,3 | 7,3 | -7,3 | 7,3 | -6,2 | 6,2 |
| 15 | 3,6 | 9,8 | 39,0 | 3,8 | 5,5 | 2,5 | 4,5 | 7,6 | 19,5 | -3,8 | 3,8 | -2,1 | 2,1 | -5,1 | 5,1 | -3,1 | 3,1 |
| Media | 2,9 | 16,38 | 38,6 | 6,7 | 10,1 | 2,6 | 11,4 | 11,5 | 0,3 | -4,9 | 4,9 | -1,5 | 3,6 | -8,9 | 8,9 | -0,1 | 3,3 |
| Desv. estándar | 4,3 | 5,1 | 12,5 | 3,2 | 5,6 | 1,2 | 8,9 | 6,9 | 0,1 | 4,4 | 4,4 | 4,1 | 2,3 | 6,0 | 6,0 | 4,2 | 2,6 |
| Valor mínimo | 2,3 | 9,8 | 19,0 | 2,7 | 1,5 | 1,0 | 2,6 | 5,4 | 0,2 | -17,1 | 0,2 | -10,6 | 1,4 | -26,8 | 3,6 | -6,2 | 0,3 |
| Valor máximo | 3,6 | 24,9 | 61,0 | 14,4 | 20,9 | 5,1 | 32,5 | 31,5 | 0,5 | 0,4 | 17,1 | 3,5 | 10,6 | -3,6 | 26,8 | 9,1 | 9,1 |
| IC (95%) | 2,7-3,1 | 14,7-19,5 | 32,6-44,5 | 5,1-8,2 | 7,4-12,7 | 2,0-3,2 | 7,2-15,6 | 8,2-14,8 | 0,2-0,3 | -7,0-2,8 | 2,8-7,0 | -3,4-0,5 | 2,5-4,7 | -11,8-6,1 | 6,1-11,8 | -2,1-1,9 | 2,0-4,5 |

α (%): fracción de fármaco libre; FVPA: fracción de ácido valproico libre; IC: intervalo de confianza; ME: error medio; RMSE: error cuadrático medio. TVPA: ácido valproico total.

métodos se exponen en la tabla 2. El método de García *et al.* presenta la mejor exactitud y precisión, mientras que el método de Kodama muestra los peores resultados, como cabría esperar al ser únicamente aplicable en pacientes con niveles de albúmina dentro del rango de normalidad.

Discusión

Las concentraciones terapéuticas del TVPA se han establecido entre 50-100 $\mu\text{g/ml}$. En nuestro estudio, estas concentraciones están en la mayoría de los casos por debajo del intervalo terapéutico (media $38,6 \pm 12,5$ mg/l) por el cambio en la fracción libre (α). Esta es la ratio entre la concentración de FVPA y de TVPA y tiene un valor que varía en función de la concentración de TVPA y de la albúmina. Así, en pacientes con normoalbuminemia, para una concentración de TVPA entre 50 mg/l y 100 mg/l, α varía entre un 7,5% y un 15%, respectivamente. En condiciones de hipoalbuminemia, la FVPA aumenta debido a una disminución de los sitios de unión y hace que el AV escape del lugar habitual de muestreo (circulación general), disminuyendo por tanto la concentración de TVPA. Por ello, esta concentración no es fiable como método de monitorización proponiéndose la concentración real de FVPA. En nuestro estudio se observa que α está aumentada (media $16,38 \pm 12,5\%$) por la hipoalbuminemia. En cuanto al intervalo de la concentración de FVPA, Wallenberg *et al.*¹⁴ establecen un intervalo de 4-12 mg/l, lo que indicaría que en nuestro estudio hay un 87% de pacientes con concentraciones potencialmente tóxicas.

A pesar de ello, la determinación rutinaria de AV no incluye la monitorización de la concentración libre. Por ello, algunos autores han propuesto ecuaciones matemáticas para su estimación. Sin embargo, existen discrepancias en los resultados obtenidos por dichos métodos que ponen en duda su utilidad en la práctica clínica.

El método que más se aleja de la medida real es el de Kodama¹³, debido a que su ecuación se obtuvo de individuos con niveles normales de albúmina sérica. Así, todos los niveles de FVPA estimados por la ecuación de Kodama fueron infraestimados, obteniéndose los peores valores de precisión y exactitud (ME: -8,9 mg/l, RMSE: 8,9 mg/l). El estudio de Hermida⁹ infraestimó 16 de las 17 concentraciones de FVPA (ME: -4,9 mg/l, RMSE: 4,9 mg/l). Por el contrario, el método de estimación previamente publicado que mejor se ajustó a nuestra población fue el de Doré¹¹ (ME: -1,5 mg/l, RMSE: 3,6 mg/l).

Los autores proponemos una modificación a partir de Kodama *et al.* para ajustar las estimaciones de FVPA según la albuminemia del paciente. Los resultados obtenidos de la comparación entre los valores observados de FVPA y los predichos por los métodos evaluados ponen de manifiesto que el método diseñado por García *et al.* es el de mayor fiabilidad en nuestra población, presentando la mejor exactitud y precisión (ME: -0,1 mg/l, RMSE: 3,3 mg/l). Así, si la concentración de FVPA no puede determinarse, recomendamos estimarla a través de nuestra ecuación.

El pequeño tamaño de la muestra y el hecho de analizar únicamente pacientes con hipoalbuminemia constituyen las principales limitaciones de nuestro estudio. Además, 4 de las 17 determinaciones no corresponden a niveles de AV en estado de equilibrio, lo que podría suponer una alteración en la precisión de los resultados.

A la vista de los resultados obtenidos, se hace necesario realizar estudios con un mayor número de pacientes que permitan confirmar la utilidad del método propuesto y establecer nuevas ecuaciones más fiables de estimación de la concentración del FVPA, dada su importancia en los resultados clínicos del tratamiento.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Presentado en el 65.º Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Virtual. Octubre de 2020.

Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Depakine® [consultado 15/05/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/54470/FT_54470.html
2. Brown BL, Craycraft LK, Justice SB. Valproic Acid in the Treatment of Migraines. *Adv Emerg Nurs J*. 2020;42(4):243-53. DOI: 10.1097/TME.0000000000000319
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
4. Brenner GM, Stevens CW. *Farmacología básica*. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2019.
5. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-48. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000546
6. Smetana KS, Cook AM, Thompson Bastin ML, Oyler DR. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2016;36:116-24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.023
7. Valproic Acid, Free and Total [Internet]. *Laboratory Test Directory* [consultado 21/05/2021]. Disponible en: <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0099310>.
8. Drisaldi A, Weeda E, Neyens R, Orvin N, Bonilha L, Campbell Z, *et al*. Accuracy of valproic acid concentration correction based on serum albumin. *Neurocrit Care*. 2019;30(2):301-6. DOI: 10.1007/s12028-018-0627-4
9. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:489-93. DOI: 10.1254/jphs.fpe04007x
10. Parent X, Marzullo C, Guthub AM. Acide valproïque: estimation simple de la concentration sérique libre. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1993;51:649-50.
11. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:900-7. DOI: 10.1002/phar.1965
12. Kodama Y, Koike Y, Kimoto H, Yasunaga F, Takeyama M, Teraoka I, *et al*. Binding parameters of valproic acid to serum protein in healthy adults at steady state. *Ther Drug Monit*. 1992;14:55-60. DOI: 10.1097/00007691-199202000-00009
13. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetic Biopharm*. 1981;9:503-12. DOI: 10.1007/BF01060893
14. Wallenburg E, Klok B, De Jong K, De Maat M, Van Erp N, Stalpers-Konijnenburg S, *et al*. Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*. 2017;39:269-72. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000405

Aportación a la literatura científica

Este estudio es el primero que compara los métodos de estimación de la concentración plasmática de ácido valproico libre de diferentes autores. Además, se propone un nuevo método que aporta mayor exactitud y precisión en la estimación de ácido valproico libre en nuestros pacientes.



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Comparison of four valproic acid free fraction determination methods used in clinical practice

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica

Macarena García-Trevijano-Cabetas¹, Adrián Poveda-Escolar², Ana Cordero-Guijarro³, Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz², Silvia Peña-Cabia², Benito García-Díaz²

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid), Spain.

³Pharmacy Department, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Macarena García-Trevijano Cabetas
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, Spain.

Email:

macarena.garciatrevijano@salud.madrid.org

Received 17 June 2021;
Accepted 10 November 2021.
Early Access date (01/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.11774

How to cite this paper

García-Trevijano-Cabetas M, Poveda-Escolar A, Cordero-Guijarro A, Salcedo-Mingoarranz AL, Peña-Cabia S, García-Díaz B. Comparison of four valproic acid free fraction determination methods used in clinical practice. *Farm Hosp.* 2022;46(2):80-3.

Abstract

Objective: Given that hypoalbuminemia tends to result in higher free fraction concentrations of valproic acid, different methods have been developed to determine the latter in patients with this condition. The aim of this study is to assess the reliability of these methods and, if necessary, design a new estimation method.

Method: A retrospective analysis was carried out by the Pharmacy Department of Severo Ochoa University Hospital of admitted patients with at least one trough concentration of valproic acid between October 2017 and February 2019. The estimation methods used were those developed by Kodama, Hermida, Doré, as well as a new method proposed in the study. A total of 17 serum valproic acid concentrations were used to determine the free fraction of valproic acid with each method; the values obtained were compared with the results obtained following laboratory determinations. Accuracy and precision were calculated using mean error and root mean square error, respectively.

Results: The comparison between observed and predicted free valproic acid values using the methods under investigation showed that the method proposed in this study provides the highest reliability as it presents the highest accuracy and precision. The worst results were those obtained using

Resumen

Objetivo: La fracción de ácido valproico libre aumenta en pacientes con hipoalbuminemia. Se han publicado diferentes métodos para su estimación. El objetivo de este estudio es valorar la fiabilidad de dichos métodos en nuestra población y proponer un nuevo método de estimación.

Método: Análisis retrospectivo realizado por el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Severo Ochoa en pacientes ingresados entre octubre de 2017 y febrero de 2019 con al menos una concentración valle de ácido valproico. Los métodos de estimación empleados fueron los de Kodama, Hermida, Doré y un nuevo método propuesto, diseñado por García. A partir de 17 mediciones de ácido valproico se comparó el ácido valproico libre estimado con cada método y el obtenido en el laboratorio. Se calcularon la exactitud y la precisión mediante el error medio y el error cuadrático medio, respectivamente.

Resultados: La comparación entre los valores observados y predichos de ácido valproico libre por los distintos métodos evaluados pone de manifiesto que el de mayor fiabilidad es el diseñado por García, al presentar la mejor exactitud y precisión. Los peores resultados son los del método Kodama, al no considerar la albuminemia, variable fundamental

KEYWORDS

Valproic acid; Hypoalbuminemia; Free fraction; Estimation method; Therapeutic drug monitoring; Accuracy; Precision.

PALABRAS CLAVE

Ácido valproico; Hipoalbuminemia; Fracción libre; Método de estimación; Monitorización farmacoterapéutica; Exactitud; Precisión.



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

the Kodama method, which does not consider albuminemia, an essential variable that determines the concentration, therapeutic effect and toxicity of valproic acid.

Conclusions: Given that the method proposed in this study proved to be superior to the other methods analyzed, we believe it can be reliably used to estimate free valproic acid levels in patients with hypoalbuminemia.

Introduction

Valproic acid (VPA) is a drug that is widely used to treat various types of epilepsy as well as bipolar disorder and certain neurologic conditions such as migraine and neuropathic pain^{1,3}. VPA exerts its pharmacological effect through multiple mechanisms, among them an increase in the production of gamma-aminobutyric acid (GABA), a decrease in the synthesis of glutamate, and a blockade of voltage-gated sodium channels and T-type calcium channels⁴. Around 90% of VPA is bound to plasma proteins, chiefly albumin. This bond is dose-dependent and saturable which, together with VPA's narrow therapeutic margin and high pharmacokinetic variability, warrants close monitoring of its plasma levels^{1,5}.

Most commonly, it is the concentration of total valproic acid (TVPA) that gets measured. However, in cases where the binding of VPA is weaker, an increase is observed in the free fraction of the valproic acid (FVPA) in plasma. This means that a higher concentration of the drug becomes available to exert its pharmacological effect which, however, also increases the risk of toxicity. The most usual adverse reactions are nausea and vomiting, drowsiness, tremor, confusion, weight gain, hyperammonemia and elevated liver enzyme levels¹. Patients with hypoalbuminemia should have their free FVPA concentrations monitored, although VPA's therapeutic margin has not been clearly defined with different authors proposing different criteria⁶⁻⁸. As the free FVPA is currently not subject to routine determinations, several mathematical equations have been proposed to estimate it, based on albuminemia and TVPA^{9,12}.

Hermida *et al.*⁹ proposed a method to predict free FVPA concentrations as a function of albuminemia, based on the relationship obtained by Parent *et al.*¹⁰:

$$\alpha = 130.69 \cdot e^{(0.00496 \cdot \text{Alb})} \quad [\text{equation 1}]$$

where α is the free FVPA and Alb is albumin ($\mu\text{mol/L}$).

In patients with hypoalbuminemia, the free FVPA is calculated as:

$$\alpha = C_f / C_T \quad [\text{equation 2}]$$

where α is the free FVPA, C_f is the free drug concentration and C_T is the total drug concentration.

In patients with normal albumin levels, for the same free drug concentration, the free FVPA is calculated with the following formula:

$$\alpha_N = C_f / C_{Nf} \quad [\text{equation 3}]$$

where α_N is the free FVPA, C_f the free drug concentration and C_{Nf} the total drug concentration normalized by albumin serum levels.

The combination of equations 2 and 3 yields a formula is obtained that allows estimating the expected total drug concentration under hypoalbuminemic conditions:

$$\alpha_N \cdot C_N = \alpha \cdot C_T \quad [\text{equation 4}]$$

Using a model derived from a multiple linear regression, Doré *et al.*¹¹ concluded that total drug concentration and albuminemia are the two variables capable of predicting free drug concentrations:

$$C_f = 103,667 + 0.362 \cdot C_T - 4.538 \cdot \text{Alb} \quad [\text{equation 5}]$$

Kodama *et al.*¹² suggested that the free FVPA could be calculated using a Scatchard binding plot that integrates the mean association constant of the drug to albumin and the mean number of binding sites to albumin:

$$C_f = \frac{1}{2} \left\{ C_T - \frac{n(\text{Pt})}{k} - \frac{1}{k} + \left[\left(\frac{n(\text{Pt})}{k} - C_T + \frac{1}{k} \right)^2 + \frac{4}{k} C_T \right]^{1/2} \right\} \quad [\text{equation 6}]$$

Where k is the mean association constant to albumin in the population and $n(\text{Pt})$ in the mean number of binding sites to albumin in the population.

Nevertheless, the estimation cannot be accurate in patients with hypoalbuminemia as it does not consider plasma albumin levels, which have a direct impact on free FVPA concentrations.

que condiciona la concentración, el efecto terapéutico y la toxicidad de este fármaco.

Conclusiones: El método diseñado por García ha demostrado ser mejor que otros métodos, por lo que puede ser propuesto para estimar con fiabilidad el ácido valproico libre en pacientes con hypoalbuminemia, aunque se precisa aplicarlo en un mayor número de pacientes para confirmar su utilidad.

It must be said that none of the equations above has been validated and wide variations are obtained when they are applied to populations different from those in clinical trials. Consequently, these methods cannot be used in lieu of laboratory techniques and monitoring the free FVPA is strongly recommended^{8,12}.

The purpose of the present study is to determine the reliability of the methods used to estimate free FVPA levels in our patient population by means of a comparison between the free FVPA concentrations obtained in the laboratory and those estimated using both the previously described methods and a new method described by García *et al.*

Methods

A retrospective observational study was carried out at the Pharmacokinetics Unit of the Pharmacy department of the Severo Ochoa University Hospital. The data on the evaluated patients, all of them admitted between October 2017 and February 2019, were obtained from electronic medical records (Selene[®]), electronic prescriptions (Farhos[®]) and the Infinity[®] platform. Seventeen different free FVPA and TVPA levels were analyzed from 15 patients (8 females and 7 males), of which 11 were epileptic (73%) and 4 suffered from bipolar disorder (27%). Samples were extracted at the end of the dosing interval (trough concentrations).

Quantification of the free FVPA was carried out by an external laboratory by ultrafiltration or immunoluminescence, which are associated with an inter and intra-assay accuracy of 6.3% and 4.6% respectively. TVPA levels were analyzed in the hospital's laboratory by an enzyme immuno-assay, with an inter- and intra-assay accuracy below 5%.

Free FVPA levels were determined with three previously published methods (Hermida⁹, Doré¹¹, and Kodama¹²) and a method proposed by our own group (García *et al.*), based on a modification of the method developed by Kodama¹². The García method corrects the population mean value of albumin binding sites "n(Pt)" according to individual albuminemia, multiplying this value by Hermida's α_N/α ratio⁹:

$$C_f = \frac{1}{2} \left\{ C_T - \frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - \frac{1}{k} + \left[\left(\frac{n(\text{Pt})}{\alpha_N/\alpha} - C_T + \frac{1}{k} \right)^2 + \frac{4}{k} C_T \right]^{1/2} \right\} \quad [\text{equation 7}]$$

The values estimated by these four methods were compared with the free FVPA concentrations measured in the laboratory, and estimation errors (mean error [ME] and root-mean square error [RMSE]) were calculated to determine precision and accuracy, respectively¹³.

Results

Demographic and clinical characteristics of the patients included in the study are shown in table 1. Table 2 shows the results obtained following application of the four methods mentioned above. The García *et al.* method presented with the highest accuracy and precision levels while the Kodama

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients in the study

| | Mean \pm standard deviation | Minimum - Maximum |
|--|-------------------------------|-------------------|
| Age (years) | 74.6 \pm 8.1 | 61.9-87.0 |
| Weight (Kg) | 74.7 \pm 9.9 | 59.6-84.7 |
| Albumin (g/dl) | 28.8 \pm 4.3 | 23.0-36.0 |
| Creatinine (mg/dl) | 0.7 \pm 0.2 | 0.3-1.0 |
| Total valproic acid concentration (mg/L) | 38.6 \pm 12.5 | 19.0-61.0 |
| Free fraction valproic acid concentration (mg/L) | 11.5 \pm 6.9 | 5.4-31.5 |

Table 2. Prediction errors resulting from the free fraction valproic acid calculation methods reviewed in this study

| Patient | Albumin (g/dL) | α (%) | TVPA (mg/L) | Free FVPA (mg/L) | | | | Real free FVPA (mg/L) | Free FVPA (%) | Hermida ¹¹ | | Doré ¹³ | | Kodama ¹⁴ | | García | |
|--------------------|----------------|-----------|-------------|-----------------------|--------------------|----------------------|----------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------|--------------------|---------|----------------------|----------|----------|---------|
| | | | | Hermida ¹¹ | Doré ¹³ | Kodama ¹⁴ | García | | | ME | RMSE | ME | RMSE | ME | RMSE | ME | RMSE |
| 1 | 2.3 | 24.9 | 30.0 | 7.5 | 10.8 | 1.8 | 10.4 | 7.9 | 26.3 | -0.4 | 0.4 | 2.9 | 2.9 | -6.1 | 6.1 | 2.5 | 2.5 |
| 2 | 2.3 | 24.9 | 58.0 | 14.4 | 20.9 | 4.7 | 32.5 | 31.5 | 54.3 | -17.1 | 17.1 | -10.6 | 10.6 | -26.8 | 26.8 | 1.0 | 1.0 |
| 2 | 2.3 | 24.9 | 24.0 | 6.0 | 8.6 | 1.3 | 7.0 | 5.6 | 23.3 | 0.4 | 0.4 | 3.0 | 3.0 | -4.3 | 4.3 | 1.4 | 1.4 |
| 3 | 2.4 | 23.2 | 49.0 | 11.4 | 17.0 | 3.5 | 23.1 | 22.1 | 45.1 | -10.7 | 10.7 | -5.1 | 5.1 | -18.6 | 18.6 | 1.0 | 1.0 |
| 4 | 2.7 | 18.7 | 32.0 | 6.0 | 8.9 | 1.9 | 8.1 | 6.3 | 19.7 | -0.3 | 0.3 | 2.6 | 2.6 | -4.4 | 4.4 | 1.8 | 1.8 |
| 5 | 2.7 | 18.7 | 19.0 | 3.6 | 4.2 | 1.0 | 3.4 | 6.5 | 34.2 | -2.9 | 2.9 | -2.3 | 2.3 | -5.5 | 5.5 | -3.1 | 3.1 |
| 6 | 2.7 | 18.7 | 42.0 | 7.9 | 12.5 | 2.8 | 13.6 | 14.3 | 34.0 | -6.4 | 6.4 | -1.8 | 1.8 | -11.5 | 11.5 | -0.7 | 0.7 |
| 7 | 2.8 | 17.4 | 30.0 | 5.2 | 7.5 | 1.8 | 6.5 | 5.4 | 18.0 | -0.2 | 0.2 | 2.1 | 2.1 | -3.6 | 3.6 | 1.1 | 1.1 |
| 8 | 2.8 | 17.4 | 58.0 | 10.1 | 17.6 | 4.7 | 23.4 | 15.1 | 26.0 | -5.0 | 5.0 | 2.5 | 2.5 | -10.4 | 10.4 | 8.3 | 8.3 |
| 9 | 2.9 | 16.2 | 61.0 | 9.9 | 18.1 | 5.1 | 23.7 | 14.6 | 23.9 | -4.7 | 4.7 | 3.5 | 3.5 | -9.5 | 9.5 | 9.1 | 9.1 |
| 10 | 3.0 | 15.0 | 36.0 | 5.4 | 8.3 | 2.2 | 7.4 | 11.2 | 31.1 | -5.8 | 5.8 | -2.9 | 2.9 | -9.0 | 9.0 | -3.8 | 3.8 |
| 11 | 3.1 | 14.0 | 38.0 | 5.3 | 8.4 | 2.4 | 7.3 | 7.0 | 18.4 | -1.7 | 1.7 | 1.4 | 1.4 | -4.6 | 4.6 | 0.3 | 0.3 |
| 12 | 3.1 | 14.0 | 48.0 | 6.7 | 12.0 | 3.4 | 11.7 | 16.0 | 33.3 | -9.3 | 9.3 | -4.0 | 4.0 | -12.6 | 12.6 | -4.3 | 4.3 |
| 13 | 3.3 | 12.1 | 36.0 | 4.4 | 6.4 | 2.2 | 5.3 | 8.8 | 24.4 | -4.4 | 4.4 | -2.4 | 2.4 | -6.6 | 6.6 | -3.5 | 3.5 |
| 14 | 3.5 | 10.5 | 30.0 | 3.2 | 2.9 | 1.8 | 3.2 | 7.3 | 24.3 | -4.2 | 4.2 | -4.4 | 4.4 | -5.5 | 5.5 | -4.1 | 4.1 |
| 15 | 3.5 | 10.5 | 26.0 | 2.7 | 1.5 | 1.5 | 2.6 | 8.8 | 33.8 | -6.1 | 6.1 | -7.3 | 7.3 | -7.3 | 7.3 | -6.2 | 6.2 |
| 15 | 3.6 | 9.8 | 39.0 | 3.8 | 5.5 | 2.5 | 4.5 | 7.6 | 19.5 | -3.8 | 3.8 | -2.1 | 2.1 | -5.1 | 5.1 | -3.1 | 3.1 |
| Mean | 2.9 | 16.38 | 38.6 | 6.7 | 10.1 | 2.6 | 11.4 | 11.5 | 0.3 | -4.9 | 4.9 | -1.5 | 3.6 | -8.9 | 8.9 | -0.1 | 3.3 |
| Standard deviation | 4.3 | 5.1 | 12.5 | 3.2 | 5.6 | 1.2 | 8.9 | 6.9 | 0.1 | 4.4 | 4.4 | 4.1 | 2.3 | 6.0 | 6.0 | 4.2 | 2.6 |
| Minimum value | 2.3 | 9.8 | 19.0 | 2.7 | 1.5 | 1.0 | 2.6 | 5.4 | 0.2 | -17.1 | 0.2 | -10.6 | 1.4 | -26.8 | 3.6 | -6.2 | 0.3 |
| Maximum value | 3.6 | 24.9 | 61.0 | 14.4 | 20.9 | 5.1 | 32.5 | 31.5 | 0.5 | 0.4 | 17.1 | 3.5 | 10.6 | -3.6 | 26.8 | 9.1 | 9.1 |
| 95% CI | 2.7-3.1 | 14.7-19.5 | 32.6-44.5 | 5.1-8.2 | 7.4-12.7 | 2.0-3.2 | 7.2-15.6 | 8.2-14.8 | 0.2-0.3 | -7.0-2.8 | 2.8-7.0 | -3.4-0.5 | 2.5-4.7 | -11.8-6.1 | 6.1-11.8 | -2.1-1.9 | 2.0-4.5 |

α(%): free fraction of the drug; CI: confidence interval; FVPA: fraction of the valproic acid; ME: mean error; RMSE: root-mean squared error; TVPA: total valproic acid.

method yielded the worst results. This was to be expected as the latter is only applicable to patients with albumin levels within the normal range.

Discussion

Therapeutic concentrations of TVPA have been set at 50-100 µg/mL. The concentrations determined in the present study are for the most part below the therapeutic interval (38.6 ± 12.5 mg/L) because of the changes occurring in the free fraction. Alpha (α) is the ratio between free fraction and TVPA concentrations, and its value varies as a function of TVPA and albumin levels. Thus, in patients with normal albumin levels, α varies between 7.5% and 15% for TVPA concentrations between 50 mg/L and 100 mg/L, respectively. In patients with hypoalbuminemia, the free FVPA increases because of a reduction in the number of binding sites, resulting in VPA escaping from the usual sampling site (general circulation) and diminishing TVPA concentrations. For that reason, these concentrations are not reliable enough to be used as monitoring tools, with monitoring of real free FVPA concentrations being proposed as the best alternative. The present study found increased α values (16.38 ± 12.5%) due to hypoalbuminemia. As regards the TVPA concentration interval, Wallenborg *et al.*¹⁴ established an interval of 4-12 mg/L, which could indicate that 87% of the subjects in our study present potentially toxic concentrations.

Nonetheless, routine determinations of VPA do not involve monitoring free FVPA. That is why some authors have proposed the use of mathematical equations to calculate them. However, discrepancies exist across the results obtained when those methods are used, which cast doubt on their usefulness in clinical practice.

The method that differs the most from real values is the one developed by Kodama¹³, as the equation was obtained from individuals with normal

serum albumin levels. Thus, all free FVPA levels estimated using the Kodama equations were lower than the real values, yielding the least precise and accurate results (ME: -8.9 mg/L, RMSE: 8.9 mg/L). Hermida⁹ underestimated 16 of the 17 VAP concentrations (ME: -4.9 mg/L, RMSE: 4.9 mg/L). In turn, Doré's¹¹ method was the one shown to conform to the studied population (ME: -1.5 mg/L, RMSE: 3.6 mg/L).

Based on our findings, we propose a change to the Kodama *et al.* method to allow free FVPA values to be adjusted as a function of the patient's albuminemia. The results obtained from the comparison between the observed free FVPA values and those predicted by the methods under analysis show that the method developed by García *et al.* is the most reliable one for the studied population, providing the most accurate and precise values (ME: -0.1 mg/L, RMSE: 3.3 mg/L). Therefore, should determination of free FVPA concentrations be unfeasible, we recommend that it be estimated using the García *et al.* method.

The small size of our sample as well as the fact that only patients with hypoalbuminemia were analyzed constitute the chief limitations of this study. In addition, four of the 17 determinations did not correspond to steady state VPA levels, which could have altered the precision of our results.

The results obtained in this study should prompt further investigations on the subject, with larger patient cohorts, in order to confirm the usefulness of the method proposed and establish new more reliable equations to estimate free FVPA concentrations given the latter's importance in the clinical outcomes of the available treatments.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentation at congresses

65th National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. Online. October 2020.

Bibliography

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Depakine® [consultado 15/05/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/54470/FT_54470.html
2. Brown BL, Craycraft LK, Justice SB. Valproic Acid in the Treatment of Migraines. *Adv Emerg Nurs J*. 2020;42(4):243-53. DOI: 10.1097/TME.0000000000000319
3. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14(2):162-73. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
4. Brenner GM, Stevens CW. *Farmacología básica*. 5.ª ed. Madrid: Elsevier España; 2019.
5. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Ther Drug Monit*. 2018;40(5):526-48. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000546
6. Smetana KS, Cook AM, Thompson Bastin ML, Oyler DR. Antiepileptic dosing for critically ill adult patients receiving renal replacement therapy. *J Crit Care*. 2016;36:116-24. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.023
7. Valproic Acid, Free and Total [Internet]. Laboratory Test Directory [accessed 05/21/2021]. Available at: <https://ltd.aruplab.com/Tests/Pub/0099310>.
8. Drisaldi A, Weeda E, Neyens R, Orvin N, Bonilha L, Campbell Z, *et al*. Accuracy of valproic acid concentration correction based on serum albumin. *Neurocrit Care*. 2019;30(2):301-6. DOI: 10.1007/s12028-018-0627-4
9. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci*. 2005;97:489-93. DOI: 10.1254/jphs.fpe04007x
10. Parent X, Marzullo C, Guthub AM. Acide valproïque: estimation simple de la concentration sérique libre. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1993;51:649-50.
11. Doré M, San Juan AE, Frenette AJ, Williamson D. Clinical importance of monitoring unbound valproic acid concentration in patients with hypoalbuminemia. *Pharmacotherapy*. 2017;37:900-7. DOI: 10.1002/phar.1965
12. Kodama Y, Koike Y, Kimoto H, Yasunaga F, Takeyama M, Teraoka I, *et al*. Binding parameters of valproic acid to serum protein in healthy adults at steady state. *Ther Drug Monit*. 1992;14:55-60. DOI: 10.1097/00007691-199202000-00009
13. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. *J Pharmacokinetics Biopharm*. 1981;9:503-12. DOI: 10.1007/BF01060893
14. Wallenburg E, Klok B, De Jong K, De Maat M, Van Erp N, Stalpers-Konijnenburg S, *et al*. Monitoring Protein-Unbound Valproic Acid Serum Concentrations in Clinical Practice. *Ther Drug Monit*. 2017;39:269-72. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000405

Contribution to the scientific literature

This is the first study to compare the methods proposed by several authors used to estimate plasma concentrations of free FVPA. In addition, a new method is proposed, which enhances the accuracy and precision of measurements of free FVPA in our patients.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos

Managing Clinical Programs in Pharmacy at an Academic Medical Center in the United States

Melanie Z. Goodberlet, Jeremy R. DeGrado, Paul M. Szumita

Servicio de Farmacia, Brigham and Women's Hospital, Boston, Estados Unidos.

Autor para correspondencia

Melanie Goodberlet
75 Francis St. (Department of Pharmacy)
Boston, MA, 02115. Estados Unidos.

Correo electrónico:
mgoodberlet@partners.org

Recibido el 14 de octubre de 2021;
aceptado el 19 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/19/2022).

DOI: 10.7399/fh.13035

Cómo citar este trabajo

Goodberlet MZ, DeGrado JR, Szumita PM. Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos. Farm Hosp. 2022;46(2):84-7.

Resumen

La gestión de los programas de Farmacia Clínica requiere comunicación, coordinación y organización para brindar la mejor atención posible a los pacientes y apoyar a los profesionales de los servicios de farmacia. Si bien existen ligeras variaciones entre los estilos de gestión de los diferentes ámbitos de la farmacia hospitalaria, existen algunos conceptos básicos que todos los gestores clínicos deben abordar. Estos incluyen formación, evaluación y apoyo al personal, evaluación y mejora de políticas y procesos, e investigación y docencia. La formación reglada impartida por personal cualificado es esencial para proporcionar un marco de actuación sólido encaminado a fortalecer las competencias del personal en general y de los farmacéuticos clínicos en particular. La comunicación, evaluación y discusión continuas sobre recompensas y promociones sirven para intensificar el apoyo al personal y reconocer la excelencia profesional. La evaluación y mejora continuas de políticas y procesos ayudan a identificar posibles áreas de mejora y a consensuar e implementar los cambios necesarios. La investigación es necesaria para optimizar la atención sanitaria y mejorar los resultados en salud. Los gerentes y responsables hospitalarios deben adaptar sus métodos de trabajo en función de las necesidades de su práctica asistencial, de las características de la institución en la que trabajan y de los profesionales que ejercen sus funciones en ella. De este modo, podrá promoverse el desarrollo de profesionales farmacéuticos, políticas y rutinas de trabajo que permitan ofrecer a los pacientes la más alta calidad asistencial.

Abstract

Managing clinical pharmacy programs requires communication, coordination, and organization to provide the best possible care to patients and to support staff members. While different areas of pharmacy have slight variations in management style, there are core concepts that all clinical managers should address. These include training, staff evaluation and support, assessment and improvement of policies and processes and research. Standardized training performed by high performing members of staff is essential in providing the framework for strong employees and clinical pharmacists. Routine communication, evaluation, and discussion of reward and promotion will provide support to staff and recognition of high-quality work. Continued evaluation and improvement of policies and processes will bring attention to areas of improvement and how the change can be agreed upon and implemented. Research is necessary to advance the healthcare practice and improve patient outcomes. Managers and administrators should tailor their approach based on what is best for their practice setting, institution, and staff to promote strong and capable pharmacists, policies, and workflow to provide the best possible care to patients.

PALABRAS CLAVE

Farmacia; Servicio de farmacia, hospital;
Prestación de servicios de salud; Programa de evaluación;
Administración de farmacia.

KEYWORDS

Pharmacy; Pharmacy service, hospital; Delivery of health care;
Program evaluation; Pharmacy administration.



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

Introducción

La Farmacia Clínica evoluciona constantemente para proporcionar al paciente la mejor atención posible y hacer frente a los constantes cambios que se producen en el ámbito de la sanidad. El concepto de Farmacia Clínica se introdujo hace ya décadas como una manera de dejar atrás el modelo de farmacia centrado en productos y avanzar hacia un modelo centrado en el paciente^{1,3}. Este nuevo modelo subraya la importancia de contar con farmacéuticos experimentados para optimizar la farmacoterapia y la prevención de enfermedades^{4,6}. La amplitud de conocimientos que atesoran estos profesionales en materia de farmacocinética y farmacodinámica, ensayos y guías clínicas, factores relativos a pacientes, y coberturas sanitarias les convierte en valiosas fuentes de información y recomendaciones⁴. La presencia y el impacto de los farmacéuticos clínicos se ha extendido a los entornos hospitalario, comunitario y ambulatorio. Mientras que existe cierta variabilidad en la manera en que cada ámbito de la farmacia organiza sus programas de actuación, existen algunos conceptos básicos que deben implementarse siempre para garantizar una gestión efectiva de los programas y del personal. Estas áreas incluyen la formación, la evaluación del personal, la evaluación y mejora de políticas y procesos y la investigación. Esta revisión se centrará predominantemente en la gestión de los programas de farmacia clínica dirigidos a pacientes ingresados, haciéndose especial hincapié en la atención clínica.

Modelo de dotación de personal

Nuestra institución, el Brigham and Women's Hospital (BWH), es un hospital docente de tercer nivel de 793 camas situado en Boston, una gran ciudad del noreste de los Estados Unidos. El servicio de farmacia cuenta con un modelo de dotación de personal integrado que comprende farmacéuticos, especialistas en farmacia clínica y especialistas en farmacia operacional. Los farmacéuticos son una pieza fundamental de muchos equipos hospitalarios multidisciplinares, incluidos los constituidos en todas las unidades de cuidados intensivos (UCI) y en muchos otros servicios. En el BWH, nuestras UCI se clasifican en médicas, quirúrgicas, de quemados/trauma, neurociencias, torácicas, cuidados coronarios, cirugía cardíaca y obstetricia. Los servicios no intensivos en los que los farmacéuticos participan activamente en los equipos multidisciplinares incluyen medicina general, cardiología general, insuficiencia cardíaca y trasplante de órganos sólidos. Todos estos farmacéuticos que desempeñan su trabajo fuera de los servicios de farmacia, independientemente de si se les clasifica como "especialistas" o no, son responsables de trabajar codo a codo con el equipo médico para optimizar la farmacoterapia de cada paciente (selección de la medicación, optimización de la dosis, control farmacoterapéutico, información farmacológica, verificación de las prescripciones y dispensación de fármacos, y atención a emergencias médicas)^{3,6-10}. En nuestra institución también hay farmacéuticos clínicos que desempeñan un papel activo en el servicio de emergencias, en la reconciliación de fármacos y la continuidad asistencial, en hematología y oncología, alergias, enfermedades infecciosas y gestión del uso de antitrombóticos, además de aquellos que trabajan de forma centralizada para dar apoyo a áreas operativas (es decir, operaciones centralizadas de farmacia y dispensación, sala de productos estériles, inventariado y dispensación de narcóticos, centro de infusiones, quirófano y unidad de cuidados postanestesia). La gran mayoría de los farmacéuticos de nuestro hospital han recibido formación transversal en cuestiones clínicas y operativas, por lo que disponen de un profundo conocimiento del servicio y están preparados para dar apoyo a sus compañeros y gestionar la programación de actividades.

La complejidad del servicio y de las áreas en las que los farmacéuticos clínicos podrían ser de mayor utilidad fueron los factores que impulsaron el desarrollo de nuestro modelo, en consonancia con el informe de Granko *et al.* publicado en 2012 en la revista *American Journal of Health-System Pharmacy* y con las guías de actuación clínica de la American Society of Health-System Pharmacists de 2016^{7,11}. Cabe destacar que la implantación de programas de gestión relativos a ámbitos como la hemostasia y la anticoagulación, la continuidad asistencial, la optimización de la sedación, el uso de inmunoglobulinas, las alergias y las enfermedades infecciosas ha conseguido mejorar los resultados en salud y reducir costes^{7,8,12,14}. Es importante que los responsables de los programas estén atentos a los nuevos servicios que se están creando en otras instituciones y que evalúen la posibilidad de implantarlos en sus propios centros. Mientras que la comunicación y la evaluación continua son importantes a todos los niveles, es particularmente necesario que los nuevos programas de consulta y gestión responsable evalúen el impacto de las medidas que se introduzcan, identifiquen áreas de mejora y brinden al personal el apoyo que necesite. Un ejemplo de ello en nuestra institución ha sido la creación e implantación de un programa de vigilancia de aminoglucósidos.

Se trata de un programa gestionado por residentes de farmacia que evalúa y formula recomendaciones a todo paciente que recibe tratamiento con aminoglucósidos. El programa ha sido sometido a evaluación, encontrándose que un alto número de pacientes que participan en él alcanzan un nivel óptimo de tratamiento¹⁴. El programa se lleva a cabo desde hace casi dos décadas y cuenta con la participación de profesionales de todas las especialidades médicas de nuestro hospital. Una de las razones del éxito continuado de esta iniciativa radica en que fue liderada por un pequeño grupo de individuos altamente motivados. No es posible implementar –y mucho menos asegurar la continuidad– de todas las iniciativas, pero las posibilidades de éxito se incrementan si el proyecto está liderado por personas que creen en el mismo. A pesar de la influencia positiva que puede ejercer el farmacéutico en la atención proporcionada a pacientes ingresados, los responsables de los servicios de farmacia deben esforzarse por incentivar al personal farmacéutico para que siga progresando y evite quedarse estancado¹⁵. Incorporar elementos como publicaciones o certificaciones de especialidades, formar a los estudiantes y residentes de farmacia, participar en comisiones de trabajo locales, regionales o nacionales, y dictar charlas educativas a profesionales que se encuentren en distintas fases de su carrera profesional puede contribuir a animar al personal a seguir creciendo. Además de velar por sus propios intereses, es de gran importancia que el personal pueda apoyarse en documentos de posicionamiento y resúmenes ejecutivos (por ejemplo, el documento de posicionamiento *Critical Care Medicine 2020* o el documento de posicionamiento de *Journal of the American College of Clinical Pharmacy* de 2020)^{9,16}.

Formación

Los responsables de programas clínicos dedican gran parte de su tiempo a la mejora del conocimiento de los farmacéuticos en plantilla. Sin embargo, es importante también fomentar el aumento en el número de residentes y estudiantes de farmacia^{9,16}. Nuestro hospital colabora con las facultades de farmacia de la ciudad y acoge residentes y estudiantes para la realización de las rotaciones clínicas previstas en su plan de estudios. Los estudiantes y residentes participan de forma activa en el quehacer diario de sus tutores, colaboran en proyectos de investigación y mejora de la calidad, y elaboran presentaciones inter- e intraprofesionales. Para apoyar el desarrollo de tutores, los directores clínicos y el personal de plantilla imparten sesiones de formación continuada, colaboran en la reevaluación rutinaria de los programas y expectativas de las rotaciones clínicas y fomentan la asistencia a conferencias nacionales.

El número y el prestigio de los programas de residencia en farmacia han aumentado en los últimos años y siguen incrementándose en la actualidad^{7,18}. Los programas de residencia requieren un fuerte liderazgo, una estructura sólida y unos procesos estandarizados que faciliten un entorno de aprendizaje estable y adecuado. La comunicación es esencial para garantizar la uniformidad de expectativas entre responsables, coordinadores, tutores y residentes a lo largo del año. Para asegurar el éxito de los residentes y del programa, nuestra institución ha creado una Comisión Consultiva de Residencia, integrada por los tutores, directores y coordinadores de los programas de residentes, que se reúne con periodicidad mensual para comentar diversos aspectos relativos a las residencias y solventar cualquier cuestión que pueda surgir. Los responsables clínicos participan en esta comisión, pudiendo actuar como mediadores, solucionadores de problemas o como fuente de recomendaciones gracias a sus conocimientos y experiencia.

La formación estandarizada del personal recién incorporado por personal jerárquico del hospital es esencial para brindarles un sólido marco de referencia. Al incorporarse, todos los nuevos farmacéuticos y residentes deben pasar por un extenso período de formación. Tras unas sesiones iniciales de orientación impartidas por el departamento de recursos humanos y un curso específico sobre las historias clínicas electrónicas, los recién llegados pasan tiempo formándose con distintos farmacéuticos del departamento. Al crear un plan de formación, el objetivo del tutor es mostrar al nuevo profesional las distintas áreas del servicio para despertar su interés en las distintas subespecialidades, comisiones de trabajo y proyectos de formación y enseñarle los aspectos fundamentales de la interacción del Servicio de Farmacia con los demás servicios del hospital. Durante las primeras 6 a 8 semanas de orientación, los recién incorporados deben asimilar una serie de contenidos formativos relacionados con cuestiones como el uso de los sistemas electrónicos para monitorizar a los pacientes y verificar las prescripciones de medicamentos, el funcionamiento de la farmacia central, la distribución de medicamentos, la gestión de sustancias controladas, el manejo de productos estériles, la respuesta a emergencias médicas, etc. El plan de formación se reevalúa anualmente y se modifica a petición de formadores y participantes. La estandarización garantiza que se cubran todos los aspectos importantes de la formación y que los recién incor-

porados tomen contacto con distintos procesos de trabajo y métodos de dispensación, aunque en su turno normal no se dé la ocasión de hacerlo.

Para conservar la acreditación como farmacéutico es preciso obtener un número determinado de créditos de formación continuada por año a nivel estatal. Dependiendo de cada estado, los créditos deberán ser de distintas categorías (por ejemplo, formulaciones estériles, formulaciones no estériles, relativas a la vacunación o normativa aplicable)^{6,16,18}. Para ayudar a nuestros farmacéuticos a obtener los créditos que necesitan, promover el aprendizaje a lo largo de toda su carrera profesional y ofrecer al personal y a los residentes la oportunidad de asistir a cursos de actualización, nuestro departamento ha instituido la Comisión de Desarrollo Profesional^{18,19}. Esta comisión trabaja conjuntamente con el Consejo de Acreditación Nacional de Educadores en Farmacia en la supervisión y acreditación de todas las actividades del servicio cuya realización permite obtener créditos. La comisión también realiza una encuesta anual para evaluar las necesidades clínicas del servicio y ajustar la temática de los distintos cursos en consecuencia. La gestión de esta comisión requiere un trabajo intensivo, por lo que hacen falta integrantes organizados y motivados capaces de obtener los valiosos beneficios esperados.

Un aspecto adicional relacionado con la formación, y que debe ser promovido por los responsables de farmacia clínica, es la obtención de algún tipo de acreditación. Estar acreditado en una subespecialidad de farmacia no es obligatorio en nuestro hospital, pero supone un reconocimiento de alta cualificación y efectividad y demuestra la competencia clínica del farmacéutico entre los pacientes, directivos y otros profesionales sanitarios^{7,16-18}. Por estos motivos, los responsables de nuestra institución animan a todos los farmacéuticos a presentarse a los exámenes de certificación y, de hecho, la mayoría de nuestros farmacéuticos de plantilla se han certificado en al menos una especialidad. En los Estados Unidos, el Consejo de Especialidades Farmacéuticas (BPS) es un órgano de acreditación que otorga a quienes superen un examen una certificación en múltiples especialidades como cuidados críticos, cardiología, farmacoterapia, oncología y enfermedades infecciosas, entre otras¹⁸.

Evaluación del personal

Es esencial que los responsables de farmacia clínica desarrollen un programa de evaluaciones periódicas. Este plan debe incluir una estrategia para compartir con los nuevos farmacéuticos el resultado de las evaluaciones a las que sean sometidos, así como para transmitirles comentarios informales sobre su desempeño y proporcionarles el apoyo que necesiten. Para contribuir a la creación de un conjunto estandarizado de métodos de evaluación, el American College of Clinical Pharmacy (ACCP) publicó en 2017 una guía y una serie de herramientas de evaluación recomendadas¹⁹. Esta herramienta aborda ámbitos como la atención al paciente, los conocimientos farmacoterapéuticos, cuidados basados en sistemas y salud poblacional, comunicación, profesionalidad y desarrollo profesional continuado. Estos ámbitos se han incorporado en el proceso formal de evaluación anual de nuestra institución. También ponemos el foco en la realización de evaluaciones informales con periodicidad trimestral y en el intercambio de ideas sobre los objetivos a alcanzar, celebrando tantas reuniones como se soliciten. Esta combinación de datos recogidos de manera formal e informal ayuda en la identificación temprana de posibles barreras o problemas, el reconocimiento de los objetivos alcanzados y el apoyo al crecimiento profesional de los farmacéuticos²⁰.

Una de las áreas prioritarias durante las evaluaciones debería ser el desarrollo y el perfeccionamiento profesional. Los responsables de farmacia clínica deben abordar e identificar los objetivos de cada individuo y buscar la manera de facilitar su consecución y apoyar al tutorando durante el proceso. Esto podría suponer brindar a los nuevos farmacéuticos la oportunidad de participar en comisiones de trabajo locales, regionales, nacionales e internacionales, identificar oportunidades para que realicen tareas de investigación o publicar sus trabajos, instarles a realizar presentaciones ante distintos tipos de asistentes y hacer posible que pasen más tiempo trabajando en la unidad o subespecialidad de su interés. Un área de mejora en el ámbito de la farmacia clínica tiene que ver con definir con mayor claridad los mecanismos de promoción y recompensa, que deben ponerse en funcionamiento para premiar el trabajo de calidad²⁰. En 2009, una encuesta del ACCP reveló que dos tercios de los encuestados que ocupaban puestos de responsabilidad aplicaban criterios bien definidos para la concesión de promociones, siendo las barreras más comúnmente mencionadas el desconocimiento de las funciones clínicas, las limitaciones financieras y la escasez de farmacéuticos cualificados^{20,21}. Un método al que ha recurrido nuestra institución para arbitrar unos mecanismos de recompensa estructurados ha consistido en promover el reconocimiento de los especialistas clínicos. El farmacéutico de plantilla se denomina en nuestro centro "farmacéutico senior" o "especialista clínico", constituyendo el título de "especialista" un título de transición hacia

una promoción que se otorga cuando el farmacéutico cumple con una serie de criterios predefinidos y se le concede un incentivo financiero y una flexibilización de su horario de trabajo. Estos criterios son diseñados y revisados por los gestores y por los responsables del servicio con el objetivo de demostrar que un farmacéutico posee la experiencia y las certificaciones necesarias, ha demostrado el suficiente nivel de excelencia clínica y operativa, ha contribuido al desarrollo o actualización de las políticas y ha participado en actividades de tutoría e investigación. Aunque las limitaciones financieras pueden suponer una barrera, brindar reconocimiento al personal recién incorporado y concederle una justa recompensa es importante para aumentar su nivel de satisfacción y ofrecerle un objetivo hacia el que dirigir sus esfuerzos.

Evaluación y mejora de políticas y procesos

Los responsables clínicos supervisan múltiples aspectos de los programas clínicos, como la formación, la evaluación del personal, la investigación y, como se ha mencionado en esta revisión, una importantísima función en su día a día es la implantación, evaluación y mejora de las políticas y procesos¹¹. Los responsables clínicos son miembros de la inmensa mayoría de grandes órganos colegiados interprofesionales e intradepartamentales del hospital. Mientras que las ideas encaminadas a la mejora de las políticas institucionales o departamentales pueden proceder de multitud de fuentes, todas ellas deben contar con la aprobación de al menos un órgano colegiado supervisor. Algunos de los órganos colegiados interprofesionales más destacados son la Comisión de Farmacia y Terapéutica y su subcomisión de diabetes, la Comisión de Guías de actuación clínica, la Comisión de Bombas Inteligentes, la Comisión de respuesta ante emergencias, el Grupo de trabajo para Prevención de la sepsis, la Comisión de seguridad farmacológica (que revisa los errores en la medicación y sistema del uso de los medicamentos, a fin de facilitar los cambios en sistemas y normas), la Comisión de Seguridad farmacológica (revisa los informes de seguridad farmacológica individuales para evaluar cambios en el sistema), y una Comisión dedicada a resolver problemas relativos de órdenes de medicamentos en las historias clínicas electrónicas. Existe otra serie de órganos colegiados intradepartamentales, entre los que cabe destacar la Comisión de Revisión por pares, la Comisión de Desarrollo profesional, la Comisión Consultiva de Residencia y la Comisión de Morbilidad y Mortalidad de Medicamentos. Este pequeño ejemplo de comisiones demuestra lo implicados que están los responsables clínicos en la supervisión de políticas y procesos y lo importante que es para ellos delegar tareas en otros compañeros del departamento. La existencia de una Comisión de Farmacia y Terapéutica es habitual en muchas instituciones, habiéndose debatido extensamente en la bibliografía científica sobre la importancia del papel del farmacéutico en este órgano para facilitar la revisión del Formulario y de las Guías²². Cada comisión requiere distintos grados de implicación y podría cambiar dependiendo del tema tratado y de la institución en la que funcione. Es importante que los responsables clínicos comprendan su papel dentro de la comisión y que defiendan en ella los intereses de sus respectivos servicios.

Cuando el Servicio de Farmacia recibe el encargo de desarrollar y actualizar una norma o una guía de actuación, los responsables clínicos son quienes pueden ayudar a identificar una o más personas que puedan actualizar/ desarrollar e implementar el cambio. Los responsables clínicos pueden asesorar a los recién incorporados y a los jóvenes farmacéuticos en la elaboración de documentos, realizar presentaciones ante las comisiones, desarrollar actividades de comunicación y de formación del personal y abordar cualquier cuestión que pueda surgir. En lo relativo a la formación del personal de farmacia, creemos firmemente en la importancia de que distintos miembros del departamento tengan la posibilidad de desarrollar contenidos formativos dentro de nuestro sistema virtual de gestión de la formación. Por otro lado, la información se difunde a través del correo electrónico del servicio y se comenta durante las dos reuniones informales que se producen a diario en los cambios de turno. Aunque es importante que los responsables clínicos estén presentes para brindar su apoyo, deben asegurarse de conceder a los miembros del Servicio de Farmacia la suficiente autonomía. Una vez que se ha implantado un proceso, es importante realizar una evaluación inicial, que deberá contemplar evaluaciones posteriores para determinar si el cambio ha sido efectivo y si pudieran existir otras áreas de mejora²³.

Un ejemplo de cómo los responsables clínicos pueden facilitar un proceso de mejora de la calidad a través de su participación en distintas comisiones y de la delegación de funciones es la forma en que nuestro hospital consiguió reducir los retrasos en la administración de las primeras dosis de antibióticos estériles para neonatos preparados en el servicio. Los responsables de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatos y los responsables del Servicio de Farmacia habían sido alertados de la existencia de retrasos en la administración de las primeras dosis de estos antibióticos. Los responsables del Servicio

de Farmacia encargaron al residente de farmacia que estaba en rotación en el servicio en ese momento que determinara el tiempo medio que se tardaba en completar cada fase del proceso de preparación y administración. Tras identificar y evaluar las barreras existentes, se presentó una propuesta a la comisión interna del Servicio de Farmacia para optimizar el proceso. Una vez aprobada la intervención sugerida, el residente y el administrador impartieron sesiones formativas al personal. Transcurrido un cierto tiempo, el proceso fue reevaluado y se observó que el tiempo empleado en llevar a cabo determinados puntos del proceso de preparación y administración se había reducido considerablemente. Poco tiempo después, se propuso a la comisión de mejora de procesos y a los responsables de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal que esta mejora se presentara como póster en un congreso nacional. Este ejemplo de evaluación, mejora y reevaluación de un proceso es una excelente demostración de cómo los responsables clínicos pueden contribuir a la mejora de los procesos y brindar oportunidades de crecimiento profesional a los farmacéuticos jóvenes.

Investigación

La definición de Farmacia Clínica del ACCP establece claramente que esta debe fomentar la investigación y contribuir a la aportación del conocimiento científico para mejorar los resultados en salud de los pacientes^{4,6}. Los responsables clínicos están perfectamente capacitados para identificar oportunidades de investigación basadas en necesidades institucionales o clínicas. Estas oportunidades pueden ponerse a disposición de aquellos farmacéuticos con mejores aptitudes y con mayor motivación para llevarlas a cabo. Los responsables clínicos pueden participar del proyecto de investigación aportando su experiencia y guiar el trabajo del grupo, fundamentalmente cuando tienen un interés especial en la materia. Son muchas las organizaciones internacionales que reconocen la importancia de la investigación, incluida la Sociedad de Medicina Intensiva de EE.UU. y el ACCP, que han publicado documentos de posicionamiento sobre farmacia clínica^{6,23}.

Nuestro servicio tiene la suerte de poder promover un ambiente propicio para la investigación y colabora con otros profesionales igualmente motivados que nosotros en la realización de diversos estudios. Nuestros tutores están absolutamente implicados en impulsar la actividad investigadora entre los residentes de Farmacia y poner a disposición de los jóvenes farmacéuticos oportunidades en este sentido. Aunque la mayoría de los estudios se llevan a

cabo dentro del servicio, muchos farmacéuticos trabajan frecuentemente con otros profesionales del hospital. Algunos de nuestros farmacéuticos también participan en estudios multicéntricos y un grupo selecto de ellos colabora en la redacción de guías clínicas a nivel internacional. Un servicio que cuenta con investigadores ofrece un inestimable apoyo a los nuevos farmacéuticos y residentes en la elaboración de una publicación sólida con resultados significativos. Para contribuir a que el servicio obtenga el máximo beneficio, hemos creado una comisión de revisión por pares integrada por los farmacéuticos y directores que cuentan con más publicaciones. El objetivo de esta comisión es revisar las propuestas de diseño de proyectos, resúmenes, pósters y presentaciones. Revisando el diseño de proyectos, los farmacéuticos clínicos pueden colaborar en la optimización de los métodos y en la selección de criterios de evaluación antes de que los autores del estudio comiencen a obtener los datos. Revisando resúmenes, pósters y presentaciones antes de su entrega a las comisiones científicas de los congresos, nos aseguramos de presentar los resultados que mejor puedan representar a nuestro servicio, a nuestro hospital y a nuestra profesión.

Conclusión

La gestión de programas clínicos es un proceso complejo que requiere comunicación, coordinación y organización. Los responsables y directores deben ajustar sus criterios a las necesidades de su servicio, su hospital y sus colaboradores. Promover actividades como la formación, la evaluación del personal, la mejora de normas y procedimientos y la investigación contribuirá a establecer políticas y procesos de mayor eficacia, y a mantener un alto nivel de satisfacción entre los farmacéuticos clínicos. En el centro de toda esta estrategia debe estar el promover el perfeccionamiento profesional, establecer políticas adecuadas y flujos de trabajo para proporcionar el mejor cuidado posible a los pacientes.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Bibliografía

- Vora S, Cohen V. Implementing Clinical Services across a Large Health System. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(5):460-3.
- Elenbaas R, Rothen D. Clinical Pharmacy in the United States: Transformation of a Profession. *American College of Clinical Pharmacy.* 2009;74(9):177.
- Pickett S, Muncey L, Wham D. Implementation of a standard pharmacy clinical practice model in a multihospital system. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;6:751-6.
- American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):816-7.
- Burke J, Miller W, Spencer A, Crank C, Adkins L, Bertch K, *et al.* Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):806-15.
- American College of Clinical Pharmacy. Standards of Practice for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2014;34(8):794-7.
- Granko R, Poppe L, Savage S, Daniels R, Smith E, Leese P. Method to determine allocation of clinical pharmacist resources. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;60:1398-404.
- Pedersen C, Schneider P, Scheckelhoff D. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76:1038-58.
- Lat I, Paciullo C, Daley M, MacLaren R, Bolesta S, McCann J, *et al.* Position paper on critical care pharmacy services (executive summary): 2020 update. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1375-82. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004438
- Bond C, Raehl C. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Hospital Mortality Rates. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):481-93.
- American Society of Hospital Pharmacists ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmacies in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(18):1619-30. DOI: 10.2146/sp130001
- Traynor K. Employee medication program relies on clinical pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:2215-16.
- Mann K, Wu J, Shah S. Implementation of a Pharmacist-Driven Detailed Penicillin Allergy Interview. *Ann Pharmacother.* 2020;54(4):264-70.
- Greenwood B, Szumita P, Lowry C. Pharmacist-driven aminoglycoside quality improvement program. *J Chemother.* 2009;21(1):42-5.
- Erstad B. Justification of the value of critical care pharmacists: still a work in progress? *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77:1906-9.
- Lat I, Paciullo C, Daley M, MacLaren R, Bolesta S, McCann J, *et al.* Position Paper on Critical Care Pharmacy Services: 2020 Update. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e813-34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004437
- American College of Clinical Pharmacy. Board of Regents Commentary Qualifications of Pharmacists Who Provide Direct Patient Care: Perspectives on the Need for Residency Training and Board Certification. *Pharmacotherapy.* 2013;33(8):888-91.
- Shord S, Schwinghammer T, Badowski M, Banderas J, Burton M, Chappleau Ch, *et al.* Desired Professional Development Pathways for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2013;33(4):e34-42. DOI: 10.1002/phar.1251
- White A, Albertson B, Muncey L. Development and implementation of a clinical pharmacist training and assessment program. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:278-81.
- Lee M, Badowski M, Acquistio N. ACCP Template for Evaluating a Clinical Pharmacist. *Pharmacotherapy.* 2017;37(5):e21-9. DOI: 10.1002/phar.1927
- Goodwin S, Kane-Gill S, Ng T. Reward and Advancement for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):68-85.
- Moore G, Kosirog E, Van de Griend J. Expansion of clinical pharmacist positions through sustainable funding. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:978-81.
- Leonard M, Thyagarajan R, Wilson A, Sekeres M. Strategies for success in creating an effective multihospital health-system pharmacy and therapeutic committee. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:451-5.



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

**Managing Clinical Programs in Pharmacy
at an Academic Medical Center in the United States****Gestión de programas clínicos en farmacia
en un hospital docente de los Estados Unidos**

Melanie Z. Goodberlet, Jeremy R. DeGrado, Paul M. Szumita

Department of Pharmacy, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

Author of correspondenceMelanie Goodberlet
75 Francis St. (Department of Pharmacy)
Boston, MA, 02115. USA.Email:
mgoodberlet@partners.orgReceived 14 October 2021;
Accepted 19 November 2021.
Early Access date (01/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.13035**How to cite this paper**Goodberlet MZ, DeGrado JR, Szumita PM. Managing Clinical Programs in Pharmacy at an Academic Medical Center in the United States.
Farm Hosp. 2022;46(2):84-7.**Abstract**

Managing clinical pharmacy programs requires communication, coordination, and organization to provide the best possible care to patients and to support staff members. While different areas of pharmacy have slight variations in management style, there are core concepts that all clinical managers should address. These include training, staff evaluation and support, assessment and improvement of policies and processes and research. Standardized training performed by high performing members of staff is essential in providing the framework for strong employees and clinical pharmacists. Routine communication, evaluation, and discussion of reward and promotion will provide support to staff and recognition of high-quality work. Continued evaluation and improvement of policies and processes will bring attention to areas of improvement and how the change can be agreed upon and implemented. Research is necessary to advance the healthcare practice and improve patient outcomes. Managers and administrators should tailor their approach based on what is best for their practice setting, institution, and staff to promote strong and capable pharmacists, policies, and workflow to provide the best possible care to patients.

Resumen

La gestión de los programas de Farmacia Clínica requiere comunicación, coordinación y organización para brindar la mejor atención posible a los pacientes y apoyar a los profesionales de los servicios de farmacia. Si bien existen ligeras variaciones entre los estilos de gestión de los diferentes ámbitos de la farmacia hospitalaria, existen algunos conceptos básicos que todos los gestores clínicos deben abordar. Estos incluyen formación, evaluación y apoyo al personal, evaluación y mejora de políticas y procesos, e investigación y docencia. La formación reglada impartida por personal cualificado es esencial para proporcionar un marco de actuación sólido encaminado a fortalecer las competencias del personal en general y de los farmacéuticos clínicos en particular. La comunicación, evaluación y discusión continuas sobre recompensas y promociones sirven para intensificar el apoyo al personal y reconocer la excelencia profesional. La evaluación y mejora continuas de políticas y procesos ayudan a identificar posibles áreas de mejora y a consensuar e implementar los cambios necesarios. La investigación es necesaria para optimizar la atención sanitaria y mejorar los resultados en salud. Los gerentes y responsables hospitalarios deben adaptar sus métodos de trabajo en función de las necesidades de su práctica asistencial, de las características de la institución en la que trabajan y de los profesionales que ejercen sus funciones en ella. De este modo, podrá promoverse el desarrollo de profesionales farmacéuticos, políticas y rutinas de trabajo que permitan ofrecer a los pacientes la más alta calidad asistencial.

KEYWORDSPharmacy; Pharmacy service, hospital; Delivery of health care;
Program evaluation; Pharmacy administration.**PALABRAS CLAVE**Farmacia; Servicio de farmacia, hospital;
Prestación de servicios de salud; Programa de evaluación;
Administración de farmacia.

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

Clinical pharmacy is constantly evolving to provide the best possible care for patients and meet the changing landscape of healthcare. The concept of clinical pharmacy has been discussed for decades as a shift from a product-centered to patient-centered model^{1,3}. This model promotes highly qualified and experienced pharmacists to optimize medication therapy and disease state prevention^{4,6}. Their well-rounded knowledge of pharmacokinetics/pharmacodynamics, clinical trials and guidelines, patient-specific variables, and insurance coverage make them a reliable source of information and recommendations⁴. The presence and impact of clinical pharmacists has extended to the inpatient, community, and ambulatory care settings. While each arena of pharmacy oversees clinical pharmacy programs with some variability, there are core concepts that must be upheld to effectively manage programs and staff. These areas include training, evaluation of staff, evaluation and improvement of policies and processes, and research. This review will predominantly address the management of inpatient clinical pharmacy programs, with a focus in critical care.

Staffing model

Our institution, Brigham and Women's Hospital (BWH), is a 793-bed acute tertiary care academic medical center in Boston, a large city in the northeastern United States. The pharmacy department employs an integrated staffing model that incorporates pharmacists, clinical pharmacy specialists, and operational pharmacy specialists. Pharmacists are an integral part of many patients care teams, including all intensive care units (ICUs) and many non-ICU services. At BWH, our ICUs are split into medical, surgical, burn/trauma, neurosciences, thoracic, coronary care, cardiac surgery, and neonatal units. Examples of rounding non-ICU services include general medicine, general cardiology, heart failure, and solid organ transplant. All of these "unit-based" pharmacists, regardless of whether they are classified as "specialists", are responsible for rounding with the medical team to optimize patient-specific pharmacotherapy (i.e., medication selection, dose optimization, therapeutic drug monitoring, drug information, medication order verification and distribution, and response to medical emergencies)^{3,6-10}. Our institution also has clinical pharmacists actively covering the emergency department, medication reconciliation and transitions of care, hematology and oncology, allergy, infectious disease, and hemostatic antithrombotic stewardship, in addition to centralized pharmacists that support operational areas (i.e., central pharmacy operations and dispensing, sterile products room, narcotics inventory and dispensing, infusion center, operating room, and post-anesthesia care unit). The vast majority of pharmacists at our institution are cross trained in clinical and operational areas to provide a more comprehensive understanding of the department and to assist with supporting colleagues and scheduling.

The complexity of the service and areas in which clinical pharmacists could be the most helpful were driving factors in the creation of our model, an idea illustrated in a 2012 AJHP practice report by Granko *et al.* and a 2016 ASHP practice guideline for hospital pharmacy^{7,11}. Of note, the implementation of stewardship programs including hemostasis and anticoagulation, transitions of care, sedation optimization, immune globulin utilization, allergy, and infectious diseases have shown to improve patient outcomes and decrease costs^{7,8,12,14}. It is important for program managers to be aware of new services being created at other institutions and assess for inclusion at their institution. While communication and routine evaluation are important with all things, it is especially important for newer consult and stewardship programs to assess impact, identify areas for improvement, and support staff. One such example at our institution was the creation and implementation of an aminoglycoside monitoring program. This is a pharmacy resident-operated program that evaluates and provides recommendations for all inpatients receiving aminoglycoside therapy. This program was then evaluated and found to have achieved a significantly higher number of patients who achieved optimal therapy¹⁴. This program has been sustained for almost two decades and is relied on heavily by providers of all disciplines at our institution. One reason for the continued impact of this initiative is that it was championed by a small group of passionate individuals. Not all initiatives are able to be implemented, *let alone* sustained, but chances of eventual and continuing success increase if there are champions to lead the efforts. Despite the obvious positive impacts that pharmacists can have

in the inpatient setting, pharmacy managers should continuously strive to challenge their staff to continue to progress and avoid stagnation¹⁵. Incorporating items such as publications, specialty certifications, precepting of pharmacy students and residents, involvement in local, regional, or national committees, and giving educational talks at various levels into the career ladder structure may encourage staff to continue to grow. Along with self-advocacy, referring to position statements and executive summaries is invaluable (i.e., 2020 Critical Care Medicine position paper, 2020 Journal of the American College of Clinical Pharmacy position paper)^{9,16}.

Training

Managers of clinical programs dedicate significant time to the betterment of current pharmacists; however, it is important to also foster the growth of pharmacy interns, students, residents, fellows, and other learners^{9,16}. Our institution partners with the colleges of pharmacy in the city and host interns and students on rotations as part of their curriculum. Students and interns actively participate in the daily routine of the pharmacist under supervision, assist with research and quality improvement projects, and create inter and intra-professional presentations. To support preceptor development, clinical managers and senior staff provide support through continuing education, routine reassessment of rotation syllabi and expectations, and attendance of national conferences.

Pharmacy residency programs have been increasing in recognition and number and over the past years and will continue to expand^{17,18}. Residency programs require strong leadership, structure, and standardized processes to facilitate a consistent and fair learning environment. Communication is imperative to ensure directors, coordinators, preceptors, and residents are in agreement on expectations throughout the year. To further support the success of the residents and program, our institution created a Residency Advisory Committee which comprises of residency preceptors, directors, and coordinators that meet monthly to discuss any pertinent aspects of the residency and address any issues that arise. Clinical managers participate in this committee and can serve as a mediator, problem-solver, or source of recommendation through expertise and experience.

Standardized training of new staff by high functioning members is essential in providing a strong framework. All new pharmacists and residents undergo an extensive training period when welcomed to the department. After initial orientation by the Human Resources department and electronic health record system training, new staff spend time training with various pharmacists in the department. When creating a training schedule, the manager's goal is to provide the staff member with exposure to many different areas of the department to foster interest in subspecialties, committees, precepting, and research, as well as provide the new staff member a foundational understanding of how the pharmacy department functions across several areas of the hospital. During the initial six to eight weeks of orientation, new employees are required to work through a training checklist that covers topics such as using the electronic health system to review patients and verify medication orders, central pharmacy workflow, medication distribution, controlled substance management, sterile products workflow, emergency medical response, and more. The training document undergoes annual re-evaluation and is updated based on feedback from trainers and trainees. This standardization ensures all important aspects of training are completed and new staff are exposed to different workflow and dispensing procedure even though the exact opportunity may not arise on the training shift.

In order to uphold pharmacist licensure, one must obtain enough continuing education credits per year at a state level. Depending on the state, credit must be obtained in different categories (i.e. live, sterile compounding, non-sterile compounding, vaccination-related, and law)^{6,16,18}. To aid with obtaining credits, promote life-long learning, and provide presentation opportunities for staff and residents, our department created a Professional Development Committee^{18,19}. This committee works with the national Accreditation Council for Pharmacy Educators to oversee and accredit all department presentations that qualify for pharmacist licensure credit. The committee also disseminates out an annual survey to assess the clinical needs of the department and tailor presentation topics accordingly. The management of this committee is intensive and requires organized and driven members to provide the valuable departmental benefits.

An additional aspect of training and credentialing that is important for clinical pharmacy managers to promote is obtaining board certification. Obtaining board certification in a subspecialty of pharmacy is voluntary but it provides recognition to highly qualified and effective pharmacists and demonstrates clinical competence to the patients, employers, and other healthcare professionals^{9,16-18}. Clinical managers at our institution highly encourage acquiring board certification for these reasons, and the majority of our staff pharmacists have obtained at least one specialty certification. In the United States, the Board of Pharmacy Specialties (BPS) is an accrediting body that provides certification after examination in a variety of specialties including critical care, cardiology, pharmacotherapy, oncology, and infectious diseases, among others¹⁸.

Evaluation of staff

It is essential for managers of clinical pharmacists to have a plan for scheduled evaluation. This plan should include a strategy for routine formalize feedback as well as a plan to address the need for informal feedback and other means of support. To assist with creating a standardized set of evaluation measures, the American College of Clinical Pharmacy (ACCP) published a guideline and set of recommended evaluation tools in 2017¹⁹. The domains addressed in this tool are direct patient care, pharmacotherapy knowledge, system-based care and population health, communication, professionalism, and continuing professional development. The domains are incorporated into the formalized annual evaluation process at our institution. We also highly encourage informal quarterly evaluation and discussion of goals, with more frequent meetings as requested. This format of formal and informal feedback assists with early identification of barriers or issues, recognition of accomplishments, and supporting growth in the profession²⁰.

An area of focus during evaluations should be career development and advancement. Managers of clinical pharmacists should address and identify an individual's goals and how they can facilitate those goals and support the pharmacist through the process. This may include providing opportunities for local/regional/national/international committee involvement, identification of research and publication opportunities, facilitating presentations to a variety of audiences, and advocating for more time in a unit or subspecialty of interest. One area for improvement in the realm of clinical pharmacy is with better defining advancement structure and reward for high quality work²⁰. In 2009, an ACCP survey discovered that two-thirds of managerial responders did not have defined criteria for workplace advancement with the most commonly cited barriers being lack of understanding of clinical roles, financial limitations, and shortage of qualified pharmacists^{20,21}. One method our institution has implemented to provide structure and reward is the creation of clinical specialist acknowledgement. Staff pharmacists are predominantly titled "senior pharmacist" or "clinical specialist" with the specialist title being a promotion-type transition awarded after a pharmacist meets a set of predefined peer-reviewed criteria as is rewarded with financial and scheduling incentive. These criteria are designed and reviewed by administrators and practice managers to demonstrate a pharmacist has displayed adequate work experience and certifications, clinical and operational excellence, policy and guideline development or update, precepting and mentorship, committee involvement, and research. Although financial limitations can be a barrier, providing recognition and reward is important to uphold staff satisfaction and provide a goal for staff to work toward.

Evaluation and improvement of policies and processes

Clinical managers oversee many aspects of clinical programs including the training, staff evaluation, research and mentioned in this review however a major day-to-day responsibility is the implementation, evaluation, and improvement of policies and processes¹¹. Clinical managers sit on the vast majority of large interprofessional and intradepartmental committees within the institution. While ideas for institutional and departmental policy and process improvement may come from a multitude of sources, they all must obtain approval from at least one overseeing committee. Examples of some interprofessional committees include Pharmacy and Therapeutics (P&T), Diabetes Subcommittee of P&T, Drug Administration Guidelines Com-

mittee, Smart Pump Committee, Emergency Response Committee, Sepsis Task Force, Drug Safety Committee (reviews medication errors and medication use systems to facilitate system and policy changes), Medication Safety Committee (reviews individual medication safety reports to evaluate for system changes), and a committee to triage issues with medication order builds in the electronic health record. There is an additional host of intradepartmental committees including Peer Review Committee, Professional Development Committee, Residency Advisory Committee, and the Pharmacy Morbidity and Mortality Rounds Committee. This small sample of committees demonstrates how involved clinical managers are in policy and process oversight and how important it is for managers to delegate tasks to others in the department. The P&T Committee is a common presence in many institutions and literature has discussed the important of a pharmacy presence on the committee to facilitate formulary and guideline review²². Each committee requires different degrees of involvement and may change depending on the topic of review and institution. It is important for clinical managers to understand their role on the committee while also advocating for their department.

When the pharmacy department is tasked to create or update a policy or guideline, clinical managers are at an advantage to assist with identifying one or more individuals to update/create and implement the change. Especially for new staff and young pharmacists, clinical managers can assist with document creation, committee presentation, staff communication and education, and addressing questions or issues that arise. With regards to pharmacy staff education, we strongly encourage development of educational content within our online learning management system that can be assigned to applicable members of the department when applicable. Additionally, information is disseminated via departmental email and addressed during staff shift sign-off huddles that occur twice daily. In this role, clinical managers should be present as a support but should provide the pharmacy department member with adequate autonomy. After a process is implemented, initial and routine evaluation is important to identify if the change was effective and if any other areas of improvement can be addressed²³.

An example of how clinical managers can facilitate a quality improvement process through committee involvement and delegation is displayed by how our institution improved time to administration of sterile compounded first dose neonatal antibiotics. Neonatal intensive care unit (NICU) administration and pharmacy leadership were alerted to delays in the time to administration of first dose sterile compounded antibiotics. Pharmacy leadership identified the pharmacy resident on rotation at the time to assess the average time to complete each stage of the compounding and delivery process. After identification and assessment of barriers, a solution proposal was brought to the pharmacy department's internal committee for process improvement. Once the intervention was agreed upon, the resident and administrator provided staff training and education. After some time, the process was reevaluated and the time to complete certain steps in the compounding and delivery process were significantly shortened. These findings were presented to the process improvement committee, NICU leadership, and as a poster at a national conference. This example of process evaluation, improvement, and reevaluation is a great demonstration of how clinical managers can assist with process improvement and provide opportunities for pharmacy learners.

Research

The American College of Clinical Pharmacy's definition of clinical pharmacy distinctly comments that clinical pharmacy has an obligation to participate in research and contribute to the ever-growing body of healthcare literature to improve patient outcomes^{4,6}. Clinical managers are in an excellent position to identify research opportunities based on institutional and clinical necessity. These opportunities can then be filtered to staff members most equipped and motivated for the task. Clinical managers may remain on the research project as a source of expertise and senior guidance especially if the manager has interest and experience in this role. Many international organizations acknowledge the importance of research including the Society of Critical Care Medicine and the American College of Clinical Pharmacy through their position papers on clinical pharmacy services^{6,23}.

Our department is fortunate to foster an environment of research and is supported by a similar sentiment when working with other providers. Our preceptors are heavily involved with pharmacy-resident driven research and

provide opportunities for students. While a majority of the research is conducted within the department, many pharmacists regularly work with other providers within the institution. A few of our pharmacists also participate in research at a multi-institutional level and a select few contribute to the creation of international guidelines. A department with experienced researchers provides an invaluable support to newer pharmacists and residents to create a strong publication with meaningful outcomes. To provide the most benefit to the department, we have created a Peer Review Committee comprising of these well-published pharmacists and administrators. The goal of this committee is to review project design proposal, abstracts, posters, and platform presentations. By reviewing project design, clinical pharmacists can provide input to optimize the methods and selection of outcomes prior to the study team collecting data. By reviewing abstracts, posters, and platform presentations prior to conference submission and presentation, we can present the most meaningful product to best represent our department, institution, and profession.

Bibliography

- Vora S, Cohen V. Implementing Clinical Services across a Large Health System. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(5):460-3.
- Elenbaas R, Rothen D. Clinical Pharmacy in the United States: Transformation of a Profession. *American College of Clinical Pharmacy.* 2009;74(9):177.
- Pickette S, Muncey L, Wham D. Implementation of a standard pharmacy clinical practice model in a multihospital system. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;6:751-6.
- American College of Clinical Pharmacy. The Definition of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):816-7.
- Burke J, Miller W, Spencer A, Crank C, Adkins L, Bertch K, *et al.* Clinical Pharmacist Competencies. *Pharmacotherapy.* 2008;28(6):806-15.
- American College of Clinical Pharmacy. Standards of Practice for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2014;34(8):794-7.
- Granko R, Poppe L, Savage S, Daniels R, Smith E, Leese P. Method to determine allocation of clinical pharmacist resources. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;60:1398-404.
- Pedersen C, Schneider P, Scheckelhoff D. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76:1038-58.
- Lat I, Paciullo C, Daley M, MacLaren R, Bolesta S, McCann J, *et al.* Position paper on critical care pharmacy services (executive summary): 2020 update. *Crit Care Med.* 2020;48(9):1375-82. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004438
- Bond C, Raehl C. Clinical Pharmacy Services, Pharmacy Staffing, and Hospital Mortality Rates. *Pharmacotherapy.* 2007;27(4):481-93.
- American Society of Hospital Pharmacists ASHP Guidelines: Minimum Standard for Pharmacies in Hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(18):1619-30. DOI: 10.2146/sp130001
- Traynor K. Employee medication program relies on clinical pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64:2215-16.
- Mann K, Wu J, Shah S. Implementation of a Pharmacist-Driven Detailed Penicillin Allergy Interview. *Ann Pharmacother.* 2020;54(4):264-70.
- Greenwood B, Szumita P, Lowry C. Pharmacist-driven aminoglycoside quality improvement program. *J Chemother.* 2009;21(1):42-5.
- Erstad B. Justification of the value of critical care pharmacists: still a work in progress? *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77:1906-9.
- Lat I, Paciullo C, Daley M, MacLaren R, Bolesta S, McCann J, *et al.* Position Paper on Critical Care Pharmacy Services: 2020 Update. *Crit Care Med.* 2020;48(9):e813-34. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004437
- American College of Clinical Pharmacy. Board of Regents Commentary Qualifications of Pharmacists Who Provide Direct Patient Care: Perspectives on the Need for Residency Training and Board Certification. *Pharmacotherapy.* 2013;33(8):888-91.
- Shord S, Schwinghammer T, Badowski M, Banderas J, Burton M, Chappleau Ch, *et al.* Desired Professional Development Pathways for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2013;33(4):e34-42. DOI: 10.1002/phar.1251
- White A, Albertson B, Muncey L. Development and implementation of a clinical pharmacist training and assessment program. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:278-81.
- Lee M, Badowski M, Acquistio N. ACCP Template for Evaluating a Clinical Pharmacist. *Pharmacotherapy.* 2017;37(5):e21-9. DOI: 10.1002/phar.1927
- Goodwin S, Kane-Gill S, Ng T. Reward and Advancement for Clinical Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2010;30(1):68-85.
- Moore G, Kosirog E, Van de Griend J. Expansion of clinical pharmacist positions through sustainable funding. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:978-81.
- Leonard M, Thyagarajan R, Wilson A, Sekeres M. Strategies for success in creating an effective multihospital health-system pharmacy and therapeutic committee. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75:451-5.

Conclusion

Managing clinical programs is a complex process and requires communication, coordination, and organization. Managers and administrators should tailor their approach based on what is best for their practice setting, institution, and staff. Adhering to the concepts of training, evaluation of staff, evaluation and improvement of policies and processes, and research, and will assist with maintaining effective policies and processes and supporting highly functioning satisfied clinical pharmacists. At the center of all, promotion of strong staff, policies, and workflow will provide the best possible care to patients.

Funding

No funding

Conflicts of interest

No conflicts of interests.



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas**Pharmacotherapeutic management of advanced therapy medicinal products**

José Luis Poveda-Andrés¹, María José Ruiz-Caldes¹,
María José Carreras-Soler², Ana Clopés-Estela³, Sandra Flores-Moreno⁴,
Javier García-Pellicer¹, Míriam Giráldez-Quiroga⁵, Eduardo López-Briz¹,
Ana Lozano-Blázquez⁶, Juan Eduardo Megías-Vericat¹, María Tordera-Baviera¹,
Silvia Valero-García¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, España. ³Institut Català D'Oncologia. Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España. ⁵Servicio de Farmacia. Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (Navarra), España. ⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), España.

Autor para correspondencia

María José Ruiz-Caldes
Av. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, España.

Correo electrónico:
ruiz_marcal@gva.es

Recibido el 15 de octubre de 2021;
aceptado el 3 de noviembre de 2021.
Early Access date (01/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13036

Cómo citar este trabajo

Poveda-Andrés JL, Ruiz-Caldes MJ, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Flores-Moreno S, García-Pellicer J; et al. Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas. Farm Hosp. 2022;46(2):88-95.

Resumen

Los medicamentos de terapia avanzada han emergido en los últimos años como nuevas estrategias farmacoterapéuticas. En este contexto, los servicios de farmacia hospitalaria nos hemos tenido que adaptar al nuevo reto que ha supuesto su inclusión en nuestra cartera de servicios dentro del complejo proceso farmacoterapéutico en el que están inmersos los pacientes.

Todas las actividades que se desarrollan en los servicios de farmacia hospitalaria cumplen con una base legal establecida en nuestra legislación y garantizan la calidad y seguridad tanto de los pacientes atendidos como de todos y cada uno de los medicamentos que se gestionan.

Los medicamentos de terapia avanzada tienen unas características especiales a considerar que van desde las fases iniciales de selección y evaluación de los pacientes candidatos y su modelo de financiación, basado en riesgo compartido, hasta una fragilidad en su manipulación que requiere de una adecuada y adaptada formación del personal implicado en la logística para mantener su viabilidad, al necesitar unas condiciones de conservación, en ocasiones, a temperaturas de menos 180 °C, en el caso de las células T con receptores quiméricos de antígenos.

Además, la utilización clínica de los medicamentos de terapia avanzada ha necesitado de documentos de consenso de las sociedades científicas

Abstract

Advanced therapy medicinal products have emerged in recent years as new pharmacotherapeutic strategies. In this context, hospital pharmacy services have had to adapt to the new challenges posed by the inclusion of advanced therapies in their roster of services against the background of the complex pharmacotherapeutic process patients typically go through.

All the activities carried out in the hospital pharmacy services must abide by the rules established in the Spanish legislation and ensure both the quality of the different drugs they manage and the safety of every single patient.

Advanced therapy medicinal products are associated certain peculiarities, including the need to select and evaluate potential candidates to receive them; recourse to financing mechanisms based on risk sharing; and their extreme fragility, which means that the personnel in charge of handling them must be properly trained to maintain their viability and that special storage conditions, involving temperatures below 180 °C in the case of chimeric antigen receptor T cell therapies, must be maintained.

In addition, use of advanced therapy medicinal products in the clinical setting has made it necessary for scientific societies to produce consensus

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia celular adoptiva; Terapia CAR-T;
Terapia génica; Criopreservación; Evaluación resultados pacientes.

KEYWORDS

Adoptive cellular immunotherapy; CAR-T cell therapy;
Gene therapy; Cryopreservation; Patient outcomes assessment.



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.

que pongan en valor el posicionamiento del farmacéutico hospitalario, como miembro indispensable dentro del equipo multidisciplinar asistencial, y que garanticen, como en cualquier otro medicamento, la trazabilidad, la correcta conservación y custodia y el seguimiento farmacoterapéutico asociado a una adecuada atención farmacéutica de nuestros pacientes, sin olvidar la importancia de la creciente investigación clínica, necesaria e imprescindible para una incorporación segura de nuevas dianas terapéuticas.

Por todo ello, consideramos necesario el presente documento, en donde se ponen de manifiesto los retos o necesidades, desde el punto de vista farmacéutico, en cada una de las etapas o procesos a considerar en la utilización de los medicamentos de terapia avanzada dentro de nuestro amplio arsenal terapéutico.

Introducción

La reciente irrupción de los nuevos medicamentos de terapia avanzada (MTA) de uso humano han supuesto un nuevo reto para los farmacéuticos hospitalarios, profesionales expertos en la seguridad y calidad de los medicamentos, y con funciones en todas las etapas del proceso farmacoterapéutico: selección, elaboración, adquisición, conservación, custodia, dispensación, seguimiento clínico e investigación.

Estos MTA presentan unas características intrínsecas que los hacen especiales y diferentes del resto de medicamentos de estructura química: son medicamentos de alto impacto económico y sanitario, financiación con modelo de riesgo compartido, pago por resultados y condiciones de conservación especiales, que van desde situaciones de refrigeración (o temperatura ambiente) hasta temperaturas más extremas (criopreservación), que han supuesto una adaptación para la farmacia hospitalaria.

Actualmente son cinco los MTA (exceptuando vacunas) que han sido aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMA): tisagenlecleucel, axicabtagen ciloleucel, darvadstrocel, voretigien neparovvec y onasemnogen abeparvovec.

El objetivo de este artículo es describir todos y cada uno de los aspectos que se deben considerar en la gestión farmacoterapéutica de los MTA y que hemos desarrollado en los siguientes apartados: definiciones y marco legal de actuación, desarrollo de la investigación y comercialización posterior, selección de pacientes y evaluación de las terapias, logística hospitalaria, evaluación de resultados en salud y pago por resultados, y elaboración y futuro en la farmacia hospitalaria (FH).

Definiciones y marco legal de actuación

Los MTA son un grupo de fármacos autorizados para unas terapias específicas: terapia génica (basada en genes), terapia celular somática (basada en células) o ingeniería tisular (basada en tejidos)¹. Por definición, estas terapias corresponden a las siguientes situaciones:

- Terapia génica: producto obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, *in vivo* o *ex vivo*, un gen a células humanas para su posterior expresión *in vivo*, y con la utilización de vectores de origen viral o no viral.
- Terapia celular somática: la utilización en seres humanos de células somáticas vivas, autólogas, alogénicas o xenogénicas, cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de una manipulación para obtener unos efectos deseados.

Dentro del grupo de terapia celular se encuentran dos tipos de tratamientos:

- Células mesenquimales: células madre multipotenciales que, por sus características regeneradoras tras un proceso de expansión, son importantes terapéuticamente para la fabricación y reparación de tejidos dañados.
- Células CART: linfocitos propios de los pacientes a los que mediante vectores virales se les incorpora receptores quiméricos específicos que identifican, atacan y destruyen células malignas tumorales.
- Terapia de ingeniería tisular: productos que contienen o están formados por células o tejidos manipulados por ingeniería, aunque también pueden contener otras sustancias, como productos celulares, biomoléculas, biomateriales, sustancias químicas, soportes o matrices.

documents recognizing the pivotal role of hospital pharmacists as indispensable members of the multidisciplinary healthcare team and ensuring the same traceability, conservation, custody and pharmacotherapeutic monitoring standards imposed on other drugs to provide for adequate pharmaceutical care. Scientific societies have also highlighted the importance of intensifying clinical research, an essential requirement for the safe incorporation of new therapeutic targets.

The present document is intended to describe the challenges pharmacists may face when using advanced therapy medicinal products at the different stages or processes in the patient's clinical journey.

Los MTA están regulados en la Unión Europea según el Reglamento 1394/2007¹ del Parlamento Europeo y del Consejo, que introduce disposiciones adicionales a las establecidas en la Directiva 2001/83/CE. Este Reglamento somete la autorización de los MTA a los mismos principios que el resto de medicamentos, es decir, autorización previa a la comercialización, garantías de calidad, seguridad, eficacia, y balance beneficio-riesgo positivo, así como vigilancia postautorización², además de cumplir con la normativa de productos farmacéuticos genéticamente modificados^{3,4}.

Como en cualquier otro medicamento, se debe cumplir con las buenas prácticas clínicas, según consta en la "Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria"⁵, con el interés de la fragilidad de estos medicamentos que los hace diferentes a los de los productos farmacológicos y biotecnológicos tradicionales^{6,7}.

La legislación vigente de los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) y las leyes de ordenación farmacéutica de las comunidades autónomas constituyen una estructura de soporte para el uso racional de los medicamentos, garantizando y asumiendo la responsabilidad técnica, además de establecer un sistema eficaz y seguro de distribución que garantice la correcta administración, seguimiento y monitorización de la eficacia y la seguridad de los medicamentos administrados^{8,9}.

Entre las funciones de los SFH destaca la manipulación y adecuación de preparaciones, tal y como se recoge en el artículo 7 del Real Decreto-Ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones¹⁰. Es por ello que los SFH, bajo la tutela de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, podrán realizar operaciones de manipulación, fraccionamiento, dosificación y transformación de medicamentos.

Estas funciones de manipulación quedan recogidas también en el artículo 47.3 del Real Decreto Legislativo 1/2015, donde se establecen criterios y exigencias generales, así como la normativa europea relativa a la autorización, que serán de aplicación a los medicamentos de terapia avanzada de fabricación industrial.

En los MTA hay que considerar aspectos importantes en la trazabilidad dentro del proceso farmacoterapéutico y que son clave: adquisición, conservación, dispensación en los propios SFH, seguimiento de los pacientes y la correspondiente farmacovigilancia.

Por último, en el caso de los medicamentos CART se debe tener en cuenta también que el Plan de abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud (SNS): medicamentos CAR⁵, establece la participación del SFH en el proceso asistencial, tanto en el Grupo de expertos para la designación de centros como en el de utilización de medicamentos CAR, a nivel del SNS.

Por tanto, los SFH disponemos de una regulación adecuada para los MTA y son unos medicamentos más dentro del amplio arsenal terapéutico en los que realizar todas nuestras funciones como profesionales responsables del medicamento.

Desarrollo de la investigación y comercialización posterior

En una revisión sistemática realizada por Hanna *et al.* en 2016, se identificaron 939 ensayos clínicos (EC) con MTA¹¹, si bien en los últimos años se ha observado un crecimiento importante de la investigación con MTA, sobre todo en áreas oncohematológicas y, más concretamente, en la utili-

Tabla 1. Ensayos clínicos realizados con células mesenquimales en 2020 por patologías

| Ensayos clínicos registrados con células mesenquimales en el mundo Año 2020 | | |
|---|------------|----------------|
| Patologías | Número | Porcentaje (%) |
| Pulmonares (COVID) | 120 | 40 |
| Ortopédicas | 39 | 13 |
| Neurológicas | 36 | 12 |
| Heridas | 27 | 9 |
| Inmunológicas | 15 | 5 |
| Cardíacas | 15 | 5 |
| Otras (< 5%) | 48 | 16 |
| Total | 300 | 100 |

zación de medicamentos CART. Hay que destacar que durante 2020 ha habido un auge de la investigación con células mesenquimales (300 EC) frente a 2019 (156 EC) en terapias dirigidas a tratar otras patologías no cancerígenas como es el caso de la fibrosis post-COVID, los traumatismos, las heridas y las enfermedades cardiovasculares y neurológicas, entre otras¹².

En la tabla 1 se muestran los EC realizados con células mesenquimales y sus patologías asociadas durante el año 2020.

Siguiendo el acuerdo de Alliance for Regenerative Medicine (<https://alliancerm.org>), y considerando las fases de investigación y el tipo de terapia avanzada utilizada en la investigación, podemos decir que en 2020 se han llevado a cabo 1.220 EC con MTA¹³. De ellos, 549 han correspondido a medicamentos del área oncohematológica (un 45% de los casos). Los EC realizados por fase de investigación durante 2020 fueron un total de 1.220: 787 de terapia celular, 423 de terapia génica y 10 de terapia celular.

Por otro lado, según consta en la web de la American Society of Gene + Cell therapy, en la actualidad podemos hablar de 3.080 ensayos con MTA, más de la mitad de ellos en fases de desarrollo I-III¹⁴. En la tabla 2 se muestran desglosados los EC de MTA realizados en 2020 por fase de desarrollo.

La investigación clínica con medicamentos debe realizarse con estudios metodológicos robustos, es decir, aleatorizados, controlados y cegados, pero hay aspectos que nos hacen plantearnos situaciones especiales relacionadas con la investigación:

- Los periodos de seguimiento no son lo suficientemente extendidos para capturar la eficacia a largo plazo; por ello, para algunos MTA las comparaciones indirectas y las extrapolaciones pueden ser particularmente relevantes, principalmente en dos situaciones: cuando el comparador no representa el estándar de tratamiento o cuando consideraciones éticas reclaman un ensayo de un solo brazo¹⁵. Además, se han aprobado y comercializado dos MTA con EC de un solo brazo y control histórico, concretamente en el caso de tisagenlecleucel y axicabtagen cileleucel, lo que ha obligado a planificar e iniciar ensayos controlados en la fase de postaprobación¹⁶.
- Los rangos de dosis de los estudios son difíciles de identificar, ya que los clásicos estudios de farmacocinética de búsqueda de dosis son problemáticos o incluso imposibles en este tipo de pacientes por gravedad y patología asociada.
- La determinación de la eficacia, como es el caso de estudios de terapia génica, depende de tres aspectos importantes: la eficiencia de transferencia génica realizada, la capacidad del vector para alcanzar las células diana y del nivel de expresión del gen de interés, por no olvidar la existencia de partículas inactivas que impacten en la eficiencia de la transducción y en su potencia, y la muy posible mutagénesis que se puede producir por inserción o la alteración inadvertida de la expresión génica, que puede suponer *a priori* un problema grave, que ya se puso de manifiesto en el pasado con la utilización de este tipo de terapia génica o de terapia celular¹⁷.

Tabla 2. Ensayos clínicos de medicamentos de terapia avanzada (MTA) realizados en 2020 por fase de desarrollo

| Ensayos clínicos MTA en 2020 | |
|------------------------------|--------------|
| Fases de desarrollo | N.º estudios |
| I | 1.136 |
| II | 721 |
| III | 168 |
| IV | 15 |
| I/II | 793 |
| II/III | 46 |
| Sin especificar | 201 |
| Total | 3.080 |

- Las poblaciones de estudio de cohortes son pequeñas, por baja prevalencia de enfermedad o baja capacidad de fabricación, comparadores no adecuados para aleatorización, cegamientos imposibles o placebos no justificados éticamente.

En definitiva, existen una serie de aspectos metodológicos como la situación del paciente, eficiencia del injerto o de la transducción que, si bien deben estar justificados en el protocolo del ensayo y estar ampliamente avalados por los datos existentes del manual del investigador⁷, nos aportan un nuevo marco metodológico que implica nuevos retos en la investigación, y que van ligados inexcusablemente a la comercialización posterior.

Selección de pacientes y evaluación de las terapias

La irrupción de las terapias avanzadas en terapéutica ha supuesto un importante desafío para las agencias reguladoras y también para los profesionales implicados en la evaluación de medicamentos. Consciente de ello, la EMA estableció en 2009 el Committee for Advanced Therapies (CAT) para la evaluación inicial de los MTA. Este comité está compuesto por expertos en terapia génica, terapia celular, terapia tisular, biotecnología, ética, farmacovigilancia, gestión de riesgos, dispositivos médicos o cirugía¹⁷. Aunque sorprende que ningún experto farmacéutico en evaluación de medicamentos forma parte del citado comité.

Los aspectos clave para los SFH son: la evidencia, la evaluación económica y la ética.

Evidencia

Según datos de 2021, 11 son los MTA presentados a la EMA para su autorización, de los cuales 4 fueron rechazados¹⁶. En la tabla 3 se muestran los medicamentos con su nombre comercial, área terapéutica, principio activo y estado de la autorización.

Elslabb *et al.* valoraron las evidencias enviadas a la EMA para la autorización de un MTA, y observaron que había más presencia de ensayos no aleatorizados, no enmascarados y con menor número de pacientes. Además, los tamaños de efecto en general son pequeños en el resultado primario y se recurre con frecuencia a los secundarios, a subrogados o a análisis de subgrupos para demostrar la eficacia¹⁶. Esto ha llevado a algunas agencias reguladoras a instar a los fabricantes de MTA a que generen evidencias adicionales postaprobación por urgencia y necesidades no cubiertas de los pacientes.

Evaluación económica

Se puede presuponer que la utilización de MTA genera un alto coste para un bajo número de pacientes potenciales a tratar, con limitación de la propiedad intelectual, competencia y reembolso¹⁸.

Tabla 3. Medicamentos de terapia avanzada presentados a la Agencia Europea del Medicamento hasta junio de 2021, con su nombre comercial, área terapéutica, principio activo y estado de la autorización

| Nombre comercial | Área terapéutica | Principio activo | Autorizado EMA |
|------------------|---|--|----------------|
| Zalmoxis® | Trasplante células madre hematopoyéticas (TCMH). EICH | Células T alogénicas modificadas genéticamente | No |
| Strimvelis® | Inmunodeficiencia severa combinada | Células CD34+ enriquecidas | Sí |
| Tecartus® | Linfoma, célula del manto | Células T CD4 y CD8 con expresión quimérica anti-CD-19 | Sí |
| Provenge® | Neoplasias prostáticas | Spulecel-T | No |
| Yescarta® | Linfoma folicular Linfoma difuso células B grandes | Axicabtagene ciloleucel | Sí |
| ChondroCelect® | Enfermedad del cartílago | Células de cartílago expandidas marcadas con proteínas | No |
| Abecma® | Mieloma múltiple | Idecabtagene vicleucel | Sí |
| Maci® | Cartílago, fracturas | Condrocitos autólogos | No |
| Zolgensma® | Atrofia medular espinal | Onasemnogene abeparvovec | Sí |
| Kymriah® | Linfoma de células grandes | Tisagenlecleucel | Sí |
| Luxturna® | Amaurosis congénita de Leber; Retinitis pigmentosa | Voretigene neparvovec | Sí |

EICH: Enfermedad injerto contra huésped.

Para llevar a cabo la evaluación económica de los MTA es necesario considerar otros aspectos claramente diferenciales del resto de medicamentos:

- La dosificación única, con beneficios potenciales a lo largo de toda la vida, genera un desafío para los pagadores a la hora de recompensar suficientemente a los fabricantes del medicamento. Se habla de beneficios a lo largo de toda la vida que no va a ser posible medir en ensayos de corta duración¹⁹. Esta ausencia de datos en los análisis económicos es suplida por asunciones que otorgan una elevada eficacia a estos MTA. Sin embargo, no se dispone de las evidencias científicas que prueben dicha asunción, lo que conduce a estimaciones sesgadas de coste-efectividad de estas terapias²⁰.
- Se acepta que el valor de un bien viene dado por la disponibilidad a pagar (perspectiva de la demanda) o por aquello a lo que se estaría dispuesto a renunciar (perspectiva de la oferta o coste oportunidad). En la práctica existen umbrales tácitos o explícitos para ayudar a definir el valor, que varían entre unas organizaciones u otras. En ocasiones se ha propuesto calcular este umbral en función del producto interior bruto por cápita (2-3 veces)².

Ética

La evaluación de MTA se plantea generalmente en contextos de incertidumbre (evidencias escasas o de baja calidad, desconocimiento de efectos a largo plazo, efectos adversos potencialmente graves y generalmente de incidencia desconocida) que obligan a considerar desde un punto de vista ético "principalista" tanto la beneficencia (maximizar los beneficios) como la no maleficencia (minimizar los riesgos) de las intervenciones. Particularmente, los MTA con exención hospitalaria, que únicamente necesitan para su autorización presentar un dossier con los ensayos que avalen la indicación terapéutica² y cuya evaluación es inexistente, ponen tanto a pacientes como a clínicos en una situación difícil.

Por otro lado, el principio de justicia, segundo de los principios éticos *prima facie* que obliga a tratar a todas las personas por igual, ha de ser también considerado, no sólo respetando el derecho de los más desfavorecidos o vulnerables a recibir el mejor tratamiento (por ejemplo, en el caso de los pacientes aquejados de enfermedades raras), sino velando también por la equidad en la asignación de recursos económicos entre la totalidad de la población.

Estos principios, que en no pocas ocasiones pueden entrar en conflicto entre ellos, deben ser tomados en cuenta por parte no tanto de los evaluadores, cuyo papel es presentar, valorar y resumir las evidencias existentes, como de los decisores (políticos) finales.

Logística hospitalaria

El farmacéutico hospitalario tiene asignada la responsabilidad técnica de la adquisición, conservación y dispensación de los medicamentos, y, por tanto, esta responsabilidad está implícita en la logística de los MTA. Asimismo, asegurar la calidad y viabilidad de los tratamientos, mantener la trazabilidad del proceso farmacoterapéutico y monitorizar su eficacia²¹.

En este sentido, y a nivel logístico, en los SFH se utilizan e integran con el resto de aplicaciones hospitalarias, programas de gestión con interoperabilidad con los laboratorios fabricantes y con asignación de consumos, sistemas de distribución seguros y eficaces para garantizar la correcta administración al paciente y sistemas de farmacovigilancia activa para el manejo de los posibles efectos adversos. Todos estos aspectos aportan un valor añadido a las funciones del farmacéutico como miembro integrado en el equipo multidisciplinar y asistencial del hospital.

En el caso de los MTA, debido a sus propias características intrínsecas dependientes de su función terapéutica y su obligada manipulación previa de modificación y expansión celular para cubrir sus expectativas, suelen tener unas condiciones específicas de conservación que incluyen un abanico muy amplio de posibilidades para la logística hospitalaria, y que van desde unas condiciones de refrigeración (2-8 °C) en el caso de las células mesenquimales, hasta situaciones más especiales de ultra refrigeración (-80 °C) para la terapia génica o incluso de criopreservación (-180 °C) para las terapias CAR-T.

Estas necesidades especiales de conservación marcan la fragilidad de los MTA y esto se refleja en su viabilidad. De hecho, suelen ser medicamentos con caducidades cortas (48-72 horas en células mesenquimales y 6-9 meses para las terapias CAR-T) y muy lejos de los 5 años que se establecen para los medicamentos de estructuras químicas.

Otro aspecto muy importante que se ha de considerar es el hecho de que las necesidades de fabricación de los MTA van asociadas a una necesidad terapéutica en un momento puntual, lo que obliga a no ser fabricados hasta el momento en que se solicitan y para pacientes muy concretos y determinados. Esta necesidad de elaboración suele ir asociada a una situación clínica crítica del paciente, por lo que, desde un punto de vista industrial, los laboratorios deben obtener productos útiles y con controles de calidad adecuados, aunque, en muchas ocasiones, el material biológico de partida del paciente no se encuentre en unas condiciones muy favorables.

El propio proceso de elaboración de los MTA requiere unos tiempos obligatorios y mínimos en cada una de las fases del proceso hasta la liberación final del producto y su envío al almacén de distribución. Esto obliga a una demora de tiempo mínima desde la solicitud de fabricación hasta su recepción en el SF, que oscila entre unos 15-20 días para las célu-

las mesenquimales (que no suelen utilizar material de partida del propio paciente) hasta 30 días para las CART (que emplean linfocitos del propio paciente). Además, si contamos el tiempo añadido desde la recepción en el SF hasta su dispensación al servicio clínico y su posterior administración al paciente, éste puede oscilar entre 24 horas para células mesenquimales y 7 días para CART, debido a la necesaria linfodepleción en el paciente y previa a la administración del medicamento.

Por todos estos aspectos, los SFH debemos estar implicados y formados en el proceso logístico hospitalario para asegurar la viabilidad de los MTA desde su recepción hasta su administración al ser medicamentos únicos, para pacientes concretos, en situaciones clínicas delicadas y con una laboriosa fase de elaboración. Esta implicación de los SFH supone todo un desafío para el farmacéutico en la cadena logística, sobre todo en el caso de la obligada criopreservación de los medicamentos CART, tal y como se recoge en el Procedimiento de gestión de medicamentos CART, elaborado por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)²².

La necesidad de criopreservación de los medicamentos CART, junto con las estrictas condiciones para la acreditación de los centros por parte de los laboratorios fabricantes, generan la necesidad de desarrollar una nueva estructura dentro de la unidad de terapias avanzadas del SFH con una sala de criopreservación y cuya misión es la de garantizar el correcto desempeño logístico de los medicamentos CART, así como la necesidad de terapias de apoyo en el seguimiento del paciente en la fase de post-administración²³.

Esta sala de criopreservación debe estar acondicionada, señalizada y separada del resto de instalaciones del SFH, con zonas de trabajo diferenciadas en su interior para la manipulación de medicamentos CART (recepción, transferencia de terapias y cuarentena) y cumplir con los requisitos técnicos de espacio y seguridad exigidos²⁴ para el manejo de medicamentos que requieran criopreservación y que son necesarios para desarrollar correctamente las funciones de recepción, conservación, custodia y dispensación, así como la posible activación, en caso de necesidad, de un plan de contingencia asociado.

Desde el punto de vista de la infraestructura, el local debe disponer de todos los requisitos y fungibles necesarios para la correcta conservación de medicamentos CART en nitrógeno líquido en fase gaseosa²⁵, garantizando, en todo momento, las medidas de protección y de seguridad del personal manipulador relativas a la utilización de equipos de protección individual y siguiendo en todo momento la legislación vigente²⁶.

En resumen, la irrupción de nuevas formas de terapia como los MTA obliga a los SFH a contribuir de forma eficiente a su logística hospitalaria asociada. Además, en el caso concreto de los medicamentos CART, es necesaria una formación específica de manipulación de medicamentos en condiciones de criopreservación en nitrógeno líquido en fase gaseosa y a unas temperaturas de -180 °C con el fin último de implicar al farmacéutico hospitalario, como responsable del medicamento, en el amplio proceso farmacoterapéutico de los MTA.

Evaluación de resultados en salud y pago por resultados

Los MTA, por su alto impacto sanitario y económico para los sistemas de salud, surgen como terapias motivadoras de nuevos modelos de financiación y accesibilidad basados en resultados en salud.

Entre las principales motivaciones para la orientación a resultados en salud nos encontramos: soporte a la toma de decisiones informada y trans-

parente, mejora de la calidad asistencial, dar respuesta a retos en investigación y orientación a la sostenibilidad.

Nuevos modelos de acceso a la terapéutica

El Comité de Terapias Avanzadas de la EMA señala que las principales incertidumbres sobre la eficacia de los MTA se relacionan fundamentalmente con la falta de evidencia de su efectividad en vida real y a largo plazo, sin olvidar que la administración en condiciones de práctica clínica pueden diferir de los ensayos clínicos.

Se han realizado distintos análisis de resultados del uso de terapias CART fuera del ámbito de ensayo clínico, mostrando la factibilidad del uso con perfiles de seguridad y eficacia similares a los de ensayos clínicos pivotaes^{27,29}, pero en algún caso con resultados dispares, como los resultados de tasa de respuesta global y respuesta completa (37% y 21% para axicabtagen ciloleucel, y 29% y 17% para tisagenlecleucel, respectivamente) reportados en centros ingleses³⁰.

En la descripción de dificultades y retos que supone la evaluación de este tipo de medicamentos Jönsson *et al.* proponen la valoración de opciones de financiación diferentes a las habituales y plantean medidas como la obtención de resultados a largo plazo³¹.

Esquemas de pago por resultados

En la actualidad, en la mayoría de los países occidentales se llevan a cabo modelos flexibles de acceso, en donde los beneficios y los riesgos se distribuyen entre proveedor y sistema sanitario. Son los acuerdos de riesgo compartido, y entre ellos, son los esquemas de pago por resultados los que darían mayor respuesta ante la incertidumbre en efectividad y en coste-efectividad³².

La experiencia de estos nuevos modelos queda reflejada en el estudio realizado por Jørgensen *et al.*, que revisa los modelos de pago aplicados a medicamentos CART, en el último trimestre de 2019, en los cinco países con mayor mercado dentro de la Unión Europea: Alemania, Francia, Italia, Reino Unido (Inglaterra y Escocia) y España³³, frente a modelos tradicionales de pago con precios fijos. Esta investigación muestra cómo tisagenlecleucel (Kymriah®) y axicabtagen ciloleucel (Yescarta®) presentan un precio de registro bastante uniforme en los cinco países evaluados, aunque con ciertas diferencias relacionadas con los esquemas de reembolso y financiación negociados en sus autorizaciones dependiendo del país.

Experiencia en el registro de resultados

Existen distintas iniciativas nacionales de registro de datos en la práctica clínica con MTA con el objetivo de desarrollar estrategias de información de datos, identificar enfoques alternativos para compartir datos anonimizados y optimizar la investigación observacional en base a datos de seguridad y eficacia a largo plazo de las terapias celulares. En la tabla 4 se muestran los registros de datos en la práctica clínica con MTA:

- Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR): impulsado en el año 2016 por el Center for International Blood and Marrow Transplant Research. Registro americano de datos de tratamientos con inmunoterapia celular (también incluye datos de terapias no comercializadas). Se han reportado en el período 2016-2021 unas 4.308 infusiones en 4.094 pacientes (algunos pacientes han recibido más de un CART), el 80% con terapias comercializadas y el 20% no comercializadas, de un total de 159 centros³⁴.

Tabla 4. Registros de datos y origen en la práctica clínica con medicamentos de terapia avanzada

| Registro | Origen | Tipo de datos |
|---|---------------|-----------------------|
| Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) | América | Inmunoterapia celular |
| Registro Europeo de Terapias Celulares de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) | Unión Europea | TPH |
| Dispositif d'Evaluation et de Suivi des CART (DESCAR-T) | Francia | CART |
| Registro Nacional de Valtermed | España | MAISE |
| Registre de Patients en Tractament (RPT) | Cataluña | CART, Darvadstrocel |

TPH: Trasplante de células hematopoyéticas; MAISE: Medicamentos de alto impacto sanitario o económico.

- Registro Europeo de Terapias Celulares de EBMT (European Society for Blood and Marrow Transplantation): permite recoger datos sobre el uso de células hematopoyéticas, progenitoras o diferenciadas (como los linfocitos T), no manipuladas (como la infusión de linfocitos de donante), seleccionadas y/o expandidas *in vitro* y/o manipuladas genéticamente (como las células CAR-T), utilizadas como tratamientos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Esta herramienta ha obtenido la valoración positiva de la EMA como plataforma para la recogida de datos de seguridad postautorización de CAR-T. Los datos de seguimiento se registran en el día 0 y hasta el día 100, 6 meses, 1 año y posteriormente de forma anual. La actividad de este registro ha ido creciendo, con más de 2.000 pacientes registrados hasta junio de 2021³⁵, y el aumento de actividad permitirá contribuir a mejorar la infraestructura de las unidades de terapia CAR-T³⁶.
- Registro nacional francés DESCART (Dispositif d'Evaluation et de Suivi des CART) : los datos hasta el 12 de abril de 2021 son de 647 pacientes registrados, 550 tratados (200 con tisagenlecleucel y 350 con axicabagen cileleucel) para LBDCG (Linfoma B Difuso de Célula Grande), procedentes de 19 centros. Se está trabajando para interconectarse con el registro de la EBMT³⁷.
- Registro Nacional de Valtermed: Sistema de Información para determinar el Valor Terapéutico en la Práctica Clínica Real de los Medicamentos de Alto Impacto sanitario y Económico en el SNS. Se inició en 2019 como iniciativa del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social a través de la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia (DGCYF) para disminuir la incertidumbre asociada a la utilización de este tipo de terapias en la vida real, en términos de efectividad y seguridad. Tras 24 meses desde la aprobación del Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS se han registrado los datos reportados de 182 administraciones de CAR-T (de 386 solicitudes de tratamiento), con resultados de efectividad en 96 pacientes y de seguridad en 84 pacientes³⁸.
- Registre de Pacients en Tractament (RPT) en Cataluña: el RPT dispone de más de 10 años de recogida de datos para retroalimentar los sistemas de información y mejorar los estándares de calidad y eficiencia de las prestaciones farmacéuticas, así como para establecer objetivos de resultados en salud para los centros y en base a la consecución de éstos fijar condiciones de reembolso³⁹ y realizar informes de evaluación de resultados⁴⁰. Este programa también registra los datos clínicos de pacientes en tratamiento con CAR-T y con darvadstrocel e integra los mismos en Valtermed.

Elaboración y futuro en la farmacia hospitalaria

La fabricación de MTA supone una nueva adaptación de los SFH que necesitan disponer de una infraestructura necesaria para atender a la demanda. Al igual que cualquier medicamento, se tienen que cumplir las Normas de Correcta Fabricación (NCF o sus siglas en inglés GMP). La Comisión Europea adoptó en noviembre de 2017 las directrices sobre NCF específicas para MTA⁴¹, que afectaban tanto a los preparados industriales como a los elaborados de manera individual en hospitales.

Los MTA son productos complejos y los riesgos difieren mucho en función del tipo de medicamento, las características de los materiales de partida y el proceso de fabricación utilizado. Es por ello que las NCF para MTA presentan un enfoque basado en el riesgo, siendo el fabricante el responsable de establecer las medidas organizativas, técnicas y estructurales necesarias para asegurar la calidad del producto final. Además, el manejo de fármacos de terapia génica con vectores virales debe realizarse en campanas de flujo laminar vertical, como los citotóxicos. Pero los productos de limpieza no son los mismos: han de ser viricidas capaces de eliminar los vectores utilizados y debe respetarse un tiempo antes y después de la preparación. Es imprescindible evitar contaminaciones cruzadas⁴².

Las NCF para MTA establecen un sistema de gestión de riesgos que debe garantizar la calidad del producto. El sistema debe asegurar los siguientes aspectos⁵:

- Alta cualificación del personal y clara delimitación de responsabilidades.
- Instalaciones y equipamiento apropiados para evitar contaminación cruzada, así como un correcto mantenimiento. Estos locales deben estar

cualificados con norma ISO 14644-1 si se trata de una sala blanca, y reevaluarse anualmente. Además, debe establecerse un sistema de limpieza/sanitización para asegurar las actividades encaminadas al control de la contaminación.

- Sistema de documentación exhaustivo, con especificaciones de materiales, productos intermedios, a granel o terminados. Este sistema de documentación debe permitir el control, monitorización y registro de todas las actividades que de manera directa o indirecta puedan afectar a la calidad del MTA.
- Proceso de fabricación adecuado para garantizar una producción consistente, la calidad del producto y el cumplimiento de las especificaciones.
- Sistema de control de calidad operacionalmente independiente de la producción.
- Disposiciones para la evaluación prospectiva de los cambios planificados y su aprobación antes de la implementación.
- Capacidad para identificar los defectos de calidad y las desviaciones del proceso, con sistema para investigar las causas y tomar medidas correctoras o preventivas.
- Trazabilidad total del producto final y de las materias primas iniciales y críticas.
- Es preciso realizar pruebas de simulación del proceso aséptico (*media fill*), con un medio de crecimiento microbiológico estéril y/o un placebo.

La formulación magistral es una actividad que siempre ha estado vinculada a los SFH. El Plan de Abordaje de las Terapias Avanzadas en el Sistema Nacional de Salud: Medicamentos CAR, incluye a los farmacéuticos de hospital como actores del proceso de gestión de los MTA. Además, el Real Decreto 477/2014, que regula la autorización de MTA de fabricación no industrial⁴³, establece la posibilidad de que puedan elaborarse en los hospitales, así como los requisitos de trazabilidad y de farmacovigilancia. Determinados hospitales elaboran MTA de manera ocasional, como es el caso de medicamentos CAR, bajo la responsabilidad profesional exclusiva de un médico colegiado y con el fin de cumplir una prescripción facultativa individual de un producto hecho a medida y destinado a un solo paciente. Estos MTA de fabricación no industrial deben disponer de un procedimiento específico de autorización que se adapta a sus especiales características de producción y aplicación con las garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información.

Existen ejemplos de autorizaciones para fabricación no industrial de MTA concedidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), lo que demuestra la capacidad de respuesta de nuestro SNS. En este marco, existen ejemplos de farmacéuticos de hospital que asumen la responsabilidad técnica para la fabricación de MTA⁴⁴.

Con esta finalidad se creó, tras solicitud y autorización de la AEMPS, la Unidad de Terapias Avanzadas (UTA) del Hospital Politècnic i Universitari La Fe, para el desarrollo de estudios preclínicos y clínicos de programas de Terapias Avanzadas en investigación. Desde el 11 mayo de 2020 el Dr. José Luis Poveda fue nombrado Director Técnico de la UTA, un hito en la implicación de la Farmacia Hospitalaria en los MTA.

Esta unidad está autorizada por la AEMPS para elaborar cuatro tipos de terapias avanzadas para tratamiento de reactivaciones víricas de pacientes oncohematológicos y basadas en linfocitos T alogénicos frente a: citomegalovirus, adenovirus, virus de Epstein-Barr y virus BK.

Existen retos técnicos en la elaboración de MTA no exentos de riesgos, pero los SFH tenemos la experiencia y capacidad necesaria para abordar los con garantías de calidad y seguridad para los pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la revista *Farmacia Hospitalaria* por invitarnos a participar con este trabajo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. Lamas-Díaz M], Hernández-García C. Terapias avanzadas. *Farm Hosp.* 2020; 44(1):1-2. DOI: 10.7399/fh.11373
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada [Internet] [consultado 19/05/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/#preg3
4. Estévez Álamo J, Timón M, González Gómez-Platero C, Doadrio Abad C, Velasco González M, De Mingo Ballesteros MY, et al. Clinical trials of advanced therapy investigational medicinal products in Spain: preparing for the European clinical trials regulation. *Cell & Gene Therapy Insights.* 2019;5(11):1431-49. DOI: 10.18609/cgii.2019.147
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. 2014 [consultado 10/08/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
6. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval for clinical application via hospital exemption. *J Market Access & Health Policy.* 2019;7:1600939. DOI: 10.1080/20016689.2019.1600939
7. European Commission. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2019 [consultado 19/05/2021]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf
8. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, n.º 102 [29 de abril de 1986] [Internet] [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
9. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado n.º 177 (25 de julio de 2015) [consultado 28/07/2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
10. Real Decreto 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado n.º 98 (24 de abril de 2012) [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>
11. Hanna E, Remuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Market Access & Health Policy.* 2016;4:31036. DOI: 10.3402/jmahp.v4.31036
12. Verter F, Silva Couto P, Bersenev A. New trials of cell-based therapy surged in 2020, both because of and despite the pandemic [Internet] [consultado 19/05/2021]. Disponible en: <http://celltrials.org/news/new-trials-cell-based-therapy-surged-2020-both-because-and-despite-pandemic>
13. Alliance for Regenerative Medicine. Growth & Resilience in Regenerative Medicine. Annual Report [Internet]. 2020 [consultado 19/05/2021]. Disponible en: <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>
14. American Society of Gene + Cell Therapy. Clinical Trials Finder [Internet] [consultado 12/05/2020]. Disponible en: <https://asgct.careboxhealth.com/>
15. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ.* 2020;21(3):311-20. DOI: 10.1007/s10198-019-01147-x
16. Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A, Abou-El-Enin M. Mitigating deficiencies in evidence during assessments of advanced therapies: a comparative study with other biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2020;18:269-79. DOI:10.1016/j.omtm.2020.05.035
17. Committee for Advanced Therapies. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov.* 2010;9(3):195-201. DOI: 10.1038/nrd3052
18. Seoane-Vázquez E, Shukla V, Rodríguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2019;11(3):e9992. DOI: 10.15252/emmm.201809992
19. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston K. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Phar.* 2019;25(7):793-9. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18378
20. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87:2428-43. DOI: 10.1111/bcp.14275
21. Moreno Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz Sánchez C, Carreras Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CART. *Farm Hosp.* 2020;44(1):26-31. DOI: 10.7399/fh.11333
22. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de gestión de medicamentos CART [Internet]. 2019 [consultado 28/03/2021]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_T_VF.pdf
23. García Pellicer J, Ruiz Caldes MJ, Poveda Andrés JL. Logistics of the CART medicines in a Hospital Pharmacy Service. *European Journal of Clinical Pharmacy.* 2020;22(1):29-38.
24. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 383: Riesgo en la utilización de gases licuados a baja temperatura [Internet] [consultado 25/03/2021]. Disponible en: https://www.insst.es/documents/94886/326853/ntp_383.pdf/2a608e70-6a49-467d-a4b9-c22bd8a01cc3?version=1.0&t=1614698460597
25. Poveda Andrés JL, Lozano Blázquez A, Ruiz Caldes MJ, García Pellicer J. Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica con Terapias Avanzadas, módulo 4. En: *Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria.* Barcelona: Bayer Hispania; 2020. p. 76-106.
26. Ministerio de Economía y Competitividad. CSIC. Procedimiento de trabajo general para la manipulación de nitrógeno líquido [Internet] [consultado 12/03/2021]. Disponible en: <http://www.icms.usic.es/sites/icms.usic.es/files/Procedimiento%20para%20%20manipulaci%C3%B3n%20de%20nitro%C3%B3geno%20l%C3%ADquido.pdf>
27. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhoms A, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol.* 2020;95:1324-33. DOI: 10.1002/ajh.25951
28. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med.* 2020;68:159-70. DOI: 10.1016/j.retrem.2020.05.005
29. Iacoboni G, Villacampa G, Martínez-Cibrian N, Bailén R, López Corral L, Sánchez JM, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med.* 2021;10:3214-23. DOI: 10.1002/cam4.3881
30. Kuhl A, Roddie C, Martínez-Cibrian N, Menne T, Linton K, Lugthart S, et al. Real-world data of high grade lymphoma patients treated with CD19 CART in England. *Blood.* 2019;134(suppl 1):767-4. DOI: 10.1182/blood-2019-124177
31. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Von der Schulenburg J-MG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ.* 2019;20:427-38. DOI: 10.1007/s10198-018-1007-x
32. Garrison LP, Towse A, Briggs A, De Pourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health.* 2013;16:703-19. DOI: 10.1016/j.jval.2013.04.011
33. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CART cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy.* 2020;8:1715536. DOI: 10.1080/20016689.2020.1715536
34. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Current Uses of CAR T-cell Therapies in the US. Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/CIDR/Pages/default.aspx>
35. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Registration of CART Cellular therapies in EBMT Registry [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>
36. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica.* 2020;105:297-16. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781
37. Le Gouill S, Bachy E, Di Blasi R, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. First results of DLBCL patients treated with CART cells and enrolled in DESCART registry, a French real-life database for CART cells in hematologic malignancies. *EHA 2021.* S216. DOI: 10.1002/hon.84_2879
38. Informe de seguimiento de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS (1 de diciembre de 2020) [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/ca/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm

39. Roig Izquierdo M, Prat Casanovas MA, Gorgas Torner MQ, Pontes García C. Registro de pacientes y tratamientos de medicamentos hospitalarios en Cataluña: 10 años de datos clínicos. *Medicina Clínica*. 2020;154:185-91. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.09.009
40. Servicio Catalán de la Salud. Informes de utilización y de seguimiento de resultados. Programa de armonización farmacoterapéutica [Internet] [consultado 17/07/2021]. Disponible en: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>
41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada [Internet] [consultado 28/05/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>
42. Petrich J, Marchese D, Jenkins C, Storey M, Blind J. Gene Replacement Therapy: A Primer for the Health-system Pharmacist. *J Pharm Pract*. 2020;33(6):846-55. DOI: 10.1177/0897190019854962
43. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. Boletín Oficial del Estado n.º 144 (14 de junio de 2014).
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la AEMPS al amparo del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial [Internet] [consultado 28/05/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-umano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Pharmacotherapeutic management of advanced therapy medicinal products**Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas**

José Luis Poveda-Andrés¹, María José Ruiz-Caldes¹,
María José Carreras-Soler², Ana Clopés-Estela³, Sandra Flores-Moreno⁴,
Javier García-Pellicer¹, Míriam Giráldez-Quiroga⁵, Eduardo López-Briz¹,
Ana Lozano-Blázquez⁶, Juan Eduardo Megías-Vericat¹, María Tordera-Baviera¹,
Silvia Valero-García¹

¹Pharmacy Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitari Vall D'Hebron, Barcelona, Spain. ³Institut Català D'Oncologia, Hospitalet de Llobregat (Barcelona), Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, Spain. ⁵Pharmacy Department, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (Navarra), Spain. ⁶Pharmacy Department, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo (Asturias), Spain.

Author of correspondence

María José Ruiz-Caldes
Av. Fernando Abril Martorell, 106
46026 Valencia, Spain.

Email:
ruiz_marcal@gva.es

Received 15 October 2021;
Accepted 3 November 2021.
Early Access date (01/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13036

How to cite this paper

Poveda-Andrés JL, Ruiz-Caldes MJ, Carreras-Soler MJ, Clopés-Estela A, Flores-Moreno S, García-Pellicer J; et al. Pharmacotherapeutic management of advanced therapy medicinal products. *Farm Hosp.* 2022;46(2):88-95.

Abstract

Advanced therapy medicinal products have emerged in recent years as new pharmacotherapeutic strategies. In this context, hospital pharmacy services have had to adapt to the new challenges posed by the inclusion of advanced therapies in their roster of services against the background of the complex pharmacotherapeutic process patients typically go through.

All the activities carried out in the hospital pharmacy services must abide by the rules established in the Spanish legislation and ensure both the quality of the different drugs they manage and the safety of every single patient.

Advanced therapy medicinal products are associated certain peculiarities, including the need to select and evaluate potential candidates to receive them; recourse to financing mechanisms based on risk sharing; and their extreme fragility, which means that the personnel in charge of handling them must be properly trained to maintain their viability and that special storage conditions, involving temperatures below 180 °C in the case of chimeric antigen receptor T cell therapies, must be maintained.

In addition, use of advanced therapy medicinal products in the clinical setting has made it necessary for scientific societies to produce consensus

Resumen

Los medicamentos de terapia avanzada han emergido en los últimos años como nuevas estrategias farmacoterapéuticas. En este contexto, los servicios de farmacia hospitalaria nos hemos tenido que adaptar al nuevo reto que ha supuesto su inclusión en nuestra cartera de servicios dentro del complejo proceso farmacoterapéutico en el que están inmersos los pacientes.

Todas las actividades que se desarrollan en los servicios de farmacia hospitalaria cumplen con una base legal establecida en nuestra legislación y garantizan la calidad y seguridad tanto de los pacientes atendidos como de todos y cada uno de los medicamentos que se gestionan.

Los medicamentos de terapia avanzada tienen unas características especiales a considerar que van desde las fases iniciales de selección y evaluación de los pacientes candidatos y su modelo de financiación, basado en riesgo compartido, hasta una fragilidad en su manipulación que requiere de una adecuada y adaptada formación del personal implicado en la logística para mantener su viabilidad, al necesitar unas condiciones de conservación, en ocasiones, a temperaturas de menos 180 °C, en el caso de las células T con receptores quiméricos de antígenos.

Además, la utilización clínica de los medicamentos de terapia avanzada ha necesitado de documentos de consenso de las sociedades científicas

KEYWORDS

Adoptive cellular immunotherapy; CART-T cell therapy;
Gene therapy; Cryopreservation; Patient outcomes assessment.

PALABRAS CLAVE

Inmunoterapia celular adoptiva; Terapia CAR-T;
Terapia génica; Criopreservación; Evaluación resultados pacientes.



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.

documents recognizing the pivotal role of hospital pharmacists as indispensable members of the multidisciplinary healthcare team and ensuring the same traceability, conservation, custody and pharmacotherapeutic monitoring standards imposed on other drugs to provide for adequate pharmaceutical care. Scientific societies have also highlighted the importance of intensifying clinical research, an essential requirement for the safe incorporation of new therapeutic targets.

The present document is intended to describe the challenges pharmacists may face when using advanced therapy medicinal products at the different stages or processes in the patient's clinical journey.

Introduction

The recent advent of the new advanced therapy medicinal products (ATMPs) for human use has posed a new challenge for hospital pharmacists, whose expertise in drug safety and quality, and profound understanding of the different stages of the pharmacotherapeutic process (selection, preparation, acquisition, storage, custody, dispensing, clinical follow-up and research), are well known.

ATMPs possess intrinsic characteristics that make them special and different from other chemically structured drugs: they are drugs with a high economic and health impact; they are financed on the basis of a risk sharing model whereby pharmaceutical companies are not paid for medicines if the expected results are not achieved; and they require special storage conditions, ranging from cold storage to storage at extreme temperatures (cryopreservation), which have forced hospital pharmacies to adapt their facilities.

The European Medicines Agency (EMA) has so far approved five ATMPs (excluding vaccines): tisagenlecleucel, axicabtagen ciloleucel, darvadstrocel, voretigen neparvovec and onasemnogen abeparvovec.

The aim of this article is to describe the different aspects to be considered during the pharmacotherapeutic management of ATMPs. The paper is divided into the following sections: definitions and legal framework; research, development and subsequent market introduction; patient selection and therapy evaluation; hospital logistics; health outcomes assessment and performance-based payments; and compounding of ATMPs in the hospital pharmacy as a trend for the future.

Definitions and legal framework

ATMPs are a group of drugs approved for specific therapies: gene therapy (gene-based), somatic cell therapy (cell-based) or tissue engineering (tissue-based)¹.

- Gene therapy products are obtained through a set of manufacturing processes aimed at transferring a gene into human cells, *in vivo* or *ex vivo*, for subsequent expression *in vivo*, and with the use of vectors of viral or non-viral origin.
- Somatic cell therapy involves the use in humans of living autologous, allogeneic, or xenogeneic somatic cells whose biological characteristics have been substantially altered to obtain desired effects. Two kinds of cell therapy can be distinguished:
 - Mesenchymal cell-based therapies employ multipotent stem cells which, after being expanded, develop a series of regenerative characteristics that are therapeutically important for the manufacture and repair of damaged tissues.
 - CART cell-based therapies use patients' own lymphocytes which, by means of viral vectors, incorporate specific chimeric receptors that identify, attack and destroy malignant tumor cells.
- Tissue engineered therapy involves the use of products containing or consisting of engineered cells or tissues. They may also contain other substances, such as cellular products, biomolecules, biomaterials, chemicals, scaffolds or matrices.

In the European Union, use of ATMPs is governed by Regulation (EC) 1394/2007¹ of the European Parliament and of the Council, which introduced additional provisions to those established in Directive 2001/83/EC. The Regulation establishes that ATMPs must follow the same principles as other

que pongan en valor el posicionamiento del farmacéutico hospitalario, como miembro indispensable dentro del equipo multidisciplinar asistencial, y que garanticen, como en cualquier otro medicamento, la trazabilidad, la correcta conservación y custodia y el seguimiento farmacoterapéutico asociado a una adecuada atención farmacéutica de nuestros pacientes, sin olvidar la importancia de la creciente investigación clínica, necesaria e imprescindible para una incorporación segura de nuevas dianas terapéuticas.

Por todo ello, consideramos necesario el presente documento, en donde se ponen de manifiesto los retos o necesidades, desde el punto de vista farmacéutico, en cada una de las etapas o procesos a considerar en la utilización de los medicamentos de terapia avanzada dentro de nuestro amplio arsenal terapéutico.

medicinal products, i.e., pre-marketing authorization, demonstration of quality, safety and efficacy with a positive risk-benefit ratio; and post-authorization pharmacovigilance². They must also comply with the regulations on genetically modified pharmaceutical products^{3,4}.

As with any other medication, Good Clinical Practices (GCP) must be observed. This is stated in the *Guide to Good Practices for the Preparation of Medications in Hospital Pharmacy Services*⁵, which emphasizes that the fragility of these medications makes them different from traditional pharmacological and biotechnological products^{6,7}.

The current legislation governing the work of HPDs together with the laws regulating the management of pharmaceutical products in the different autonomous regions constitute a cornerstone for the rational use of medicines, guaranteeing and assuming technical responsibility and establishing an efficient and safe distribution system that ensures correct administration, follow-up and monitoring of the efficacy and safety of the medicines administered^{8,9}.

The functions of HPDs include the handling and adaptation of formulations, as stated in Article 7 of Royal Decree 16/2012, of 20th April on urgent measures to guarantee the sustainability of the National Health System and improve the quality safety of its services¹⁰. HPDs, under the supervision of the Directorate-General for the Common Portfolio of Services of the National Health and Pharmacy System, are involved in the handling, fractioning, dosing and transformation of medicines.

These handling functions are also contemplated in Article 47.3 of Royal Legislative Decree 1/2015, which contains general criteria and requirements, and in several European regulations regarding authorization, which are applicable to industrially manufactured advanced therapy medicinal products.

Important aspects of traceability must be considered within the pharmacotherapeutic process involving ATMPs, including: acquisition, storage, dispensing of the drugs in the HPDs themselves, patient follow-up and pharmacovigilance.

Finally, in the case of CART drugs, the National Health System's Plan for Approaching Advanced Therapies, centered specifically on CART drugs⁵, establishes the need for HPDs to participate in the care process. It states that hospital pharmacists must be members of the expert groups in charge of selecting the hospitals where the treatments will be provided HPDs and in those responsible for regulating the use of CAR drugs at health system level.

HPDs have therefore been provided with adequate regulation in the field of ATMPs, which are just one more drug in the broad therapeutic arsenal pharmacists can avail themselves of to discharge their functions.

Research, development and subsequent market introduction

A systematic review conducted by Hanna E *et al.* in 2016, identified 939 clinical trials (CTs) on ATMPs¹¹. Since then, a significant growth has taken place in the number of studies on ATMPs, especially in the fields of hemato-oncology and CART therapies. It should be noted that 2020 was a boom year in mesenchymal cell research, with 300 CTs published that year as compared with 156 in 2019. Studies typically looked into the treatment of non-oncological conditions such as post-covid fibrosis, trauma, wounds and cardiovascular and neurological diseases, among others¹².

Table 1. Clinical trials on mesenchymal cells conducted in 2020, per condition

| Mesenchymal cell-based clinical trials registered worldwide in 2020 | | |
|---|------------|----------------|
| Condition | Number | Percentage (%) |
| Pulmonary (COVID) | 120 | 40 |
| Orthopedic | 39 | 13 |
| Neurologic | 36 | 12 |
| Wounds | 27 | 9 |
| Immunologic | 15 | 5 |
| Cardiac | 15 | 5 |
| Other (< 5%) | 48 | 16 |
| Total | 300 | 100 |

Table 1 shows the CTs performed with mesenchymal cells and their associated pathologies during 2020.

Following publication of the 2019 consensus report of the Alliance for Regenerative Medicine (<https://alliancerm.org>) 1,220 CTs on ATMPs were carried out in 2020, including various phases of research and different kinds of advanced therapies¹³. Of these, 549 studied drugs for hemato-oncological applications (45% of total). A total of 787 of the 1,220 CTs were on cell therapy, 423 on gene therapy and 10 on tissue engineering.

On the other hand, according to the website of the American Society of Gene & Cell therapy, there are currently 3,080 trials underway with ATMPs, more than half of them at phases I or III⁴. Table 2 shows a breakdown of the ATD RCTs performed in 2020 by stage of development.

Clinical research into drugs is typically carried out by means of robust randomized, controlled and blinded studies. However, studies often present with methodological flaws, including the following:

- Follow-up periods tend to be too short to capture long-term efficacy. This means that, for some ATMPs, indirect comparisons and extrapolations may be particularly relevant, particularly when the comparator does not represent the standard of care or when ethical considerations call for a single arm CT¹⁵. In addition, two ATMPs (tisagenlecleucel and axicabtagen ciloleucel) have been approved and marketed on the basis of a single-arm CT and historical data, which has made it necessary to plan and initiate controlled trials in the post-approval phase¹⁶.
- The dose ranges studied are often difficult to identify as classical dose-finding pharmacokinetic analysis is problematic or even impossible in this type of patient given their severity of their condition and their comorbidities.
- Determination of efficacy, particularly in gene therapy studies, depends on three important aspects: the efficiency of gene transfer, the capacity of the vector to reach the target cells and the level of expression of the gene of interest, not to mention the existence of inactive particles that may impact the efficiency of transduction and its potency, and the mutagenesis that is likely to occur by insertion or inadvertent alteration of gene expression. This has been shown to constitute a serious problem by previous gene therapy or cell therapy studies¹⁷.
- Cohort study populations are typically small due to low disease prevalence or low manufacturing capacity, comparators unsuited to randomization, impossibility of blinding or the presence of ethically unjustifiable placebos.

In short, there are a series of methodological aspects such as the patient's situation and the efficiency of the graft or the transduction process which, although justified in the trial protocol and amply supported by the existing data in the investigator's manual,⁷ provide a new methodological

Table 2. Clinical trial son advanced therapy drugs (ATD) conducted in 2020, per development phase

| ATD clinical trials in 2020 | |
|-----------------------------|-------------------|
| Phase | Number of studies |
| I | 1,136 |
| II | 721 |
| III | 168 |
| IV | 15 |
| I/II | 793 |
| II/III | 46 |
| Unspecified | 201 |
| Total | 3,080 |

framework that implies new research challenges that are inexcusably linked to the products' subsequent market introduction.

Patient selection and therapy evaluation

The emergence of advanced therapies has posed a major challenge for regulatory agencies and drug evaluators. Against this background, in 2009 the EMA established the Committee for Advanced Therapies (CAT) for the initial evaluation of ATMPs. This committee brings together experts in gene therapy, cell therapy, tissue therapy, biotechnology, ethics, pharmacovigilance, risk management, medical devices or surgery¹⁷. Surprisingly, however, no expert in drug evaluation sits on this committee.

The key issues for HPDs include the following:

Evidence

According to the data available, 11 ATMPs were submitted for approval to the EMA out of which 4 were rejected¹⁶. Table 3 shows the drugs with their trade name, therapeutic area, active ingredient and authorization status.

Elsallab *et al.* evaluated the evidence submitted to the EMA in ATMP approval applications and observed that non-randomized, unblinded trials with small patient cohorts were in the majority. In addition, as effect sizes are generally small for primary outcomes, secondary, surrogate or subgroup analyses are often used to demonstrate efficacy¹⁶. As a result, some regulatory agencies have urged ATMP manufacturers to generate additional post-approval evidence for urgent and unmet patient needs.

Economic evaluation

The cost of using ATMPs is considered to be high taking into consideration the low number of potential patients benefiting from the treatment, with limitations in the realms of intellectual property, competition and reimbursement¹⁸.

In order to carry out the economic evaluation of ATMPs, it is necessary to consider other aspects that clearly differentiate them from other drugs.

- Single dosing, with potential lifetime benefits, creates a challenge for payers to sufficiently reward drug manufacturers. Clearly, such lifetime benefits cannot be measured in short-term trials¹⁹. This lack of economic data is compensated for by the presumed high efficacy of ATMPs. However, there being no scientific evidence to prove this assumption, estimates of the cost-effectiveness of these therapies are inherently biased²⁰.
- There is general agreement that the value of a commodity is determined by the consumers' willingness to pay for it (demand perspective) or by

Table 3. Advanced therapy drugs submitted for approval to the European Medicines Agency up to June 2021, specifying trade name, therapeutic area, active ingredient and approval status

| Trade name | Therapeutic area | Active ingredient | EMA approval |
|----------------|---|--|--------------|
| Zalmoxis® | Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). GvHD | Genetically modified allogeneic T cells | No |
| Strimvelis® | Severe combined immunodeficiency | Enriched CD34+ cells | Yes |
| Tecartus® | Mantle cell lymphoma | CD4 & CD8 T cells with anti-CD19 chimeric expression | Yes |
| Provenge® | Prostatic neoplasms | Spulecel-T | No |
| Yescarta® | Follicular lymphoma Diffuse large B cell lymphoma | Axicabtagene ciloleucel | Yes |
| ChondroCelect® | Cartilage disease | Expanded cartilage cells expressing marker proteins | No |
| Abecma® | Multiple myeloma | Idecabtagene vicleucel | Yes |
| Maci® | Cartilage, fractures | Autologous chondrocytes | No |
| Zolgensma® | Spinal cord atrophy | Onasemnogene abeparvovec | Yes |
| Kymriah® | Large cell lymphoma | Tisagenlecleucel | Yes |
| Luxturna® | Leber congenital amaurosis; Pigmentary retinal dystrophy | Voretigene neparvovec | Yes |

GvHD: Graft versus host disease.

what they would be willing to give up to acquire it (supply perspective or opportunity cost). In practice, there are tacit or explicit thresholds to help define value, which vary from one organization to another. It has been proposed that this threshold should be calculated on the basis of gross domestic product *per capita* (2-3 times)².

Ethics

The evaluation of ATMPs is generally carried out in a context of uncertainty (scarce or low-quality evidence, lack of understanding of long-term effects, potentially serious adverse effects whose incidence is often unknown). This makes it necessary to consider both the beneficence (maximization of benefits) and non-maleficence (minimization of risks) of the interventions from a "principled" ethical point of view. Particularly, ATMPs benefiting from hospital exemption, whose approval may be requested by merely submitting a dossier with the trials supporting their therapeutic indication² and which are not subject to any evaluations, place both patients and clinicians in a difficult situation.

On the other hand, the principle of justice, which is the second of the *prima facie* ethical principles, requires treating all people equally and must be observed not only by protecting the right of the most disadvantaged or vulnerable (for example, patients suffering from rare diseases) to receive the best treatment, but also by ensuring equity in the allocation of economic resources among the population as a whole.

These principles, which can often conflict with each other, must be taken into account not so much by the evaluators, whose role is to present, assess and summarize the existing evidence, but also by the final (political) decision-makers.

Hospital logistics

Hospital pharmacists have technical responsibility for the acquisition, storage and dispensing of drugs: This responsibility is implicit in the logistics of ATMPs as is the need to ensure the quality and viability of treatments, maintain the traceability of the pharmacotherapeutic process and monitor its efficacy²¹.

In this regard, at the logistic level, HPDs use safe and efficient distribution systems to ensure correct administration of the drugs, as well as active pharmacovigilance systems to manage potential adverse events. Such systems are integrated with other hospital applications and management platforms equipped with consumption allocation capabilities and

interoperable with manufacturers' interfaces. All these aspects add value to the pharmacists' function as integrated members multidisciplinary healthcare teams.

Given that the intrinsic characteristics of ATMPs depend on their therapeutic function and the need to previously manipulate the cells by modifying and expanding them, specific storage conditions are typically required, which place multiple demands on hospital logistics, ranging from refrigerated conditions (2-8 °C) in the case of mesenchymal cells, to ultra-refrigeration (-80 °C) for gene therapy, and even cryopreservation (-180 °C) for CART therapies.

These special conservation needs, which are indicative of the fragility of ATMPs, must be met to ensure the viability of the drugs. In addition, ATMPs are characterized by short shelf lives (48-72 h for mesenchymal cells and 6-9 months for CART therapies), a far cry from the 5 years established for drugs with chemical structures.

Another important consideration is the fact that ATMPs are manufactured to address a patient's specific clinical requirement at a given time. These situations are often critical, which means that pharma companies must be able to obtain useful products subjected to adequate quality controls even though, on many occasions, the biological material they are based on is not in optimal condition.

ATMPs must go through a series of manufacturing phases, each with its specific time frame, before the drugs can be released to the facility from which they can subsequently be distributed. This means that a certain waiting time must be allowed from the manufacturing request to the drugs' arrival at the HPD, which ranges from 15-20 days for mesenchymal cell-based drugs (which do not usually use the patient's own biological material) to 30 or more days for CART products (which are based on the patient's own lymphocytes). Furthermore, the time elapsing from the arrival of the drug at the HPD to its transfer to the relevant ward and its subsequent administration to the patient can range from 24 hours for mesenchymal cells to 7 days for CART drugs, due to the required re-administration lymphodepletion process.

For all the reasons above, it is vital to involve HPDs in the hospital logistics processes, and train them accordingly, to ensure the viability of the ATMPs from receipt to administration. As already mentioned, ATMPs are produced specifically for individual (critically ill) patients by means of a demanding manufacturing process. The role played by HPDs in managing ATMPs entails a logistic challenge for hospital pharmacists, especially regarding

cryopreservation of CART drugs, as stated in the CART drug management procedure, developed by SEFH²².

The need for cryopreservation of CART drugs, together with the strict hospital accreditation criteria imposed by manufacturing laboratories, have resulted in the need to create a new structure within the advanced therapies unit of HPDs consisting of a cryopreservation room where CART drugs can be properly handled from a logistic standpoint. Moreover, specific therapies have been developed to support patients in the post-administration phase²³.

The cryopreservation room must be duly appointed and signposted and kept separate from the other HPD facilities. It must comprise differentiated work areas for the handling of CART drugs (reception, therapy transfer and quarantine) and comply with the technical space and safety requirements for handling drugs that must be cryopreserved²⁴. Meeting such requirements is vital to correctly perform the functions of reception, conservation, custody and dispensing of the drugs, and to activate any contingency plans that may potentially become necessary.

From the infrastructure point of view, HPD premises must possess all the necessary equipment and consumables to ensure correct preservation of CART medicines in liquid nitrogen in gas state²⁵, ensuring at all times that all protection and safety measures regarding the use of personal protective equipment (PPE) are followed and that all relevant regulations are met²⁶.

In summary, the advent of new therapies such as ATMPs makes it necessary for HPDs to make an efficient contribution to hospital logistics. In addition, in the specific case of CART drugs, specific training in the cryopreservation of drugs in liquid nitrogen in gas state at temperatures of minus 180 °C is necessary with the ultimate goal of involving hospital pharmacists, as the professionals responsible for those drugs, in the broad pharmacotherapeutic process of ATMPs.

Evaluation of health outcomes and performance-based payments

Because of their high health and economic impact on health systems, ATMPs are giving rise to the development of new financing and accessibility models based on health outcomes.

The main motivations for this orientation toward health outcomes include a drive for more informed and transparent decision making and higher quality healthcare as well as the need to respond to research challenges and to boost sustainability.

New models for a better access to therapeutics

The EMA Committee for Advanced Therapies has noted that the main uncertainties around the efficacy of ATMPs are primarily related to the lack of evidence of their real-life and long-term effectiveness, not to mention that administration in clinical practice conditions may differ from administration in the context of a clinical trial.

Studies on the use of CART therapies outside the clinical trial setting have shown that such treatments can have similar safety and efficacy profiles to those shown by pivotal clinical trials^{27,29}. However, in some cases results have been disparate. For example, an English study found overall response and complete response rates of 37% and 21% respectively for axicabtagene ciloleucel and 29% and 17% for tisagenlecleucel³⁰. In a description of the difficulties and challenges involved in the evaluation of these

drugs, Jönsson *et al.* suggest considering financing options different from the usual ones and emphasize the need to obtain long-term results³¹.

Pay-for-performance schemes

Currently, in most Western countries, flexible access models are being implemented, where benefits and risks are distributed between providers and the healthcare system. Risk-sharing agreements (RSAs) and, among them, payment for performance schemes are the ones likely to provide the best response to the uncertainties around efficacy and cost-effectiveness³².

The experience with these new models is reflected in a study by Jørgensen J, *et al.*, which reviews the payment models applied to CART drugs in the last quarter of 2019 in the five largest markets in the European Union: Germany, France, Italy, United Kingdom (England and Scotland) and Spain³³ as compared with traditional fixed-price payment models. This research shows that tisagenlecleucel (Kymriah®) and axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) present with a fairly uniform registration price in the five countries evaluated, albeit with certain differences related to the reimbursement and financing schemes negotiated prior to the drugs' approval in the different countries.

Experience in recording results

Several initiatives have been undertaken to register data on the implementation of ATMPs in clinical practice with the aim of developing data reporting strategies, identifying alternative approaches to share anonymized data, and optimizing observational research based on long-term safety and efficacy data on cell therapies. Table 4 provides an overview of the registries of the use of ATMPs in clinical practice.

- Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR), powered in 2016 by the US' Center for International Blood and Marrow Transplant Research. The register contains data from 159 hospitals, including 4,308 infusions in 4,094 patients (some of them receiving more than one CART therapy, of which 80% were marketed therapies and 20% non-marketed therapies). The data was collected between 2016 and 2021³⁴.
- European Cellular Therapy Registry of the EBMT, which allows the collection of data on hematopoietic, progenitor or differentiated cells (such as T lymphocytes); non-engineered cell-based treatments (such as donor lymphocyte infusion); in vitro selected and/or expanded and/or genetically engineered cells (such as CART cells); and hematopoietic progenitor cell transplantation. This tool has been valued positively by EMA as a platform for the collection of post-authorization CART safety data. Follow-up data are recorded at day 0 and at 100 days, 6 months and 1 year, and annually thereafter. The activity of this registry has been growing, with more than 2,000 patients registered by June 2021³⁵. This increased activity will contribute to improving the infrastructure of CART therapy units³⁶.
- The French national registry DESCART (Dispositif d' Evaluation et de Suivi des CART) includes data up to 12 April 2021 on 647 registered patients from 19 hospitals, 550 of whom were treated (200 with tisagenlecleucel and 350 with axicabtagene ciloleucel) for diffuse large B-cell lymphoma. Work is underway to connect this registry with the EBMT registry³⁷.

Table 4. Advanced therapy drugs data registries, including their provenance and the type of data collected

| Registry | Provenance | Data type |
|--|----------------|---------------------------|
| Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) | United States | Cell-based immune therapy |
| European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) | European Union | HSCT |
| Dispositif d'Evaluation et de Suivi des CART (DESCART) | France | CART |
| Valtermed | Spain | MHHEI |
| Registre de Patients en Tractament (RPT) | Catalonia | CART, Darvadstrocel |

HSCT: Hematopoietic stem cell transplantation; MHHEI: Medicines with high health and economic impact.

- National Valtermed Registry, an information system intended to determine the therapeutic value of medicines with high health and economic impact on real clinical practice. It was launched in 2019 as an initiative of the Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare through the Directorate-General for the Common Portfolio of Services of the National Health and Pharmacy System aimed at reducing uncertainties associated with the use of this type of therapies in real life in terms of effectiveness and safety. Twenty-four months after the approval of the Spanish NHS' Advanced Therapies Approach Plan, data were reported on 182 CAR-T administrations (out of 386 treatment requests), with effectiveness outcomes for 96 patients and safety outcomes for 84 patients³⁸.
- Registre de Pacients en Tractament (RPT), which has for more than 10 years been collecting data from Catalan hospitals. The data is fed into different information systems with a view to improving the quality and efficiency standards of pharmaceutical services, setting health outcome objectives that hospitals can aim for, establishing reimbursement conditions³⁹, and preparing outcome evaluation reports⁴⁰. This program also records clinical data from patients on CAR-T drugs and darvadstrocel and integrates them into Valtermed.

Compounding of advanced therapy drugs in the hospital pharmacy: A trend for the future

Producing ATMPs involves adapting HPDs to endow them with the infrastructure required to meet increasingly complex demands. As with any medicine, good manufacturing practice (GMPs or GMPs) standards have to be met. In November 2017, the European Commission adopted specific GMP guidelines for ATMPs affecting both industrial and galenic preparations⁴¹.

ATMPs are complex products whose risks differ greatly depending on the type of drug, the characteristics of the starting materials and the manufacturing process used. This is why GMPs for ATMPs are founded on a risk-based approach, with the manufacturer being responsible for establishing the necessary organizational, technical and structural measures to ensure the quality of the final product. In addition, the viral vectors used in the development of gene therapy drugs must be manipulated in vertical laminar flow hoods following the same procedures as for cytotoxics. The cleaning products, however, are not the same as in the case of ATMPs virucides must be used that are capable of eliminating the vectors used and a certain period time must be allowed before and after the preparation process. Cross-contamination must be avoided at all costs⁴².

GMPs for ATMPs require the introduction of a risk management protocol to ensure that the product's quality. The system must ensure the following aspects⁵:

- Highly qualified personnel and clear delimitation of responsibilities.
- Appropriate facilities and equipment to avoid cross-contamination, as well as proper maintenance. Clean rooms should conform to ISO 14644-1 and be re-evaluated annually. In addition, a cleaning/sanitization system should be in place for contamination control purposes.
- An exhaustive documentation system, with specifications of materials, intermediate, bulk or finished products. This documentation system should allow control, monitoring and recording of all activities that could directly or indirectly affect the quality of ATMPs.
- An adequate manufacturing process to ensure consistent production, quality control and compliance with specifications.

Bibliography

1. Reglamento (CE) n.º 1394/2007 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de noviembre de 2007, sobre medicamentos de terapia avanzada y por el que se modifican la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) n.º 726/2004. Diario Oficial de la Unión Europea, L 324 (10 de diciembre de 2007).
2. Lamas-Díaz MJ, Hernández-García C. Terapias avanzadas. *Farm Hosp.* 2020; 44(1):1-2. DOI: 10.7399/fh.11373

- The quality control system should be operationally independent of production.
- Provisions should be in place for prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation.
- Ability to identify quality defects and process deviations; a system must be in place to investigate causes and take corrective or preventive action.
- Full traceability of the final product and of the initial and critical raw materials.
- Simulation tests of the aseptic process (media fill) must be carried out with a sterile microbiological growth medium and/or a placebo.

Extemporaneous formulations have always been linked to the HPD. The Spanish NHS' Advanced Therapies Approach Plan for CAR-T drugs considers hospital pharmacists to be key actors in the management of ATMPs. In addition, Royal Decree 477/2014, which regulates the authorization of non-industrially manufactured ATMPs (hospital exemption)⁴³, establishes the possibility that these drugs may be compounded in hospitals and lays down traceability and pharmacovigilance requirements to that effect. Certain hospitals prepare ATMPs such as CAR-T drugs, on an occasional basis under the sole responsibility of a registered physician and for the purpose of filling an individual prescription for a product intended specifically for a particular patient. These non-industrially compounded ATMPs are subject to a specific authorization procedure adapted to their special compounding and application characteristics, which ensures that all quality, safety, efficacy, identification and information requirements are met.

There are examples of non-industrial ATMPs being granted approval by the Spanish Medicines and Health Products Agency (AEMPS), which demonstrates the responsiveness of the Spanish National Health System. Within this framework, there are examples of hospital pharmacists who have assumed technical responsibility for the compounding of ATMPs⁴⁴.

The Advanced Therapies Unit (ATU) of the Hospital Politècnic i Universitari La Fe was created with this purpose in mind following an application to the AEMPS. The idea was to conduct pre-clinical and clinical studies and research programs on advanced therapies. On 11 May 2020, Dr. José Luis Poveda was appointed Technical Director of the ATU, which marked a milestone in the involvement of hospital pharmacists in the development of ATMPs.

This unit was authorized by AEMPS to develop four types of advanced therapies for the treatment of viral reactivations in hemato-oncological patients based on allogeneic T lymphocytes against: cytomegalovirus, adenovirus, the Epstein-Barr virus and the BK virus.

Although the development of ATMPs is associated with technical challenges that are not without risk, HPDs have the experience and capacity to address them ensuring treatment quality and patient safety.

Funding

No funding.

Acknowledgements

The authors would like to thank *Farmacia Hospitalaria* for inviting them to submit the present manuscript.

Conflict of interest

No conflict of interests.

3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Preguntas y respuestas sobre regulación de medicamentos de terapia avanzada [Internet] [accessed 05/19/2021]. Available at: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/terapias-avanzadas/preg-resp_ta/#preg3
4. Estévez Álamo J, Timón M, González Gómez-Platero C, Doadrio Abad C, Velasco González M, De Mingo Ballesteros MY, et al. Clinical trials of advanced the-

- rapy investigational medicinal products in Spain: preparing for the European clinical trials regulation. *Cell & Gene Therapy Insights*. 2019;5(11):1431-49. DOI: 10.18609/cgti.2019.147
5. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Internet]. 2014 [accessed 08/10/2021]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
 6. Eder C, Wild C. Technology forecast: advanced therapies in late clinical research, EMA approval for clinical application via hospital exemption. *J Market Access & Health Policy*. 2019;7:1600939. DOI: 10.1080/20016689.2019.1600939
 7. European Commission. Guidelines on Good Clinical Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products [Internet]. 2019 [accessed 05/19/2021]. Available at: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/files/eudralex/vol-10/atmp_guidelines_en.pdf
 8. Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad. Boletín Oficial del Estado, n.º 102 [29 de abril de 1986] [Internet] [accessed 08/12/2021]. Available at: <http://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-1986-10499>
 9. Real Decreto 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Boletín Oficial del Estado n.º 177 [25 de julio de 2015] [accessed 07/28/2021]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2015-8343>
 10. Real Decreto 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Oficial del Estado n.º 98 [24 de abril de 2012] [accessed 08/12/2021]. Available at: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-5403>
 11. Hanna E, Remuzat C, Auquier P, Toumi M. Advanced therapy medicinal products: current and future perspectives. *J Market Access & Health Policy*. 2016;4:31036. DOI: 10.3402/jmahp.v4.31036
 12. Verter F, Silva Couto P, Bersenev A. New trials of cell-based therapy surged in 2020, both because of and despite the pandemic [Internet] [accessed 05/19/2021]. Available at: <http://celltrials.org/news/new-trials-cell-based-therapy-surged-2020-both-because-and-despite-pandemic>
 13. Alliance for Regenerative Medicine. Growth & Resilience in Regenerative Medicine. Annual Report [Internet]. 2020 [accessed 05/19/2021]. Available at: <https://alliancerm.org/sector-report/2020-annual-report/>
 14. American Society of Gene + Cell Therapy. Clinical Trials Finder [Internet] [accessed 05/12/2020]. Available at: <https://asgct.careboxhealth.com/>
 15. Gonçalves E. Advanced therapy medicinal products: value judgement and ethical evaluation in health technology assessment. *Eur J Health Econ*. 2020;21(3):311-20. DOI: 10.1007/s10198-019-01147-x
 16. Elsallab M, Bravery CA, Kurtz A, Abou-El-Enein M. Mitigating deficiencies in evidence during assessments of advanced therapies: a comparative study with other biologicals. *Mol Ther Methods Clin Dev*. 2020;18:269-79. DOI:10.1016/j.mtm.2020.05.035
 17. Committee for Advanced Therapies. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(3):195-201. DOI: 10.1038/nrd3052
 18. Seoane-Vázquez E, Shukla V, Rodríguez-Monguio R. Innovation and competition in advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med*. 2019;11(3):e9992. DOI: 10.15252/emmm.201809992
 19. Garrison LP, Jackson T, Paul D, Kenston K. Value-based pricing for emerging gene therapies: the economic case for a higher cost-effectiveness threshold. *J Manag Care Spec Phar*. 2019;25(7):793-9. DOI: 10.18553/jmcp.2019.18378
 20. Lloyd-Williams H, Hughes DA. A systematic review of economic evaluations of advanced therapy medicinal products. *Br J Clin Pharmacol*. 2021;87:2428-43. DOI: 10.1111/bcp.14275
 21. Moreno Martínez ME, Vinent-Genestar J, Muñoz Sánchez C, Carreras Soler MJ. Funciones y responsabilidades del farmacéutico de hospital con los medicamentos CART. *Farm Hosp*. 2020;44(1):26-31. DOI: 10.7399/fh.11333
 22. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Procedimiento de gestión de medicamentos CART [Internet]. 2019 [accessed 03/28/2021]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Car_T/dossier_CAR_TV.pdf
 23. García Pellicer J, Ruiz Caldes MJ, Poveda Andrés JL. Logistics of the CART medicines in a Hospital Pharmacy Service. *European Journal of Clinical Pharmacy*. 2020;22(1):29-38.
 24. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. NTP 383: Riesgo en la utilización de gases licuados a baja temperatura [Internet] [accessed 03/25/2021]. Available at: https://www.insst.es/documentos/94886/326853/ntp_383.pdf/2a608e70-6a49-467d-a4b9-c22bd8a01cc3?version=1.0&t=1614698460597
 25. Poveda Andrés JL, Lozano Blázquez A, Ruiz Caldes MJ, García Pellicer J. Farmacia Hospitalaria y Atención Farmacéutica con Terapias Avanzadas, módulo 4. En: *Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria*. Barcelona: Bayer Hispania; 2020. p. 76-106.
 26. Ministerio de Economía y Competitividad. CSIC. Procedimiento de trabajo general para la manipulación de nitrógeno líquido [Internet] [accessed 03/12/2021]. Available at: <http://www.icms.usic.es/sites/icms.usic.es/files/Procedimiento%20para%20manipulaci%C3%B3n%20de%20nitr%C3%B3geno%20l%C3%ADquido.pdf>
 27. Sesques P, Ferrant E, Safar V, Wallet F, Tordo J, Dhoms A, et al. Commercial anti-CD19 CAR T cell therapy for patients with relapsed/refractory aggressive B cell lymphoma in a European center. *Am J Hematol*. 2020;95:1324-33. DOI: 10.1002/ajh.25951
 28. Yassine F, Iqbal M, Murthy H, Kharfan-Dabaja MA, Chavez JC. Real world experience of approved chimeric antigen receptor T-cell therapies outside of clinical trials. *Curr Res Transl Med*. 2020;68:159-70. DOI: 10.1016/j.rettram.2020.05.005
 29. Iacoboni G, Villacampa G, Martínez-Cibrian N, Bailén R, López Corral L, Sánchez JM, et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for the treatment of relapsed or refractory large B-cell lymphoma. *Cancer Med*. 2021;10:3214-23. DOI: 10.1002/cam4.3881
 30. Kuhl A, Roddie C, Martínez-Cibrian N, Menne T, Linton K, Lugthart S, et al. Real-world data of high grade lymphoma patients treated with CD19 CART in England. *Blood*. 2019;134(suppl 1):767-4. DOI: 10.1182/blood-2019-124177
 31. Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, Von der Schulenburg JMG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ*. 2019;20:427-38. DOI: 10.1007/s10198-018-1007-x
 32. Garrison LP, Towse A, Briggs A, De Pouvourville G, Grueger J, Mohr PE, et al. Performance-based risk-sharing arrangements-good practices for design, implementation, and evaluation: report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health*. 2013;16:703-19. DOI: 10.1016/j.jval.2013.04.011
 33. Jørgensen J, Hanna E, Kefalas P. Outcomes-based reimbursement for gene therapies in practice: the experience of recently launched CART cell therapies in major European countries. *J Mark Access Health Policy*. 2020;8:1715536. DOI: 10.1080/20016689.2020.1715536
 34. Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Current Uses of CAR T-cell Therapies in the US. Cellular Immunotherapy Data Resource (CIDR) [Internet] [accessed 07/17/2021]. Available at: <https://www.cibmtr.org/About/WhatWeDo/CIDR/Pages/default.aspx>.
 35. European Society for Blood and Marrow Transplantation. Registration of CART Cellular therapies in EBMT Registry [Internet] [accessed 07/17/2021]. Available at: <https://www.ebmt.org/ebmt-patient-registry>
 36. Yakoub-Agha I, Chabannon C, Bader P, Basak GW, Bonig H, Ciceri F, et al. Management of adults and children undergoing chimeric antigen receptor T-cell therapy: best practice recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) and the Joint Accreditation Committee of ISCT and EBMT (JACIE). *Haematologica*. 2020;105:297-16. DOI: 10.3324/haematol.2019.229781
 37. Le Gouill S, Bachy E, Di Blasi R, Cartron G, Beauvais D, Le Bras F, et al. First results of DLBCL patients treated with CART cells and enrolled in DESCART registry, a French real-life database for CART cells in hematologic malignancies. *EHA 2021*. S216. DOI: 10.1002/hon.84_2879
 38. Informe de seguimiento de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) y Farmacia sobre el Plan para el Abordaje de las Terapias Avanzadas en el SNS (1 de diciembre de 2020) [Internet] [accessed 07/17/2021]. Available at: https://www.msbs.gob.es/ca/profesionales/farmacia/Terapias_Avanzadas.htm
 39. Roig Izquierdo M, Prat Casanovas MA, Gorgas Torner MQ, Pontes García C. Registro de pacientes y tratamientos de medicamentos hospitalarios en Cataluña: 10 años de datos clínicos. *Medicina Clínica*. 2020;154:185-91. DOI: 10.1016/j.medcli.2019.09.009
 40. Servicio Catalán de la Salud. Informes de utilización y de seguimiento de resultados. Programa de armonización farmacoterapéutica [Internet] [accessed 07/17/2021]. Available at: <https://catalud.gencat.cat/ca/proveidors-profesionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-seguiment-resultats/>
 41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Directrices sobre normas de correcta fabricación específicas para Medicamentos de Terapia Avanzada [Internet] [accessed 05/28/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/industria/inspeccionNCF/guiaNCF/docs/normas-correcta-fabricacion/nueva-guia-NCF-ATMPs.pdf>

42. Petrich J, Marchese D, Jenkins C, Storey M, Blind J. Gene Replacement Therapy: A Primer for the Health-system Pharmacist. *J Pharm Pract.* 2020;33(6):846-55. DOI: 10.1177/0897190019854962
43. Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial. *Boletín Oficial del Estado* n.º 144 (14 de junio de 2014).
44. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Autorizaciones de uso de medicamentos de terapia avanzada concedidas por la AEMPS al amparo del Real Decreto 477/2014, de 13 de junio, por el que se regula la autorización de medicamentos de terapia avanzada de fabricación no industrial [Internet] [accessed 05/28/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-umano/terapias-avanzadas/autorizaciones-de-uso-de-medicamentos-de-terapia-avanzada/>



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos

Atorvastatin induced rhabdomyolysis: Utility of determining genetic polymorphisms

Laura Villaverde Piñeiro¹, Andrea Pérez Castro², Beatriz Ares Castro-Conde³,
Ana Isabel Cachafeiro Pin⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). España. ²Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). España. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Público de la Mariña, Lugo. España.

Autor para correspondencia

Laura Villaverde Piñeiro
Hospital Público de Monforte de Lemos
Rúa Corredoira, s/n
27400 Monforte de Lemos (Lugo). España.
Correo electrónico:
lvillaverdepineiro@gmail.com

Recibido el 29 de septiembre de 2021;
aceptado el 8 de noviembre de 2021.
Early Access date (12/20/2021).
DOI: 10.7399/fh.11847

Cómo citar este trabajo

Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Ares Castro-Conde B, Cachafeiro Pin AI. Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos. *Farm Hosp.* 2022;46(2):96-7.

Sra. Directora:

Las rabdomiólisis por estatinas representan entre 1 y 3 casos por 100.000 pacientes/año¹.

En la práctica clínica es bien conocida la importancia de la insuficiencia hepática o interacciones medicamentosas a la hora de prescribir estatinas. Menos conocido es que la variabilidad interindividual, polimorfismos genéticos a nivel de CYP3A4, CYP2C9 y SLCO1B1 (gen codificador del OATP1B1), puede afectar a la eficacia y seguridad de las mismas².

El polimorfismo c.521T > C (rs4149056) ha sido asociado con concentraciones plasmáticas elevadas de estatinas, incrementando el riesgo de miopatía³.

Presentamos un caso de una paciente de 84 años con independencia funcional (índice de Barthel 100, índice de Lawton 8), sin deterioro cognitivo, hipertensa y hospitalizada por síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST con enfermedad de dos vasos, realizándose una intervención coronaria percutánea con implante de dos stents. Desde el alta sigue tratamiento con clopidogrel 75 mg, ácido acetilsalicílico 100 mg, pantoprazol 20 mg, ramipril 5 mg, bisoprolol 2,5 mg, zolpidem 10 mg y atorvastatina 80 mg. Ingresa a los 25 días por dolor incapacitante en el glúteo derecho con irradiación hacia la pierna homolateral. Recibió tratamiento, desde Atención Primaria, con betametasona intramuscular, gabapentina y oxycodona, a pesar de lo que se intensifica la sintomatología, imposibilitando la deambulación y limitando la bipedestación. En el estudio radiológico se descartaron fracturas agudas. En la analítica al ingreso destaca creatinina 1,32 mg/dl, aspartato-aminotransferasa 991 U/l, alanina-aminotransferasa 477 U/l y creatinina-cinasa 28.290 U/l. Se suspende la estatina, se inicia fluidoterapia, analgesia y se solicita una resonancia magnética (no realizada por desenlace). Tras 48 horas, presenta empeoramiento clínico con inestabilidad hemodinámica y dolor abdominal intenso, y se solicita una tomografía computarizada de abdomen, sin hallazgos concluyentes. Se realiza tratamiento intensivo en planta, con evolución desfavorable y fallecimiento.

Se determinó el polimorfismo genético expresando actividad normal para los CYP2C9/3A4 y UGT1A1 e intermedia para SLCO1B1 1A*/5, genotipo [V174A] (rs4149056).

Se evaluó la causalidad entre rabdomiólisis y atorvastatina aplicando el algoritmo de Naranjo, clasificando la reacción adversa como definitiva. Fue notificada al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano.

Las características de la paciente que incrementan el riesgo de miopatía son: edad avanzada, sexo femenino, dosis elevada de estatina, prescripción de estatina lipófila (atorvastatina)⁴ y el fenotipo metabolizador intermedio para SLCO1B1, cuya actividad metabolizadora, estimada en un 35% de la normal, se traduce en obtención de concentraciones plasmáticas superiores de atorvastatina.

De la medicación concomitante, ningún medicamento presenta riesgo de rabdomiólisis. Tras la revisión de las interacciones, existió independencia con respecto a genotipos SLCO1B1 c.521T > C, CYP2C9/3A4 y UGT1A1 para el resto de los medicamentos prescritos.

La eficacia de las estatinas tras un infarto de miocardio en mayores de 80 años ha mostrado resultados dispares. Se recomiendan si la expectativa de vida supera los 3 años, escasa comorbilidad, buena capacidad funcional y ausencia de trastorno cognitivo importante, vigilando la sintomatología de miopatía⁵. Son necesarios nuevos estudios para conocer si la valoración de fragilidad y ajuste de dosis de estatinas pueden reducir la morbilidad asociada al tratamiento en población anciana.

El camino a seguir con las estatinas es la individualización posológica, teniendo en cuenta la determinación de polimorfismos genéticos para



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

identificar pacientes con riesgo de miopatía o rabdomiólisis y adecuar la posología de la estatina, seleccionar la estatina a prescribir según su metabolismo o desaconsejar su uso, según el fenotipo obtenido.

Dado el elevado número de pacientes tratados con estatinas a dosis intensivas, subyace estratificar en cuáles resultaría de mayor utilidad su deter-

minación, pudiendo ser apropiado en pacientes con antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular o historia de reacciones adversas a estatinas. De este modo, y mediante la colaboración multidisciplinar, podremos conseguir tratamientos más efectivos y seguros para nuestros pacientes.

Se obtuvo el consentimiento informado para la publicación de esta carta.

Bibliografía

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimoneta L, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012;36(2):97-108. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.010
3. Robledo M, Torres I, Manrique R, Duque M, Gallo JE. Utilidad del gen *SICO1B1* como marcador de interés en la farmacogenómica de las estatinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(1):24-30. DOI: 10.1016/j.rccar.2018.05.006
4. Forcadell-Peris MJ, Diego-Cabanes C. Rabdomiólisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. *Semergen*. 2014;40(4):91-4. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.01.007
5. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenstrand U, Carlsson J, *et al*. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1362-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.013



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

**Atorvastatin induced rhabdomyolysis:
 Utility of determining genetic polymorphisms**

**Rabdomiólisis por atorvastatina:
 Utilidad de la determinación de los polimorfismos
 genéticos**

Laura Villaverde Piñeiro¹, Andrea Pérez Castro², Beatriz Ares Castro-Conde³,
 Ana Isabel Cachafeiro Pin⁴

¹Pharmacy Department, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). Spain. ²Clinical Analysis Department, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). Spain. ³Internal Medicine Department, Hospital Público de Monforte de Lemos, Monforte de Lemos (Lugo). Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Público de la Mariña, Lugo. Spain.

Author of correspondence

Laura Villaverde Piñeiro
 Hospital Público de Monforte de Lemos
 Rúa Corredoira, s/n
 27400 Monforte de Lemos (Lugo). Spain.

Email:
 lvillaverdepineiro@gmail.com

Received 29 September 2021;
 Accepted 8 November 2021.
 Early Access date (12/20/2021).
 DOI: 10.7399/fh.11847

How to cite this paper

Villaverde Piñeiro L, Pérez Castro A, Ares Castro-Conde B, Cachafeiro Pin AI. Atorvastatin induced rhabdomyolysis: Utility of determining genetic polymorphisms. Farm Hosp. 2022;46(2):96-7.

Dear Editor-in-Chief,

Cases of statin-induced rhabdomyolysis amount to 1-3 per 100,000 patients/year¹.

Clinicians are well aware of the importance of liver insufficiency and/or drug-drug interactions when it comes to prescribing statins. It is less known, however, that inter-individual variability, i.e., genetic polymorphisms, at the level of CYP3A4, CYP2C9 and SLCO1B1 (OATP1B1 codifying gene) could affect the effectiveness and the safety of these drugs². The c.521T > C (rs4149056) polymorphism has been associated with high statin plasma concentrations, increasing the patients' risk of developing myopathy³.

We hereby present the case of an 84-year-old hypertensive yet functionally independent patient (Barthel score: 100; Lawton score: 8) with no cognitive impairment who was hospitalized for non-ST elevation acute coronary syndrome (NSTEMI) with lesions in two vessels. A percutaneous coronary intervention (PCI) was performed with implantation of two stents. After discharge, she was treated with clopidogrel 75 mg, acetylsalicylic acid 100 mg, pantoprazole 20 mg, ramipril 5 mg, bisoprolol 2.5 mg, zolpidem 10 mg and atorvastatin 80 mg. At 25 days, she had to be readmitted for disabling pain in her right gluteus, which irradiated to the ipsilateral leg. Despite being treated by her primary care physician with intramuscular betamethasone, gabapentin and oxycodone, her symptoms worsened making walking impossible and standing very painful. An x-ray study was carried out, which helped rule out an acute fracture. Blood tests carried out on admission showed creatinine levels at 1.32 mg/dL, GOT 991 IU/L, ALT 477 IU/L and CK 28,290 IU/L. Statins were discontinued, fluid therapy and analgesia were initiated, and an MRI was requested (which never got performed because the patient died). Forty-eight hours later, the patient's clinical situation worsened, with hemodynamic instability and severe abdominal pain. An abdominal CT-scan was performed, with no conclusive findings. Intensive treatment was applied in a general ward, with unfavorable evolution and exitus.

The genetic polymorphism present was determined, which expressed normal activity for the CYP2C9/3A4 and UGT1A1 genes, and intermediate activity for SLCO1B1 1A*/5 [SNP V174A (rs4149056)].

The potential connection between rhabdomyolysis and atorvastatin was evaluated by applying Naranjo's algorithm and considering the first adverse reaction as the definitive one. Results were reported to the Spanish Pharmacovigilance System for Drugs for Human Use.

Of all the patients' characteristics, the ones that increased the risk of developing myopathy were advanced age, female sex, high statin dose, prescription of a lipophilic statin (atorvastatin)⁴ and presence of the SLCO1B1 intermediate metabolizer, whose metabolizing activity, estimated at 35% of the normal value, resulted in increased atorvastatin plasma concentrations.

None of the patient's concomitant medications were associated to an increased risk of rhabdomyolysis. A review of potential interactions revealed that concomitant drugs were independent with respect to genotypes SLCO1B1 c.521T>C, CYP2C9/3A4 and UGT1A1.

The effectiveness of statins following myocardial infarction in persons over 80 years of age remains a moot point. Statins are recommended if the patient's life expectancy is above three years and if they present with few comorbidities, good functional capacity, and an absence of significant cognitive impairment. Monitoring for potential signs of myopathy is essential⁵. Further studies will be necessary to determine whether an assessment of the patient's frailty and/or an adjustment of the prescribed dose of statins may reduce statin-associated morbidity and/or mortality in the elderly.

As far as statins are concerned, it will be essential going forward to individualize the dose of statins, taking into consideration the genetic poly-



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.

morphisms found in our patients so as to identify those at risk of developing myopathy or rhabdomyolysis and adjust the statin dose administered, select the type of statin to be prescribed according to the patient's metabolism, or rule out the use of statins depending on the phenotype identified.

Given the high number of patients treated with intensive statin doses, it is paramount to determine which of them would benefit the most from

phenotype determination. We believe such a determination could be particularly useful in patients with a family history of cardiovascular events or adverse reactions to statins. This approach, combined with close multidisciplinary collaboration, could help increase the effectiveness and safety of the treatments prescribed to our patients.

The relevant informed consent was obtained prior to publishing this letter.

Bibliography

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimoneta L, *et al*. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-88.
2. García-Sabina A, Gulín-Dávila J, Sempere-Serrano P, González-Juanatey C, Martínez-Pacheco R. Consideraciones específicas en la prescripción e intercambio terapéutico de estatinas. *Farm Hosp*. 2012;36(2):97-108. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.010
3. Robledo M, Torres I, Manrique R, Duque M, Gallo JE. Utilidad del gen *SLCO1B1* como marcador de interés en la farmacogenómica de las estatinas. *Rev Colomb Cardiol*. 2019;26(1):24-30. DOI: 10.1016/j.rccar.2018.05.006
4. Forcadell-Peris MJ, Diego-Cabanes C. Rbdomiólisis secundaria a simvastatina y fenofibrato. *Semergen*. 2014;40(4):91-4. DOI: 10.1016/j.semerg.2014.01.007
5. Gränsbo K, Melander O, Wallentin L, Lindbäck J, Stenestrand U, Carlsson J, *et al*. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1362-9. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.013



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Carta al Director

Letter to Editor

Vicente Baixauli

Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC)

Autor para correspondencia

Vicente Baixauli
Travessera de Gràcia, 56
08006 Barcelona. España.

Correo electrónico:
mvaillo@sefac.org

Recibido el 21 de diciembre de 2021;
aceptado el 16 de febrero de 2022.
Early Access date (03/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.13188

Cómo citar este trabajo

Boxauli V. Carta al Director. Farm Hosp. 2022;46(2):98-9.

Estimada directora:

Hemos leído con gran interés el estudio de Calleja-Hernández *et al.*¹, en donde se analizan las consecuencias económicas de sustituir la dispensación de los tratamientos biológicos para la psoriasis en el servicio de farmacia hospitalaria por otros escenarios de dispensación. En dicho estudio se pone de manifiesto que el escenario menos costoso era la dispensación en farmacia comunitaria o en atención primaria. Este resultado está en línea con el obtenido en el análisis de minimización de costes realizado por Caballero-Romero *et al.*², concluyendo que la dispensación en farmacia comunitaria presentaba el menor índice de probabilidad de riesgo, argumentando que ello es debido en gran parte al papel del farmacéutico en la custodia y conservación del medicamento, así como también el menor coste, al no incorporar el correspondiente a la dispensación; no obstante, el nuevo estudio¹ sí ha incorporado el mismo³ y sigue manteniendo el menor coste.

Actualmente, existe una gran cantidad de pacientes con tratamientos que se dispensaban exclusivamente en los servicios de farmacia hospitalaria de nuestro país. La pandemia de COVID-19 ha forzado la modificación

de la regulación sobre la dispensación de estos fármacos, habiéndose realizado posteriormente experiencias colaborativas exitosas entre los farmacéuticos hospitalarios y los comunitarios⁴.

Desde la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC) se quiere avanzar más en esta línea de colaboración. Los pacientes indicados precisan, fundamentalmente al inicio, un control estricto de los tratamientos farmacológicos que le dispensan en el hospital. Pero, a partir de ahí, la farmacia comunitaria —a través de protocolos consensuados— puede realizar un seguimiento farmacoterapéutico adecuado, mediante mecanismos de continuidad asistencial entre farmacia hospitalaria y comunitaria.

Los resultados obtenidos hasta el momento han puesto de manifiesto que la unión de ambos profesionales farmacéuticos presenta importantes sinergias. Como Presidente de SEFAC, me gustaría aprovechar esta tribuna para proponer a la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria la creación de un grupo de trabajo mixto que sienta las bases para un trabajo colaborativo con el objetivo de asegurar la efectividad, seguridad y eficiencia de los medicamentos hospitalarios prescritos.

Bibliografía

1. Calleja-Hernández MA, Ventayol-Bosch P, Martí-Ragué I, Casañas-Domingo M, Costa-Samarra J, Nieves-Calatrava D. Tratamientos biológicos para la psoriasis: coste de los métodos alternativos de dispensación de la medicación en España. Farm Hosp. 2021;45(6):323-81.
2. Caballero-Romero A, Fernández S, Morillo AB, Zaragoza-Rascón M, Jaramillo-Pérez C, Del Pozo-Rubio R. Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos. Farm Hosp. 2021;45(2):66-72.
3. Sanz Granda Á. Estudio del coste de la dispensación de la farmacia comunitaria en España [Internet]. España: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). 2012 [consultado 26/05/2020]. Disponible en: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/documentos_sefac/documentos/Coste_de_dispensacion_%20Espana_Res_Ejecutivo.pdf
4. HIRIS. Estudio y valoración de experiencias de dispensación colaborativa de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria (DHDH) durante la COVID-19 [Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España; 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: [INFORME-HIRIS-20-07-2021.pdf](https://www.informe-hiris-20-07-2021.pdf) (farmaceuticos.com)



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.

Respuesta a la carta

Olga Delgado Sánchez

Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

Estimada Directora:

Con respecto a la carta del Dr. Baixauli en referencia a la publicación de Calleja-Hernández *et al.*¹, es necesario recordar que es un estudio de modelización en 18 escenarios teóricos en los que se concluye que el escenario menos costoso fue la dispensación en atención primaria/farmacia comunitaria cada 12 semanas siendo, lógicamente, los escenarios que se asocian a menor coste, aquello en los que la administración es más espaciada en el tiempo. Es un estudio en el ámbito teórico, limitado a la psoriasis, realizado por una consultora y con financiación de un laboratorio farmacéutico.

Independientemente del estudio, considero que el papel y responsabilidad del farmacéutico es imprescindible en todos los pasos en el uso de medicamentos, desde la evaluación y selección, hasta el seguimiento de la efectividad y seguridad en el paciente, y el momento de la dispensación es un punto clave de contacto de los farmacéuticos con el paciente.

En la pandemia COVID-19 se han activado procedimientos para la dispensación de medicamentos hospitalarios más cerca de los pacientes, con modificaciones legales que lo han permitido y procedimientos que han supuesto un cambio importante en la farmacia hospitalaria, poniendo en marcha actuaciones profesionales no presenciales, la telefarmacia, envíos a la farmacia comunitaria, al domicilio del paciente y a los centros de atención primaria. Estos cambios han permitido prestar una atención especializada no presencial garantizando la adecuación de los tratamientos. El papel de la farmacia comunitaria también se ha reforzado durante la

pandemia, no sólo como profesionales sanitarios cercanos y accesibles a los pacientes y la población, sino por el gran trabajo de comunicación realizado con otros niveles asistenciales.

Para seguir avanzando en la coordinación de la farmacia hospitalaria con la farmacia comunitaria se necesitan cambios profundos entre ambos ámbitos, que requieren procesos estandarizados, protocolos de seguimiento de los pacientes, criterios de derivación, sistemas de información común, acceso a los datos clínicos de respuesta terapéutica y establecer objetivos terapéuticos compartidos y explícitos en cada paciente.

Tal y como se establece en la normativa², es responsabilidad de la farmacia hospitalaria el seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes atendidos, y no cabe duda de que la colaboración farmacéutica, tanto por las estructuras de atención primaria como de las farmacias comunitarias, es imprescindible para lograr la coordinación y continuidad asistencial necesaria para una prestación de calidad.

Desde la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se trabaja activamente con todas las sociedades científicas implicadas en el uso de medicamentos, y la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria es prioritaria en los procesos de continuidad asistencial y seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes.

Los resultados en salud son los resultados de toda la cadena sanitaria, no hay éxitos parciales, y nuestra capacidad de mejora viene determinada por la capacidad para relacionarnos.

Bibliografía

1. Calleja-Hernández MA, Ventayol-Bosch P, Martí-Ragué I, Casañas-Domingo M, Costa-Samarra J, Nieves-Calatrava D. Tratamientos biológicos para la psoriasis: coste de los métodos alternativos de dispensación de la medicación en España. *Farm Hosp.* 2021;45(6):323-81.
2. Real Decreto-Ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

Letter to Editor

Carta al Director

Vicente Baixauli

President of the Spanish Society of Clinical, Family, and Community Pharmacy (SEFAC)

Author of correspondence

Vicente Baixauli
Travessera de Gràcia, 56
08006 Barcelona. Spain.

Email:
mvaillio@sefac.org

Received 21 December 2021;
Accepted 16 February 2022.
Early Access date (03/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.13188

How to cite this paper

Baixauli V. Letter to Editor. *Farm Hosp.* 2022;46(2):98-9.

To the Editor:

We have read with great interest the study by Calleja-Hernández *et al.*¹, which analyses the economic consequences of replacing the hospital pharmacy service for other dispensing scenarios in the setting of biologic treatments for psoriasis. This study showed that the least expensive scenario was dispensing in community pharmacies or in primary care. This result is in line with that obtained in the cost-minimization analysis conducted by Caballero-Romero *et al.*². These authors found that dispensing in community pharmacies had the lowest risk priority number, suggesting that this result was largely due to the role of the pharmacist regarding the custody and preservation of the drugs. It was also the least expensive option, because the cost corresponding to dispensing was not included; however, the new study¹ included this cost³ and is still the least expensive option.

Currently, many patients have their treatments dispensed exclusively in the Hospital Pharmacy services in Spain. The COVID-19 pandemic has

driven modifications to regulations on the dispensing of these drugs, and hospital pharmacists and community pharmacists have subsequently had successful collaborative experiences⁴.

The Spanish Society of Clinical, Family, and Community Pharmacy (SEFAC) wishes to make further progress in this line of collaboration. From the very beginning, these patients require strict control of the pharmacological treatments dispensed in the hospital. However, from that point on, community pharmacies —through agreed protocols—can conduct adequate pharmacotherapeutic monitoring by means of continuity of care mechanisms shared between hospital and community pharmacies.

The results obtained so far have shown that the combination of both pharmacy professionals entails significant synergies. As President of the SEFAC, I would like to take advantage of this forum to propose to the SEFH the creation of a mixed Working Group to lay the foundation for collaborative work with the aim of ensuring the effectiveness, safety, and efficiency of prescribed hospital drugs.

Bibliography

1. Calleja-Hernández MA, Ventayol-Bosch P, Martí-Ragué I, Casañas-Domingo M, Costa-Samarra J, Nieves-Calatrava D. Tratamientos biológicos para la psoriasis: coste de los métodos alternativos de dispensación de la medicación en España. *Farm Hosp.* 2021;45(6):323-81.
2. Caballero-Romero A, Fernández S, Morillo AB, Zaragoza-Rascón M, Jaramillo-Pérez C, Del Pozo-Rubio R. Análisis modal de fallos y efectos y análisis de minimización de costes de tres programas de entrega de medicamentos. *Farm Hosp.* 2021;45(2):66-72.
3. Sanz Granda Á. Estudio del coste de la dispensación de la farmacia comunitaria en España [Internet]. España: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC). 2012 [accessed 05/26/2020]. Available at: https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/documentos_sefac/documentos/Coste_de_dispensacion_%20España_Res_Ejecutivo.pdf
4. HIRIS. Estudio y valoración de experiencias de dispensación colaborativa de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario y Dispensación Hospitalaria (DHDH) durante la COVID-19 [Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España; 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <http://informe-hiris-20-07-2021.pdf> (farmaceuticos.com)



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.

Reply to letter

Olga Delgado Sánchez

Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH).

To the Editor:

In relation to Dr. Baixauli's letter referring to the work of Calleja-Hernández *et al.*¹, it should be noted that this work was a modelling study of 18 theoretical scenarios, suggesting that the least expensive scenario was dispensing in Primary Care or Community Pharmacies every 12 weeks. Logically, the scenarios associated with the lowest costs are those in which administration is distributed over wider time intervals. This study was theoretical, limited to psoriasis, conducted by a consultant, and funded by a pharmaceutical laboratory.

Aside from this study, I believe that the role and responsibility of pharmacists is essential at all stages in the use of drugs, from evaluation and selection to monitoring effectiveness and patient safety, and that the time of dispensing is a key point of contact between pharmacists and patients.

During the COVID-19 pandemic, and in line with the corresponding legal changes, procedures were implemented to dispense hospital drugs closer to patients, as well as procedures involving marked changes in Hospital Pharmacy, with the implementation of non-face-to-face professional actions, telepharmacy, and deliveries to Community Pharmacies, patients' homes, and Primary Care centres. These changes have facilitated the provision of specialized non-face-to-face care, while guaranteeing the appropriateness of treatments. The role of Community Pharmacies has also been reinforced

during the pandemic, not only by providing healthcare professionals close and accessible to patients and the general population, but also due to their excellent communication work conducted with other levels of care.

Further progress in coordinating Hospital Pharmacy and Community Pharmacy requires profound changes between the two areas, including standardized processes, patient follow-up protocols, referral criteria, common information systems, access to clinical data on therapeutic response, and the establishment of shared and explicit therapeutic objectives for each patient.

As established in the regulations², Hospital Pharmacies are responsible for the pharmacotherapeutic follow-up of treated patients, and there is no doubt that pharmaceutical collaboration between Primary Care centres and Community Pharmacies is essential to achieve the required coordination and continuity of care needed for quality provision.

The Spanish Society of Hospital Pharmacy seeks active collaboration with all the scientific Societies involved in the use of drugs, and the Spanish Society of Community Pharmacy is key to the processes of continuity of care and pharmacotherapeutic monitoring of patients.

Healthcare results are consequences of the entire healthcare chain, there are no partial successes, and our capacity for improvement is determined by our ability to relate to each other.

Bibliography

1. Calleja-Hernández MA, Ventayol-Bosch P, Martí-Ragué I, Casañas-Domingo M, Costa-Samarra J, Nieves-Calatrava D. Tratamientos biológicos para la psoriasis: coste de los métodos alternativos de dispensación de la medicación en España. *Farm Hosp.* 2021;45(6):323-81.
2. Real Decreto-Ley 21/2020, de 9 de junio, de medidas urgentes de prevención, contención y coordinación para hacer frente a la crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19.



CARTAS AL DIRECTOR

Artículo bilingüe inglés/español

Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral

Selected evidence and cherry picking pharmaceutical compounding

Miguel González-Barcia^{1,2}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Francisco J. Otero-Espinar³, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela, España. ²Grupo Farmacología Clínica, Instituto Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela, España. ³Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España.

Autor para correspondencia

Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia, Hospital Clínico
Universitario Santiago de Compostela,
Calle a Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
(A Coruña), España.

Correo electrónico:
anxordes@gmail.com

Recibido el 16 de febrero de 2022;
aceptado el 20 de febrero de 2022.
Early Access date (03/09/2022).
DOI: 10.7399/fh.13230

Cómo citar este trabajo

González-Barcia M, Mondelo-García C, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral. *Farm Hosp.* 2022;46(2):100-1.

Sra. Directora:

Hemos leído con interés el artículo de revisión realizado por Ramos Martínez *et al.*¹ en el que se concluye, de manera equivocada, que la introducción de ciclodextrinas no es una alternativa viable para su uso en formulación magistral.

En primer lugar, los autores indican la complejidad de selección de ciclodextrinas para incorporar a una formulación magistral. Existen numerosos complejos con ciclodextrinas ya descritos en la bibliografía, en función de la vía de administración, seguridad y en la naturaleza física y tipo de fórmula magistral a desarrollar (líquida, semisólida o sólida)². No somos simples transcritores de fórmulas ya desarrolladas, sino que debemos tener la capacidad de buscar, seleccionar e interpretar los conocimientos científicos publicados, imprescindibles para la elaboración de nuevas fórmulas magistrales. Solo esto nos permitirá el avance e innovación en estas secciones.

Por otro lado, no es cierto que exista gran variabilidad entre proveedores y lotes. Sí que es verdad que hay diferencias en función del grado de sustitución, de igual forma existen diferencias entre polímeros o macromoléculas con diferentes pesos moleculares, o con diferentes grados de reticulación. No tiene el mismo comportamiento un polietilenglicol 300 que uno de 50.000 o los ácidos hialurónicos de bajo peso molecular (que son proinflamatorios) que los de alto peso molecular (con propiedades antiinflamatorias). Si decidimos emplear una determinada variedad con un grado de sustitución, no vamos a observar ninguna variedad más allá de la que pueda tener cualquier excipiente farmacéutico³.

En cuanto a la afirmación realizada sobre "la alta complejidad que requiere la preparación de los compuestos de inclusión", no es correcta. Preparar la mayoría de los complejos de inclusión en disolución es tan sencillo como disolver la correspondiente ciclodextrina en la concentración deseada y a continuación el principio activo. Esto lo han mostrado los autores firmantes de esta carta con todos sus trabajos propios en el campo, todos ellos trasladados a las secciones de galénica y a la clínica⁴.

Otro aspecto que llama la atención en la revisión es el comentario acerca de la posible modificación de la biodisponibilidad del fármaco por el uso de las ciclodextrinas. Resulta obvio que cualquier técnica de hidrosolubilización, tanto con ciclodextrinas como otras técnicas habi-

tualmente utilizadas en formulación magistral (cambios de pH o el uso de cosolventes) va a suponer un incremento en la biodisponibilidad. Por otra parte, en la revisión se indica que las ciclodextrinas pueden incrementar la permeabilidad de membranas aumentando también la biodisponibilidad. Pero esto tampoco es exclusivo de las ciclodextrinas, los tensoactivos pueden modificar la permeabilidad oral, dérmica, nasal u ocular de muchos fármacos, los cosolventes como los polietilenglicoles, propilenglicol o incluso el etanol también pueden modificar la resistencia de la capa lipídica en la piel o de las mucosas y además son inhibidores de la bomba de eflujo PGP y de citocromos relacionados con la metabolización intestinal y hepática de principios activos. Todos ellos se utilizan en formulación magistral⁵.

Por último, y por limitación de caracteres, señalar que su uso incrementa el coste de la formulación magistral, tampoco es correcto. Como ejemplo, el último desarrollo realizado por el grupo firmante con un colirio de tacrolimus solubilizado con hidroxipropil- β -ciclodextrina. Este, no solo ha supuesto una mejora a nivel galénico, consiguiendo una mejor tolerabilidad (evita excipientes irritantes) y una mayor biopermanencia en superficie ocular, sino que además ha generado un ahorro anual de 9.600 € derivados de la utilización de tacrolimus como materia prima en vez de la formulación intravenosa comercializada, aspecto que ha sido incorporado a las medidas de eficiencia del Servicio de Farmacia⁴.

Quedan muchos aspectos en el campo de la formulación magistral que deben ser mejorados, y el posicionarse negativamente sobre las que mayor evidencia tienen en la actualidad, quizá no sea la estrategia más adecuada para permitir el crecimiento de estas secciones. Si no se aceptaran



los avances científicos en formulación magistral continuaríamos en la era de la alquimia.

Por todo ello, no podemos estar de acuerdo con las conclusiones establecidas en la citada revisión bibliográfica.

Bibliografía

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp*. 2022;46(1):31-9. Disponible en: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ft/article/view/11728>
- Saokham P, Muankaew C, Jansook P, Loftsson T. Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. *Molecules*. 2018;23(5):1161.
- Peng Soh JL, Liew CV, Sia Heng PW. Impact Of Excipient Variability On Drug Product Processing And Performance. *Curr Pharm Des*. 2015;21(40):5890-9.
- García-Otero X, Díaz-Tomé V, Varela-Fernández R, Martín-Pastor M, González-Barcia M, Blanco-Méndez J, et al. Development and Characterization of a Tacrolimus/Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Eye Drop. *Pharmaceutics*. 2021;13(2):149.
- Buggins TR, Dickinson PA, Taylor G. The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition. *Adv Drug Deliv Rev*. 2007;59(15):1482-503.

Réplica de los autores

Beatriz Ramos-Martínez¹, Carmela Dávila-Pousa², Vicente Merino-Bohórquez³, Marta García-Palomo⁴, M.ª Pilar Flox-Benítez⁵

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (antigua residente). ²Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Salud, Toledo. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid. España. Grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Sra. Directora:

En respuesta a la carta al editor suscitada por las conclusiones del artículo de revisión "Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?"¹ nos gustaría comentar:

En ningún momento se ha pretendido menospreciar ni contradecir los trabajos de investigación realizados con ciclodextrinas (CD) por otros compañeros en el ámbito de la formulación magistral, desarrollo e investigación de nuevas formas farmacéuticas¹. Nada más lejos de nuestro objetivo, que tiene como misión buscar excipientes que sirvan como alternativa a los de amplio uso en formulación magistral y permitan aumentar la solubilidad y mejorar la palatabilidad de algunos fármacos, como es el caso de las CD¹. Estas propiedades, de hecho, cobran un especial interés en las fórmulas orales líquidas destinadas a la población pediátrica, siendo las formas farmacéuticas no estériles más elaboradas en los servicios de farmacia hospitalaria. Sin embargo, aunque el número de publicaciones y trabajos de investigación sobre CD ha aumentado en los últimos años, el repertorio de medicamentos de fabricación industrial destinados a la población pediátrica que las contienen es anecdótico². A este respecto, solo existe en España una presentación comercial de ibuprofeno en solución que contiene beta-ciclodextrina (Dolorac pediátrico[®]).

En el último documento de consenso de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) sobre CD se advierte sobre la incertidumbre en la seguridad de su utilización en pacientes pediátricos menores de 2 años y en pacientes con insuficiencia renal, lo cual podría justificar por qué no se dispone de más presentaciones comerciales pediátricas que las incluyan³. Consideramos importantes y muy valiosos todos los informes de expertos elaborados desde la EMA y la experiencia de la industria farmacéutica en la inclusión de nuevos excipientes en sus medicamentos, principalmente por temas de estabilidad, trazabilidad, seguridad y toxicidad para poder aplicarlos en formulación magistral.

Por otro lado, las revisiones sistemáticas son publicaciones que sintetizan la evidencia disponible (con sus fortalezas y debilidades) y constituyen herramientas fundamentales para la toma de decisiones en el ámbito sanitario. En el campo de la farmacotecnia, de hecho, sirven como punto de partida para desarrollar e investigar nuevas formulaciones. Las comisiones de farmacia y terapéutica de los hospitales deciden la inclusión de nuevos medicamentos en el hospital, aunque no tengan experiencia previa con los mismos, en base a la evidencia científica publicada, que es exactamente lo mismo que hemos realizado en nuestra revisión con respecto a la inclusión de CD en formulación magistral¹.

Los autores del artículo, como miembros integrantes del grupo de trabajo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), trabajamos para dar solución a las necesidades terapéuticas no cubiertas de muchos pacientes, como los pediátricos, a través de la formulación magistral, partiendo de la realización de estudios de estabilidad físico-química y microbiológica según las guías de la International Conference of Harmonisation (ICH) y así garantizar la calidad, seguridad y eficacia que exigen este tipo de preparaciones⁴. También hemos colaborado con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en la estandarización y publicación del Formulario Nacional, seleccionando los excipientes más adecuados y seguros en base a la evidencia científica disponible.

En resumen, consideramos que la utilización de CD en formulación magistral de forma indiscriminada actualmente puede resultar prematuro y precipitado. Esta conclusión no es incompatible con que se continúe investigando en el desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que incorporen CD, siendo preciso el estudio de su seguridad, eficacia y estabilidad en diferentes formas farmacéuticas según guías ICH⁴, con el fin de que en el futuro consigamos aprovechar las buenas propiedades de estos excipientes y podamos proporcionar mejores fórmulas magistrales a nuestros pacientes.

Bibliografía

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp*. 2022;46(1):31-9.
- Casanova-Martín AR. Estado actual de la utilización de ciclodextrinas en formulaciones pediátricas [Pregado]. San Cristóbal de la Laguna: Universidad de la Laguna; 2019.
- Committee for Human Medicinal Products: Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use. EMA/CHMP/495747/2013. 9/10/2017 [consultado 30/04/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cyclodextrins-used-excipients-report-published-support-questions-answers-cyclodextrins-used_en.pdf
- Merino-Bohórquez V, Delgado-Valverde M, García-Palomo M, Dávila-Pousa MC, Cañete C, Villaronga M, et al. Physicochemical and microbiological stability of two new oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients. *Pharm Dev Technol*. 2019;24(4):465-78.



LETTERS TO THE EDITOR

Bilingual edition English/Spanish

Selected evidence and cherry picking pharmaceutical compounding

Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral

Miguel González-Barcia^{1,2}, Cristina Mondelo-García^{1,2}, Francisco J. Otero-Espinar³, Anxo Fernández-Ferreiro^{1,2}

¹Pharmacy Department, Hospital Clínico Universitario, Santiago de Compostela. Spain. ²Grupo Farmacología Clínica, Instituto Investigación Sanitaria, Santiago de Compostela. Spain. ³Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. Spain.

Author of correspondence

Anxo Fernández Ferreiro
Servicio de Farmacia. Hospital Clínico
Universitario Santiago de Compostela.
Calle a Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
(A Coruña). Spain.

Email:
anxordes@gmail.com

Received 16 February 2022;
Accepted 20 February 2022.
Early Access date (03/09/2022).
DOI: 10.7399/fh.13230

How to cite this paper

González-Barcia M, Mondelo-García C, Otero-Espinar FJ, Fernández-Ferreiro A. Selected evidence and cherry picking pharmaceutical compounding. *Farm Hosp.* 2022;46(2):100-1.

Dear Editor-in-Chief:

We have read Ramos Martínez *et al.*'s interesting review article¹, which mistakenly concludes that the introduction of cyclodextrins is not a viable alternative for their use in extemporaneous formulations.

First of all, the authors point to the complexity inherent in selecting cyclodextrins to be incorporated in an extemporaneous formulation. Numerous cyclodextrin-based compounds have been described in the literature, with their own routes of administration, safety profiles and physical compositions, conceived for different kinds of extemporaneous formulations (liquid, semi-solid or solid)². Pharmacists are not mere transcribers of already developed formulas; our role is to find, select and interpret the published scientific knowledge indispensable for preparing new extemporaneous formulations. This is the only way in which scientific advancement and innovation are possible in these areas.

At the same time, it is not true that there is great variability across the different suppliers and batches. There are of course differences regarding the degree of substitution, in the same way as there are differences between polymers or macromolecules with different molecular weights, or with different degrees of crosslinking. Polyethylene glycol 300 does not behave in the same way as polyethylene glycol 50,000, nor does low-molecular weight hyaluronic acid with its proinflammatory effect behave in the same way as high-molecular weight hyaluronic acid with its anti-inflammatory properties. If we opt for a variety with a certain degree of substitution we shall not observe any variety beyond the ones present in any pharmaceutical excipient³.

In addition, the statement on the "high complexity required for preparing inclusion compounds" is not correct. Preparing the majority of inclusion compounds in solution is as easy as dissolving the corresponding cyclodextrin, and then the active ingredient, at the desired concentration. This was shown by the authors of this letter in the research they published on the subject, all of it implemented in galenics and in clinical practice⁴.

Another striking aspect about the review article discussed here is a comment it makes on the potential change in the bioavailability of the drug as a result of the use of cyclodextrins. However, it is obvious that any hydro-solubilization technique, using either cyclodextrins or other methods used

in extemporaneous formulations (pH changes or the use of co-solvents), will result in increased bioavailability. Moreover, the review indicates that cyclodextrins may increase membrane patency, with an ensuing increase in bioavailability. Again, this is not observed only in cyclodextrins: surfactants may also modify the dermal, nasal or ocular patency of many drugs. Moreover, co-solvents such as polyethylene glycols, propylene glycol or even ethanol may also modify the lipid layer of the skin or the mucosae as well as inhibit the Pgp efflux system and the action of cytochromes related with the metabolism of active ingredients in the gut and in the liver. All of them are used in extemporaneous formulations⁵.

Lastly, the argument that the use of cyclodextrins increases the cost of extemporaneous formulations does not hold together. A case in point is that of a recent development by the authors of this letter with a tacrolimus-based eye drop formulation solubilized with hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Addition of cyclodextrin not only resulted in an improvement at galenic level, increasing the compound's tolerability (by making it unnecessary to use irritating excipients) and biopermanence on the ocular surface, but also allowed annual savings of €9,000 as a result of using tacrolimus as an active ingredient instead of the usual intravenous formulation. Given its higher efficiency, this new development has been incorporated to the formulary of the pharmacy department⁴.

There are many aspects of extemporaneous formulations that require further improvement. However, adopting a negative approach to the aspects currently backed by the largest body of evidence may not be the most appropriate strategy to allow the development of this activity. Rejecting the



latest advances in the field of extemporaneous formulations would send us back to the era of alchemy.

For all the reasons above, we cannot agree with the conclusions drawn in the review article discussed.

Bibliography

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp.* 2022;46(1):31-9. Available at: <https://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ft/article/view/11728>
- Saokham P, Muankaew C, Jansook P, Loftsson T. Solubility of Cyclodextrins and Drug/Cyclodextrin Complexes. *Molecules.* 2018;23(5):1161.
- Peng Soh JL, Liew CV, Sia Heng PV. Impact Of Excipient Variability On Drug Product Processing And Performance. *Curr Pharm Des.* 2015;21(40):5890-9.
- García-Otero X, Díaz-Tomé V, Varela-Fernández R, Martín-Pastor M, González-Barcia M, Blanco-Méndez J, et al. Development and Characterization of a Tacrolimus/Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin Eye Drop. *Pharmaceutics.* 2021;13(2):149.
- Buggins TR, Dickinson PA, Taylor G. The effects of pharmaceutical excipients on drug disposition. *Adv Drug Deliv Rev.* 2007;59(15):1482-503.

Authors' reply

Beatriz Ramos-Martínez¹, Carmela Dávila-Pousa², Vicente Merino-Bohórquez³, Marta García-Palomo⁴, M.ª Pilar Flox-Benítez⁵

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (former resident). ²Pharmacy Department, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, Spain. Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. ³Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain. Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. ⁴Pharmacy Department, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, Spain. Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists. ⁵Pharmacy Department, Hospital Universitario Santa Cristina, Madrid, Spain. Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

Dear Editor-in-Chief,

In response to the letter to the editor submitted in response to the conclusions of the review article "Application of cyclodextrins as excipients for pharmaceutical products: why not in extemporaneous formulations?", we would like to make the following remarks:

It was never my intention to disparage or contradict the research into cyclodextrins (CDs) carried out by my colleagues working on extemporaneous formulations in an attempt to develop and investigate new pharmaceutical products¹. Our goal was simply to come up with excipients that could constitute an alternative to those widely used in extemporaneous formulations in order to enhance the solubility and improve the palatability of some medicines, including CDs¹. Solubility and palatability are in fact particularly important properties for the oral liquid formulations such as those administered to the pediatric population. These are the most common nonsterile formulations compounded in hospital pharmacy departments. However, although the number of publications and research papers on CDs has increased in the last few years, the roster of industrially manufactured CD-based medicines targeted at the pediatric population is still very limited². In this regard, only one ibuprofen solution dosage form is commercially available in Spain that contains beta cyclodextrin (Dolorac for pediatric use[®]).

In its latest consensus document on CDs, the European Medicines Agency (EMA) issued a warning about the uncertainties around the safe use of CDs in pediatric patients under the age of 2 years and in patients with renal failure. This could explain why no commercially available pediatric dosage forms include them³. We consider all the expert reports prepared by the EMA extremely important and highly valuable and have the highest regard for the pharmaceutical industry's experience of including new excipients in their medicines to make them stable, traceable, safe and innocuous enough to be applied in extemporaneous formulations.

At the same time, systematic reviews typically synthesize the available evidence (with its strengths and weaknesses) and serve as fundamental decision-making tools in the realm of healthcare. Indeed, in the context of galenics, they constitute the starting point for the development of, and investigation into, new formulations. Pharmacy and therapeutics committees are responsible for deciding on the inclusion of new medicines into hospitals on the basis of published evidence, even if they lack previous experience of their use. This is exactly the same thing we did in our review with respect to the inclusion of CDs in extemporaneous formulations¹.

The authors of the article, as members of the Galenics Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH), work indefatigably to address the unmet therapeutic needs of many patients, including pediatric ones, through extemporaneous formulations. Drawing on the International Conference of Harmonisation (ICH) guidelines, we perform physical-chemical and microbiological stability studies to guarantee the quality, safety and efficacy required by these kinds of formulations⁴. We have also collaborated with the Spanish Agency for Medicines and Medical Products (AEMPS) in standardizing and publishing the Spanish Formulary, selecting the safer and most appropriate excipients on the basis of the available scientific evidence.

In a nutshell, the indiscriminate use of CDs in extemporaneous formulations could be considered premature and even precipitous. This statement is not at odds with the idea that further research be made into the development of new formulations that incorporate CDs, with special emphasis on the study of their safety, efficacy and stability in different dosage form, in accordance with the ICH guidelines⁴. The ultimate goal should be to make the most of the benefits of these excipients and improve the extemporaneous formulations administered to our patients.

Bibliography

- Ramos-Martínez B, Dávila-Pousa C, Merino-Bohórquez V, García-Palomo M, Flox-Benítez MP. Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral? *Farm Hosp.* 2022;46(1):31-9.
- Casanova-Martín AR. Estado actual de la utilización de ciclodextrinas en formulaciones pediátricas [Pregrado]. San Cristóbal de la Laguna: Universidad de la Laguna; 2019.
- Committee for Human Medicinal Products: Questions and answers on cyclodextrins used as excipients in medicinal products for human use. EMA/CHMP/495747/2013. 9/10/2017 [accessed 04/30/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/cyclodextrins-used-excipients-report-published-support-questions-answers-cyclodextrins-used_en.pdf
- Merino-Bohórquez V, Delgado-Valverde M, García-Palomo M, Dávila-Pousa MC, Cañete C, Villaronga M, et al. Physicochemical and microbiological stability of two new oral liquid formulations of clonidine hydrochloride for pediatric patients. *Pharm Dev Technol.* 2019;24(4):465-78.

