

Farmacia HOSPITALARIA

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

ISSN-L: 1130-6343



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

Editorial

- 103 Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas**
Javier Briones

Originales

- 105 Vancomicina frente a daptomicina como tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéter y causadas por grampositivos en el paciente oncológico**
Betel del Rosario-García, Gloria Julia Nazco-Casarego, Juan Luis Gómez-Sirvent, Rosa García-Marrero, Dácil García-Rosado, Ana María López-Lirola, Juana María Oramas-Rodríguez, Jonathan González-García
- 109 Iniciativas para la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria**
José Bruno Montoro-Ronsano, José Luis Poveda-Andrés, José Antonio Romero-Garrido, Blanca López-Chicheri Barrena, Vincenzo Alberto Vella
- 116 Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento**
José Miguel Chaverri-Fernández, José Pablo Díaz-Madriz, Esteban Zavaleta-Monestel, Eugenia Cordero-García, Abigail Fallas-Mora, Rocío Escalona-Rodríguez
- 121 Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España**
Estela Moreno-Martínez, Javier de la Serna-Torroba, Vicente Escudero-Vilaplana, José Ángel Hernández-Rivas, Marina Sánchez-Cuervo, Raquel Sánchez-Hernández
- 133 Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad**
Alberto Artilés-Medina, Marina Sánchez-Cuervo, Victoria Gómez-Dos Santos, Emilio J. Sanz-Álvarez, Ana Álvarez-Díaz, Francisco Javier Burgos-Revilla
- 146 Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia**
Kely Corrêa Benedet Baesso, Diego Zapelini do Nascimento, Alessandra de Sá Soares, Fabiana Schuelter-Trevisol
- 152 Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel**
Cristina Palomo-Palomo, Dulce Guerra-Estévez, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malia, M. Mercedes Romero-Alonso
- 157 Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento**
Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Ángel Jesús Arias-Arias, Santiago Martín-Rodríguez

Revisiones

- 166 Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19**
Emilio Jesús Alegre-del-Rey, Silvia Fénix-Caballero, Francisco Javier Salmerón-Navas, Manuel David Gil-Sierra, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Ramón L. Díaz-Alersi Rosety
- 173 Patient-reported outcomes y aplicaciones móviles. Revisión de su impacto en los resultados en salud de los pacientes**
Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Álvaro Narrillos-Moraza, Cristina Villanueva-Bueno, Ana Herranz-Alonso, María Sanjurjo-Sáez
- 182 Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos**
Helmi Sulaiman, Jason A. Roberts, Mohd H. Abdul-Aziz

Artículo especial

- 191 Análisis de la certificación en el marco de especialización farmacéutica a nivel internacional**
Brian E. Lawson, Josep M. Guiv-Segura

Caso clínico

- 199 Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab**
Ester María Barreiro-Fernández, Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Carmen Martínez-Díaz, Esmeralda Ríos-Sánchez

Fe de errores

- 202 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(3):126-34**
Eduardo Tejedor-Tejada, Pablo Nieto-Guindo, Javier Tejedor-Tejada, Estrella Martínez-Velasco, Araceli Gómez-Sánchez



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.vu.nl/bitstream/handle/1871/23210/186968.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

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

Guías para la publicación de diseños específicos

Farmacia Hospitalaria recomienda seguir estas guías:

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

- CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) para los ensayos clínicos, disponible en: <http://www.consort-statement.org/>
- TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs*) para los estudios de intervención no aleatorizados, disponible en: <https://www.cdc.gov/trendstatement/>
- STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas, disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y metaanálisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>
- Guía AGREE II (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) para la evaluación de las guías de práctica clínica, disponible en: <http://www.agreestrust.org>
- SAGER (Normas para garantizar la perspectiva de género), disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv33n2/O213-9111-gs-33-02-203.pdf>
- Guía SPIRIT (*Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials*), para la publicación de protocolos, disponible en <https://www.spirit-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *guidelines*. Guía para redactar casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- CARE (*CAsE REport*) *checklist*. Listado para revisión de la redacción de casos clínicos. Disponible en: <https://www.care-statement.org/checklist>
- Recomendaciones del *Committee on Publication Ethics* sobre casos clínicos, disponible en <https://doi.org/10.24318/cope.2019.1.6>

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

Procedimiento de envío

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección web <http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/index.php/ih/index>, al que también podrá acceder a través de la web de la SEFH Revista Farm Hosp.

Se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

En el sistema de envío *online* se encontrarán instrucciones más detalladas.

Proceso de revisión: Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores o autoras deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, tanto las sugeridas por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Constará de la siguiente información:

- Título del trabajo en español e inglés. Debe proporcionar una descripción detallada del artículo completo y debe incluir información que, junto con el resumen, hará que la recuperación electrónica del artículo sea sensible y específica. Debe incluir palabras clave coincidentes con los términos del Medical Subject Headings (MeSH) seleccionados. Debe ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). No debe contener acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.
- Autoría y su filiación. Nombre (sin abreviar) de los autores o autoras con uno o dos apellidos por orden de autoría. Posteriormente y en la línea inferior, se indicará el servicio o departamento al que pertenecen, la institución, ciudad y país correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal.

Se recomienda definir un «apellido bibliográfico» mediante el uso de un solo apellido o de los dos apellidos unidos por un guion, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas.

Autor o autora para la correspondencia: nombre y dos apellidos, dirección postal, correo electrónico y número de teléfono. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

- Número total de palabras de los resúmenes (español e inglés) y del manuscrito (excluyendo título, resumen, palabras clave, tablas, figuras y bibliografía).

Carta de presentación: Dirigida a la dirección de *Farmacia Hospitalaria*, con la firma y DNI de todas las personas que figuren como autoras, en la que se solicite la valoración del trabajo para su publicación en *Farmacia Hospitalaria*.

La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista acerca de su clasificación.
- Una breve explicación de cuál es su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo.
- La declaración explícita de que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial cuando el trabajo haya sido aceptado para su publicación. Las autorizaciones se solicitarán tanto a las personas que figuren como autoras como a la editorial que ha publicado dicho material.
- Que se han tenido en cuenta las instrucciones para el envío de manuscritos y las responsabilidades éticas y, entre ellas, que todos los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría y que todos han declarado no poseer conflicto de intereses.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para la dirección de *Farmacia Hospitalaria*.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada una de las personas que figuran en la autoría, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que la autoría debe basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El autor o autora responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla, para no incurrir en fraude científico.

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

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

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

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

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

En los documentos de consenso, artículos especiales y protocolos se podrá considerar **la autoría colectiva**. En estos casos, todos los miembros del grupo que figuren en la autoría deben satisfacer totalmente los criterios anteriormente citados. Los miembros del grupo que no satisfagan estos criterios deben ser mencionados, con su autorización, en la sección de agradecimientos o en apéndice (véase agradecimientos).

La dirección de *Farmacia Hospitalaria* solicitará que se describa la participación de cada cual en la autoría y esta información podrá ser publicada.

En el supuesto de que un gran número de autores cumplan los criterios de autoría antes mencionados, puede designarse un nombre grupal de autoría, con o sin los nombres individuales. Cuando se envíe un manuscrito con autoría de grupo, el autor de correspondencia debería especificar el nombre del grupo si existe, e identificar claramente los miembros del grupo que acreditan y tienen responsabilidad en el trabajo como autores. La firma del artículo identifica a quien es directamente responsable del manuscrito, y MEDLINE incluye en la lista como autores los nombres de quienes aparecen como firmantes.

En la primera página del título y en el apartado «Cesión de derechos» constarán todas las personas con autoría. En el momento del envío del trabajo se deberá cumplimentar y firmar el documento proforma, la declaración de que se ha leído y aprobado el manuscrito y de que se cumplen los requisitos para la autoría:

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

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

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

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

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

Segundo documento (cuerpo del artículo)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Es recomendable incluir la siguiente información:

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

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

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

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

- Se recomienda incluir una figura o diagrama con las distintas fases del estudio, que expliquen criterios de inclusión y exclusión, cómo se realiza la selección de los participantes, las intervenciones y medidas (si se han realizado) y los pacientes y las pacientes que finalizaron el estudio.

En el caso de las revisiones, es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

Si el estudio involucra a seres humanos, tiene que mencionarse que ha sido autorizado por un Comité Ético de Investigación Clínica. Esta autorización es condición imprescindible para la aceptación del manuscrito al proceso editorial.

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

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Se presentarán de forma descriptiva, concisa y clara, sin realizar interpretaciones de los mismos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Deberán incluirse los indicadores apropiados de medición de error o incertidumbre (intervalos de confianza y/o los valores de *p*). Se aconseja incluir los diagramas de flujo para los resultados de las normativas CONSORT, PRISMA o STARD según el tipo de estudio. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

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

- Los hallazgos más relevantes.
- La comparación con publicaciones similares y diferencias con las mismas.
- El significado y la aplicación práctica de los resultados.
- La opinión sobre el tema de quienes hayan redactado el trabajo.
- Las limitaciones o problemas metodológicos que pudieran existir y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados.
- Las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.
- Si se finaliza este apartado con alguna/s conclusiones, éstas deben derivarse exclusivamente del estudio.

En los originales breves y casos clínicos la discusión debe ser corta y limitada a aspectos destacables del trabajo y no una revisión de la literatura.

Debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

Tablas: Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por página.
- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página de *Farmacia Hospitalaria*. En el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

Figuras: Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Es preferible presentarlas en dos dimensiones, con el fondo en blanco y con diferentes tonalidades de grises o tramas para distinguir entre los grupos, ya que se publicarán siempre en blanco y negro. En el caso de fotografías de personas, estarán realizadas de forma que éstas no sean identificables.

Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos independiente de las tablas.

Bibliografía: La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, tablas o figuras, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito. La mayoría de la bibliografía debería tener una antigüedad menor a 10 años, y al menos un 30% menor a 5 años. En cualquier caso deben ser consideradas relevantes en el tema abordado.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónico debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Incluir el DOI siempre que se disponga de él.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la U.S. National Library of Medicine, página web de consulta <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>; cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se citará el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado.

Ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado:

1. Artículo original o revisión:

Autores/as. Título. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.].

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp*. 2014;38(5):398-404. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.1136
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmati E, Vázquez A, et al.; Grupo de Nutrición Clínica de la SEFH. Buenas prácticas para el uso seguro de las bolsas tricamerales de nutrición parenteral. *Farm Hosp*. 2014;38(5):389-97. DOI: 10.7399/FH.2014.38.5.8085

2. Artículo original o revisión en suplemento:

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

3. Artículos pendientes de publicación:

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

4. Libros y monografías:

- Autores/as. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.
- Waugh E. Retorno a Brideshead. 5ª ed. Barcelona: Tusquest editores; 2005.
 - Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013.

5. Capítulo de libro:

Autores/as. Título del capítulo. En: Director/a o Coordinador/a del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Aldaz Pastor A, Porta Oltra B. Interacciones farmacológicas de la terapia oncológica. En: Girona Brumós L, coordinadora. Introducción a las interacciones

farmacológicas. 1ª ed. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013. p. 132-83.

6. Informe científico o técnico:

Autores/as. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

- Codex Alimentarius Commission, joint FAO/WHO food standards programme, twenty-seventh session. Report of the tenth session of the codex committee on meat hygiene. Geneva, Switzerland: Food and Agriculture Organization (FAO) and World Health Organization (WHO); 2004. ALINORM 04/27/16.

7. Tesis doctoral:

Autor/a. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

- Provenza Bernal N. Caracterización y estudio de estabilidad de fórmulas magistrales líquidas de administración oral. Barcelona: Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Barcelona; 2014.

8. Documentos legales:

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número (fecha de publicación).

- Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficiales. *Boletín Oficial del Estado*, nº 65 [16 de marzo de 2001].

9. Material electrónico:

- Artículo original o revisión de revista digital:

Autores/as. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen (número): página inicial-página final [sin repetir las decenas, centenas, etc.]*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas:

- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):398-404. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Rentero L, Iniesta C, Urbieto E, Madrigal M, Pérez MD. Causas y factores asociados a los errores de conciliación en servicios médicos y quirúrgicos. *Farm Hosp* [revista en Internet]. 2014 [consultado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf
- Monografía en Internet:

Autores/as. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Delgado O, Genua MI, Ibarra O, Morillo R, coordinadores. Modelo de Selección y Atención Farmacéutica de Pacientes Crónicos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2013 [consultado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

- Página web:

Autores/as. Título de la página [página web]. Lugar de publicación: Editor/a; Fecha de creación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- Health & Human Services. NIH US National Library of Medicine [página web]. Bethesda, MD: US National Institutes of Health; 10/10/1993 [20/10/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/>

- Base de datos en Internet:

Institución-autor/a. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [fecha de actualización; fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

- U.S. National Library of Medicine. Medical Subject Headings (MeSH) [base de datos en Internet]. Bethesda, MD: U.S. National Institutes of Health; 01/09/1999 [08/09/2014; 07/11/2014]. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/mesh/>

Obligaciones de los autores o autoras

Responsabilidades éticas

Las personas firmantes de los artículos aceptan la responsabilidad definida por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (disponible en <http://www.icmje.org/> y en *Farmacia Hospitalaria*). Deberán cumplimentar el apartado «Responsabilidades éticas» incluido en el documento proforma que los autores o autoras deberán cumplimentar y firmar junto con el envío de sus trabajos. Además, cumplimentarán el acuerdo de publicación y cesión de derechos disponible en: Garantías y cesión de derechos de propiedad intelectual (http://revistafarmaciahospitalaria.sefh.es/gdcr/form_paginal_del_titulo.doc).

Los estudios enviados, incluso los estudios observacionales de mínima intervención tanto prospectivos como retrospectivos, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités éticos de investigación clínica y confirmar que se adhieren a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>).

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

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

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

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

Cuando se presenten trabajos que analicen sospechas de reacciones adversas, deberá indicarse que éstas han sido comunicadas al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFVH). Para llevar a efecto tal notificación se podrá utilizar el portal <http://www.notificaRAM.es>

Obtención de permisos

Los autores o autoras son responsables de obtener los oportunos permisos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto a quien detente la autoría como a la editorial que ha publicado dicho material. También puede que sea necesario pedir permiso de publicación por parte de la institución que ha financiado la investigación.

Protección de datos

Los datos de carácter personal que se solicitan se tratarán en un fichero automatizado del que es titular la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) con la finalidad de gestionar la publicación del artículo. Salvo que indique lo contrario, al enviar el artículo se autoriza expresamente que los datos relativos a nombre, apellidos, dirección profesional y correo electrónico sean publicados en la revista *Farmacia Hospitalaria* y en los resúmenes anuales publicados por la SEFH en su página web <http://www.sefh.es> con la finalidad de que se conozca la autoría del artículo y de que los lectores se puedan comunicar.



Farmacia HOSPITALARIA

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

Sumario

Volumen 46. Número 3.
Mayo-Junio 2022

Editorial

- 103 Medicina de precisión en leucemia linfática crónica:
Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas
Javier Briones

Originales

- 105 Vancomicina frente a daptomicina como tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéter y causadas por grampositivos en el paciente oncológico

Betel del Rosario-García, Gloria Julia Nazco-Casariego, Juan Luis Gómez-Sirvent, Rosa García-Marrero, Dácil García-Rosado, Ana María López-Lirola, Juana María Oramas-Rodríguez, Jonathan González-García

- 109 Iniciativas para la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria

José Bruno Montoro-Ronsano, José Luis Poveda-Andrés, José Antonio Romero-Garrido, Blanca López-Chicheri Barrena, Vincenzo Alberto Vella

- 116 Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento

José Miguel Chaverri-Fernández, José Pablo Díaz-Madriz, Esteban Zavaleta-Monestel, Eugenia Cordero-García, Abigail Fallas-Mora, Rocío Escalona-Rodríguez

- 121 Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España

Estela Moreno-Martínez, Javier de la Serna-Torroba, Vicente Escudero-Vilaplana, José Ángel Hernández-Rivas, Marina Sánchez-Cuervo, Raquel Sánchez-Hernández

- 133 Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad

Alberto Artiles-Medina, Marina Sánchez-Cuervo, Victoria Gómez-Dos Santos, Emilio J. Sanz-Álvarez, Ana Álvarez-Díaz, Francisco Javier Burgos-Revilla

- 146 Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia

Kely Corrêa Benedet Baesso, Diego Zapelini do Nascimento, Alessandra de Sá Soares, Fabiana Schuelter-Trevisol

- 152 Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel

Cristina Palomo-Palomo, Dulce Guerra-Estévez, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malia, M. Mercedes Romero-Alonso



Sumario (cont.)

Volumen 46. Número 3.
Mayo-Junio 2022

157 Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento

Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Ángel Jesús Arias-Arias, Santiago Martín-Rodríguez

Revisiones

166 Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19

Emilio Jesús Alegre-del-Rey, Silvia Fénix-Caballero, Francisco Javier Salmerón-Navas, Manuel David Gil-Sierra, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Ramón L. Díaz-Alersi Rosety

173 Patient-reported outcomes y aplicaciones móviles. Revisión de su impacto en los resultados en salud de los pacientes

Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Álvaro Narrillos-Moraza, Cristina Villanueva-Bueno, Ana Herranz-Alonso, María Sanjurjo-Sáez

182 Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos

Helmi Sulaiman, Jason A. Roberts, Mohd H. Abdul-Aziz

Artículo especial

191 Análisis de la certificación en el marco de especialización farmacéutica a nivel internacional

Brian E. Lawson, Josep M. Guix-Segura

Caso clínico

199 Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab

Ester María Barreiro-Fernández, Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Carmen Martínez-Díaz, Esmeralda Ríos-Sánchez

Fe de errores

202 Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(3):126-34»

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



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 46. Number 3.
May-June 2022

Editorial

- 103 Precision medicine in chronic lymphatic leukemia:
Cost-effectiveness analysis of the new targeted therapies
Javier Briones

Originals

- 105 Vancomycin versus daptomycin for the treatment of confirmed gram-positive catheter-related bloodstream infections in oncology patients
Betel del Rosario-García, Gloria Julia Nazco-Casariego, Juan Luis Gómez-Sirvent, Rosa García-Marrero, Dácil García-Rosado, Ana María López-Lirola, Juana María Oramas-Rodríguez, Jonathan González-García
- 109 Hospital pharmacy initiatives for improving the management of patients with congenital coagulopathies
José Bruno Montoro-Ronsano, José Luis Poveda-Andrés, José Antonio Romero-Garrido, Blanca López-Chicheri Barrena, Vincenzo Alberto Vella
- 116 The risk of treatment-induced QT interval prolongation
José Miguel Chaverri-Fernández, José Pablo Díaz-Madriz, Esteban Zavaleta-Monestel, Eugenia Cordero-García, Abigail Fallas-Mora, Rocío Escalona-Rodríguez
- 121 Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain
Estela Moreno-Martínez, Javier de la Serna-Torroba, Vicente Escudero-Vilaplana, José Ángel Hernández-Rivas, Marina Sánchez-Cuervo, Raquel Sánchez-Hernández
- 133 Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles
Alberto Artiles-Medina, Marina Sánchez-Cuervo, Victoria Gómez-Dos Santos, Emilio J. Sanz-Álvarez, Ana Álvarez-Díaz, Francisco Javier Burgos-Revilla
- 146 Use of tracking drugs for the search of intra-hospital adverse reactions: a pharmacovigilance study
Kely Corrêa Benedet Baesso, Diego Zapelini do Nascimento, Alessandra de Sá Soares, Fabiana Schuelter-Trevisol
- 152 Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital
Cristina Palomo-Palomo, Dulce Guerra-Estévez, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malia, M. Mercedes Romero-Alonso
- 157 Concordance between expectations and preferences of patients and evaluation criteria of the European Medicines Agency
Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Ángel Jesús Arias-Arias, Santiago Martín-Rodríguez



Contents *(cont.)*

Volume 46. Number 3.
May-June 2022

Reviews

- 166 Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19
Emilio Jesús Alegre-del-Rey, Silvia Fénix-Caballero, Francisco Javier Salmerón-Navas, Manuel David Gil-Sierra, Jesús Francisco Sierra-Sánchez, Ramón L. Díaz-Alersí Rosety
- 173 Patient-reported outcomes and mobile applications. A review of their impact on patients' health outcomes
Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Álvaro Narrillos-Moraza, Cristina Villanueva-Bueno, Ana Herranz-Alonso, María Sanjurjo-Sáez
- 182 Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients
Helmi Sulaiman, Jason A. Roberts, Mohd H. Abdul-Aziz

Special article

- 191 Evaluating board certification within international advance pharmacy practice frameworks
Brian E. Lawson, Josep M. Guiu-Segura

Clinical case

- 199 Inclusion of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol
Ester María Barreiro-Fernández, Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Carmen Martínez-Díaz, Esmeralda Ríos-Sánchez

Erratum

- 202 Erratum found in «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(3):126-34»
Eduardo Tejedor-Tejada, Pablo Nieto-Guindo, Javier Tejedor-Tejada, Estrella Martínez-Velasco, Araceli Gómez-Sánchez



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas

Precision medicine in chronic lymphatic leukemia: Cost-effectiveness analysis of the new targeted therapies

Javier Briones

Servicio de Hematología, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España.

Autor para correspondencia

Javier Briones Meijide
Calle Mas Casanovas, 90
08041 Barcelona. España.

Correo electrónico:
JBriones@santpau.cat

Recibido el 26 de abril de 2022;
aceptado el 3 de mayo de 2022.
Early Access date (05/07/2022).
DOI: 10.7399/fh.13280

Cómo citar este trabajo

- Briones J. Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas.
- Farm Hosp. 2022;46(3):103-4.

La leucemia linfática crónica (LLC) es el tipo de leucemia crónica más frecuente en el mundo occidental, con una prevalencia de 5 casos por 100.000 habitantes¹. La LLC es una neoplasia diagnosticada en gente mayor, mediana de edad de 70 años; más del 70% de los pacientes tienen más de 65 años en el momento del diagnóstico. Se caracteriza por presentar un curso clínico extraordinariamente heterogéneo; algunos pacientes no presentan síntomas ni requieren tratamiento durante décadas, mientras que en otros la enfermedad muestra un curso rápido y, en ocasiones, un comportamiento clínico agresivo.

La LLC es una de las neoplasias hematológicas que más se ha beneficiado de las terapias dirigidas frente a moléculas selectivamente expresadas en las células tumorales ("medicina de precisión"). En los últimos años se han desarrollado una serie de fármacos que han cambiado el panorama de esta enfermedad en cuanto a respuestas y supervivencia. Entre ellos destacan los inhibidores de la tirosina-cinasa de Bruton (BTK), como ibrutinib, inhibidores de bcl-2 (venetoclax) y varios anticuerpos monoclonales dirigidos frente a la molécula CD20 (rituximab, ofatumumab, obinutuzumab)². Por otra parte, numerosos estudios biológicos han puesto de manifiesto una serie de alteraciones citogenéticas y moleculares que confieren muy mal pronóstico, y en los últimos años se ha hecho hincapié en estudios clínicos dirigidos a este grupo de pacientes (por ejemplo, LLC con delección del cromosoma 17p, mutaciones de p53). Es de destacar el hecho de que la existencia de dichas alteraciones condiciona la elección del tratamiento de primera línea. Con los nuevos fármacos descritos, el uso de la inmunoterapia ha quedado cada vez más restringido a pacientes *fit* con unas características biológicas de la LLC específicas (ausencia de alteraciones de p53 y patrón mutado en los genes de la región variable de las inmunoglobulinas, IGVH).

Hasta muy recientemente, el tratamiento de primera línea en pacientes mayores de 70 años o aquellos no *fit* para recibir inmunoterapia consistía en el uso de inhibidores de BTK (ibrutinib) o una combinación de anti-CD20 más clorambucil en aquellos pacientes con contraindicación para recibir inhibidor de BTK. En el resto de los pacientes, el tratamiento recomendado es inhibidor de BTK, excepto en aquellos pacientes *fit* que muestren una LLC con patrón mutado de IGVH, que podrían recibir quimio-

inmunoterapia (por ejemplo, FCR). Por lo tanto, los inhibidores de BTK se posicionan actualmente como un pilar fundamental en el tratamiento de la LLC. En estudios a largo plazo en primera línea, ibrutinib, administrado hasta progresión o toxicidad, consigue un incremento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en todos los grupos de riesgo³. A diferencia de lo que ocurre en pacientes que reciben el fármaco en fases avanzadas (segunda o tercera línea de tratamiento), los pacientes en primera línea tienen una mayor tolerancia, de forma que más del 70% de los pacientes en respuesta continúan recibiendo ibrutinib más allá de los 4 años. Si bien existen estudios preliminares que sugieren que un grupo seleccionado de pacientes con estas características podrían mantener la respuesta una vez suspendido el fármaco⁴, la discontinuación de ibrutinib en pacientes con buena respuesta no está bien establecida en la práctica clínica, lo que hace que el tratamiento se mantenga hasta progresión o toxicidad. En pacientes que reciben el fármaco en primera línea, la mediana de duración del mismo es de 5 años, lo que supone un elevado coste económico para el sistema de salud⁵.

La introducción de nuevos fármacos ha permitido aumentar las opciones terapéuticas en pacientes en primera línea. Venetoclax es un inhibidor oral selectivo de BCL-2 que consigue altas tasas de respuestas en pacientes con LLC en recidiva, incluyendo respuestas con enfermedad mínima residual (EMR) negativa⁶. Estos datos han llevado a estudiar dicho fármaco en pacientes con LLC en primera línea. Venetoclax en combinación con obinutuzumab (O) mostró resultados superiores en tasa de respuestas completas y SLP comparado con la combinación O-clorambucil⁷. Además,



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

la combinación venetoclax-O dio lugar a una alta tasa de respuestas con EMR negativa, hecho que se asocia a una mayor SLP. Estos datos han llevado al posicionamiento de la combinación venetoclax-O como una de las opciones de tratamiento de primera línea en pacientes con LLC, con ibrutinib como otra de las alternativas⁸.

Dado el panorama actual de tratamiento de primera línea en pacientes con LLC, en el que la utilización de quimioinmunoterapia, por ejemplo, FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximab) tiene una indicación cada vez más reducida, es imprescindible realizar análisis farmacoeconómicos y de coste-eficacia con las nuevas combinaciones de terapias dirigidas.

El estudio de Moreno *et al.*⁹ es extraordinariamente oportuno, por cuanto realiza un análisis de coste-eficacia de las principales combinaciones estudiadas en diversos ensayos clínicos en pacientes con LLC. El estudio concluye que la combinación de venetoclax-O presenta un menor coste comparado con otros fármacos, especialmente ibrutinib. El resultado es de gran relevancia para la selección de la terapia, pues ambas opciones están disponibles como tratamiento de primera línea actualmente. Aunque no existen estudios comparativos entre venetoclax-O e ibrutinib, los datos del estudio CLL-14 (en primera línea) y MURANO (en pacientes en recidiva)¹⁰ muestran la alta efectividad de la combinación venetoclax-O, incluyendo respuestas profundas (con EMR negativa). Sin duda, una de las razones del menor coste de la combinación venetoclax-O resulta del esquema de administración, con una duración fija (12 o 24 meses), en contraste con

la administración indefinida en la práctica habitual con ibrutinib. Algunos inconvenientes de esta combinación que han de ser igualmente evaluados son la necesidad de administración endovenosa de obinutuzumab, así como de ingreso en situaciones de alto riesgo de lisis tumoral y, muy relevante el momento actual, el posible impacto negativo que la administración de un anticuerpo anti-CD20 pueda tener en el desarrollo de COVID-19. En cualquier caso, sería deseable incluir en el diseño de los ensayos clínicos esquemas terapéuticos que contemplen la administración de fármacos por un período de tiempo fijo o, alternativamente, la interrupción del fármaco en aquellos pacientes que alcancen una respuesta completa mantenida, con el objetivo de conseguir esquemas terapéuticos con mayor coste-eficacia.

Por último, conviene tener en cuenta el potencial papel de la terapia con células T modificadas genéticamente con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR-T). Estudios recientes con CART19 en pacientes con LLC en recidiva tras múltiples tratamientos (100% ibrutinib y 60% venetoclax) mostraron una alta tasa de respuestas, con un 45% de respuestas completas¹¹. Dado el posicionamiento de las terapias CART19 en líneas más precoces en pacientes con linfoma B agresivo (actualmente en evaluación en segunda línea), no es descartable un futuro próximo en el que se contemple la terapia CART en pacientes con LLC en fases iniciales. Los estudios de eficacia y toxicidad contribuirán a fijar el posicionamiento terapéutico de la terapia CART en LLC, si bien el hecho de que se administra en dosis única constituye una primera ventaja.

Bibliografía

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia [internet]. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Wiedmeier-Nutor J, Leis J. Chronic lymphocytic leukemia: Chemotherapy Free and Other Novel Therapies Including CAR T. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;6:904-19.
3. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, *et al.* Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood.* 2018;131:1910-9.
4. Lengerke Díaz P, Choi M, Moreno-Cortés EF, Forero JV, Vélez-Luján J, Amaya-Chanaga C, *et al.* Long-Term Sustained Responses Following Ibrutinib Discontinuation after Frontline Therapy with Obinutuzumab Plus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2020;136 [Suppl 1]: 33-4.
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;35:166-74.
6. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, *et al.* Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:311-22.
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1188-200.
8. Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax en combinación con obinutuzumab en leucemia linfática crónica. Ministerio de Sanidad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. IPT, 10/2022.
9. Moreno-Martínez E, De la Serna-Torroba J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R. Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España. *Farm Hosp.* 2022;46(3):103-4.
10. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, *et al.* Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38:4042-54.
11. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason J, *et al.* Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of isocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood.* 2022;139:1794-806.



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

Precision medicine in chronic lymphatic leukemia: Cost-effectiveness analysis of the new targeted therapies

Medicina de precisión en leucemia linfática crónica: Análisis de coste-efectividad de nuevas combinaciones dirigidas

Javier Briones

Hematology Department, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona, Spain.

Author of correspondence

Javier Briones Meijide
Calle Mas Casanovas, 90
08041 Barcelona, Spain.

Email:
JBriones@santpau.cat

Received 26 April 2022;
Accepted 3 May 2022.
Early Access date (05/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.13280

How to cite this paper

- Briones J. Precision medicine in chronic lymphatic leukemia: Cost-effectiveness analysis of the new targeted therapies.
- Farm Hosp. 2022;46(3):103-4.

Chronic lymphatic leukemia (CLL) is the most frequent kind of chronic leukemia in the Western World, with a prevalence of 5 cases per 100,000 inhabitants¹. CLL is a neoplasm that is diagnosed mostly in the elderly (70% of patients are over 65 at the time of diagnosis and median patient age is 70 years). The condition is characterized by a widely heterogeneous clinical presentation, whereby some patients are without symptoms and may not require treatment for decades while others experience a rapid progression of the disease, which may on occasion exhibit an aggressive clinical behavior.

CLL is one of the hematologic neoplasms that has benefited the most from therapies targeted at molecules selectively expressed in tumor cells (precision medicine). A series of novel drugs have been developed in the last few years that have changed the prognosis of the disease in terms of response and survival. These include Burton's tyrosine kinase (BTK) inhibitors such as ibrutinib, bcl-2 inhibitors like venetoclax, and several monoclonal antibodies targeted at the CD20 molecule (rituximab, ofatumumab, and obinotuzumab)². Moreover, following the publication of biological studies that brought to light a series of cytogenetic and molecular alterations associated with poor prognosis, several groups have recently undertaken clinical trials in an attempt to improve the prognosis of patients with CLL and chromosome 17p deletion or p53 gene mutations. These alterations significantly affect the choice of first-line treatment. The advent of the new drugs has resulted in immune-chemotherapy being increasingly administered only to patients with a satisfactory functional status whose CLL is not accompanied by p53 gene alterations and who exhibit mutated immunoglobulin heavy chain variable region (IgVH) genes.

Until very recently, first-line treatment in patients under 70 years of age or in those unfit to receive immune therapy consisted in the use of BTK inhibitors (ibrutinib) or a combination of anti-CD20 therapy plus chlorambucil in patients where BTK inhibitors were contraindicated. The recommended treatment for all other patients was a BTK inhibitor, except for fit patients with mutated IgVH genes, who could be amenable to immune-chemotherapy (e.g., FCR). BTK inhibitors have been regarded as a mainstay in the treatment of CLL. A series of long-term first-line studies have shown that ibrutinib, administered until progression or toxicity, achieves a significant

increase in progression-free survival (PFS) in all risk groups³. Contrary to what happens in patients who receive the drug at an advanced stage of the disease (second or third line of treatment), first-line patients usually exhibit greater tolerance, with over 70% of those responding to the treatment receiving ibrutinib for more than four years. Although some preliminary analyses have shown that a selected group of these patients could maintain their response once the drug has been suspended⁴, discontinuation of ibrutinib in patients with a satisfactory response has not been well established in clinical practice, the treatment being typically maintained until progression or toxicity. Median duration of treatment in patients who receive the drug as first-line therapy is usually five years, which entails a high economic cost for the health system⁵.

The introduction of new drugs has made it possible to increase the therapeutic options available to first-line patients. Venetoclax is a selective oral BCL2 inhibitor capable of achieving high response rates in CLL patients who are in remission, including those testing negative for minimal residual disease (MRD)⁶. These findings have generated an interest in analyzing the effect of the drug on first-line CLL patients. The combination of venetoclax and obinotuzumab (O) showed superior results in terms of complete response and PFS as compared with the O-chlorambucil combination⁷. In addition, the venetoclax-O combination resulted in a high rate of responses with negative MRD, which is associated with higher PFS. These findings have positioned the venetoclax-O combination as an alternative first-line treatment for patients with CLL, on a par with ibrutinib⁸.



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.

Given the current situation of first-line CLL treatment, where the indication of immune-chemotherapy (e.g., FCR) is becoming increasingly limited, it is essential to conduct pharmaco-economic and cost-efficiency analyses of new combinations of targeted therapies.

The study by Moreno *et al.*⁹ included in this issue is extremely timely as it performs a cost-efficiency analysis of the main combinations studied in different clinical trials with CLL patients. The study concludes that the venetoclax-O combination is associated with a lower cost than other drugs, particularly ibrutinib. This finding is of great relevance for therapy selection, as both options are currently available as first-line treatment. Although no studies have so far compared venetoclax-O vs. ibrutinib, the findings of the CLL-14 (first-line) study and of the MURANO study (in patients in remission)¹⁰ demonstrate the high effectiveness of the venetoclax-O combination, including a complete response (with negative MRD). Undoubtedly, one of the reasons behind the lower cost associated with the venetoclax-O combination has to do with its fixed dosing regimen (12 or 24 months), which contrasts with the indefinite administration required by ibrutinib. Some of the drawbacks of the venetoclax-O combination, which must be duly considered, are the intravenous administration required for obinutuzumab, the need to admit patients

at high risk of tumor lysis and, very importantly, the potential negative impact that an anti-CD20 antibody may have for the development of COVID-19. In any event, future clinical trials should look into therapeutic regimens that contemplate the administration of drugs for a fixed period or, alternatively, or analyze the possibility of discontinuing the drug in patients achieving a sustained complete response, as this would enable the introduction of more cost-effective therapeutic regimens.

Lastly, mention must be made of the potential role of treatments using genetically engineered T-cells equipped with chimeric antigen receptors (CAR-Ts). Recent studies with CART19 cells in CLL patients in remission further to multiple treatments (100% ibrutinib and 60% venetoclax) produced a high response rate, with 45% complete responses¹¹. Given that CART19 therapies are often administered at earlier stages in patients with aggressive B lymphomas (currently under evaluation for second-line treatment), it cannot be ruled out that CART therapy may in the near future be contemplated for early-stage CLL patients. Efficacy and toxicity studies will contribute to establishing the therapeutic positioning of CART therapy in the context of CLL, although the fact CART-T can be administered in one single dose is already a significant advantage.

Bibliography

1. National Cancer Institute. SEER Stat Fact Sheets: Chronic Lymphocytic Leukemia [Internet]. Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/clyl.html>
2. Wiedmeier-Nutor J, Leis J. Chronic Lymphocytic Leukemia: Chemotherapy Free and Other Novel Therapies Including CAR T. *Curr Treat Options Oncol.* 2022;6:904-19.
3. O'Brien S, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum K, *et al.* Single-agent ibrutinib in treatment-naïve and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: a 5-year experience. *Blood.* 2018 131:1910-9.
4. Lengerke Díaz P, Choi M, Moreno-Cortés EF, Forero JV, Vélez-Luján J, Amaya-Chanaga C, *et al.* Long-Term Sustained Responses Following Ibrutinib Discontinuation after Frontline Therapy with Obinutuzumab Plus Ibrutinib in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia. *Blood.* 2020;136 (Suppl 1): 33-4.
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;35:166-74.
6. Roberts AW, Davids MS, Pagel JM, Kahl BS, Puvvada SD, Gerecitano JF, *et al.* Targeting BCL2 with venetoclax in relapsed chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med.* 2016;374:311-22.
7. Al-Sawaf O, Zhang C, Tandon M, Sinha A, Fink AM, Robrecht S. Venetoclax plus obinutuzumab versus chlorambucil plus obinutuzumab for previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL14): follow-up results from a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21:1188-200.
8. Informe de posicionamiento terapéutico de venetoclax en combinación con obinutuzumab en leucemia linfática crónica. Ministerio de Sanidad; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. IPT, 10/2022.
9. Moreno-Martínez E, De la Serna-Torrobá J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R. Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España. *Farm Hosp.* 2022;46(3):103-4.
10. Kater AP, Wu JQ, Kipps T, Eichhorst B, Hillmen P, D'Rozario J, *et al.* Venetoclax Plus Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia: 4-Year Results and Evaluation of Impact of Genomic Complexity and Gene Mutations From the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2020;38:4042-54.
11. Siddiqi T, Soumerai JD, Dorritie KA, Stephens DM, Riedell PA, Arnason J, *et al.* Phase 1 TRANSCEND CLL 004 study of lisocabtagene maraleucel in patients with relapsed/refractory CLL or SLL. *Blood.* 2022;139:1794-806.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Vancomicina frente a daptomicina como tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéter y causadas por grampositivos en el paciente oncológico

Vancomycin versus daptomycin for the treatment of confirmed gram-positive catheter-related bloodstream infections in oncology patients

Betel del Rosario-García¹, Gloria Julia Nazco-Casariago¹,
Juan Luis Gómez-Sirvent², Rosa García-Marrero³, Dácil García-Rosado²,
Ana María López-Lirola², Juana María Oramas-Rodríguez³,
Jonathan González-García¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. España. ²Servicio de Enfermedades Infecciosas, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. España. ³Unidad de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. España.

Autor para correspondencia

Jonathan González García
Carretera General La Cuesta, s/n
38320 San Cristóbal de La Laguna
(Santa Cruz de Tenerife), Canarias.
España.

Correo electrónico:
jonathangnz@hotmail.com

Recibido el 12 de mayo de 2021;
aceptado el 6 de diciembre de 2021.
Early Access date (04/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.11724

Cómo citar este trabajo

Del Rosario-García B, Nazco-Casariago GJ, Gómez-Sirvent JL, García-Marrero R, García-Rosado D, López-Lirola AM, Oramas-Rodríguez JM, González-García J. Vancomicina frente a daptomicina como tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéter y causadas por grampositivos en el paciente oncológico. Farm Hosp. 2022;46(3):105-8.

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad de la daptomicina frente a la vancomicina en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular en pacientes oncológicos.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes ingresados en la Unidad de Oncología-Médica entre 2010-2018 con infección del torrente sanguíneo asociada a catéter vascular causada por grampositivos, y que fueron tratados con vancomicina o daptomicina. Como objetivos principales se determinaron la tasa de mortalidad por todas las causas a los 30 días, el reingreso hospitalario a los 30 días y la duración de la estancia hospitalaria.

Resultados: El estudio incluyó 70 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular: el 61,4% (n = 43) recibió vancomicina y el 38,6% (n = 27) daptomicina. El 78,5% (n = 55) de las bacterias aisladas presentaron una concentración mínima inhibitoria de vancomicina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. No se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la tasa de mortalidad a 30 días [32,6% (n = 14)]

Abstract

Objective: To analyse the effectiveness and safety of daptomycin versus vancomycin on the management catheter-related bloodstream infections in oncology patients.

Method: A retrospective study was carried out including all patients admitted at the Medical Oncology Unit between 2010 and 2018 with positive blood cultures confirmed catheter-related bloodstream infections due to gram-positive microorganism, who were treated with either vancomycin or daptomycin. The primary end point was all cause 30-days mortality, 30-days hospital readmission and length of hospital stay (length of hospital stay).

Results: A total of 70 patients with catheter-related bloodstream infections were included in the present study: vancomycin was administered to 61.4% (n = 43) and daptomycin to 38.6% (n = 27) of patients. 78.5% (n = 55) of isolated bacteria showed a vancomycin minimum inhibitory concentration $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. No differences were observed between the two groups of patients regarding the 30-day mortality rate rate

PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Vancomicina; Bacteriemia;
Catéter venoso central.

KEYWORDS

Daptomycin; Vancomycin; Bloodstream infections;
Central venous catheter.



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.

frente al 29,6% [n = 8]; $p = 0,797$), la tasa de reingreso a 30 días (30,2% [n = 13] frente al 29,6% [n = 8]; $p = 0,957$) o la duración de la hospitalización (18,9 frente a 16,5 días; $p = 0,562$). La tasa de nefrotoxicidad fue equivalente en ambos grupos: 7% (n = 3) para vancomicina frente al 7,4% (n = 2) para daptomicina ($p = 0,946$).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que ambos antibióticos son equivalentes en su seguridad y eficacia. Por ello, vancomicina debería seguir siendo el tratamiento de elección para la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter vascular, especialmente en centros con una baja prevalencia de cepas con una susceptibilidad disminuida a vancomicina.

Introducción

Los catéteres venosos centrales se utilizan habitualmente para administrar tratamiento antineoplásico en pacientes oncológicos. No obstante, su uso no está exento de complicaciones, debidas principalmente a infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular (ITSAC), que provocan una mortalidad de entre el 12 y el 25%^{1,2}. A menudo son causadas por bacterias grampositivas (75%)³. Puesto que un 80% de las cepas de *Staphylococcus coagulasa-negativo* son resistentes a meticilina y que se ha producido un aumento en la prevalencia del *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, la vancomicina y la daptomicina se han convertido en el tratamiento de elección en cuadros de ITSAC^{2,4,5}. Aunque hasta ahora ambos antibióticos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las ITSAC, son pocos los estudios comparativos que aborden su efectividad y seguridad⁶.

En este estudio se presenta un análisis de la efectividad y seguridad de la daptomicina frente a la vancomicina en pacientes con tumores sólidos en el contexto de la práctica clínica diaria.

Métodos

Diseño del estudio y criterios de selección de los pacientes

En este estudio retrospectivo se evaluó la efectividad y seguridad de la vancomicina en comparación con la daptomicina en pacientes con tumores sólidos e ITSAC causadas por grampositivos. Todo paciente oncológico con ITSAC causada por grampositivos hospitalizado durante un período de ocho años (2010-2018) en un hospital de 822 camas situado en Tenerife (España) podía ser candidato a ser reclutado para el estudio. Para ser incluidos, los pacientes debían tener una edad \geq de 18 años, un tumor sólido, presentar una infección por bacterias grampositivas y certeza de que el origen de la bacteriemia no pudiera ser otro que un catéter venoso central. Los pacientes debían estar recibiendo tratamiento con vancomicina o daptomicina. El tratamiento se consideró empírico cuando se administraba una pauta antimicrobiana dentro de las 24 horas de extracción de la muestra sanguínea, sin conocerse aún si existía susceptibilidad. La elección de vancomicina o daptomicina dependía de la preferencia de cada facultativo.

Los pacientes que presentaran malignidad hematológica o neutropenia quedaron excluidos del estudio, así como aquellos en los que ningún agente etiológico pudo ser identificado o en los que se confirmó la presencia de una ITSAC causada por gramnegativos. También se excluyeron los pacientes en los que se hubiera modificado el tratamiento antibiótico.

Debido al diseño retrospectivo y observacional del estudio, no se requirió consentimiento informado ni aprobación por el comité de ética del centro.

Variables clínicas evaluadas

Los resultados del estudio se evaluaron tomando en consideración datos demográficos y el índice de comorbilidad de Charlson, que permite hacerse una idea general de la gravedad de la enfermedad⁷. Se registraron la dosis de antibiótico administrada, así como la frecuencia de administración y la duración del tratamiento. A efectos de la evaluación

(32,6% [n = 14] versus 29,6% [n = 8]; $p = 0,797$), the 30-day re-admission rate (30.2% [n = 13] versus 29.6% [n = 8]; $p = 0.957$) or the length of hospital stay (18.9 versus 16.5 days; $p = 0.562$). Nephrotoxicity rate was equivalent in both groups: a 7% (n = 3) of vancomycin group versus a 7.4% (n = 2) of daptomycin group ($p = 0.946$).

Conclusions: Our results show that both antibiotics are equivalent in their safety and effectiveness. Therefore, vancomycin should continue being the treatment of choice for gram-positive catheter-related bloodstream infections, in particular at hospital centres with a low prevalence of strains that show diminished susceptibility to vancomycin.

de la seguridad, se definió la nefrotoxicidad como un incremento de la creatinina en sangre del 50% o de 0,5 mg/dl, si este último valor era mayor, en al menos dos mediciones consecutivas desde el comienzo del tratamiento antibiótico hasta el tercer día posterior al final del tratamiento⁸. Se midieron los valores de creatinina-fosfocinasa en los sujetos tratados con daptomicina. Se consideró que la elevación era clínicamente significativa cuando se superaba el límite superior de la normalidad en cinco veces (es decir, 0,850 U/l).

La susceptibilidad al tratamiento antibiótico se confirmó por microdilución en caldo, según las guías del Clinical and Laboratory Standards Institute⁹. Las categorías clínicas se determinaron según los puntos de corte definidos en los criterios del European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing¹⁰, retirándose los catéteres venosos centrales en pacientes con una ITSAC por *Staphylococcus aureus* documentada.

Definiciones y evaluación de los resultados

Las ITSAC se clasificaron según las guías clínicas vigentes de la Infectious Diseases Society of America⁵.

El criterio de evaluación primario se definió como la combinación de la tasa de mortalidad a 30 días (M30), la tasa de reingreso a 30 días (R30) y la duración de la hospitalización (DH). La M30 se definió como la tasa de mortalidad observada a partir del cultivo inicial, y la R30 como la tasa de reingresos por cualquier razón dentro de los 30 días posteriores al cultivo inicial.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando la prueba de chi cuadrado para comparar los valores de M30 y R30 de ambos grupos experimentales con el paquete SPSS Statistics v. 25.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, Estados Unidos). Para el estudio de la nefrotoxicidad en los diferentes grupos también se seleccionó la prueba de chi cuadrado. Las diferencias entre las características basales de ambos grupos de pacientes fueron evaluadas mediante la prueba U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas continuas y, alternativamente, la prueba de chi cuadrado para las variables dicotómicas. El nivel de significación estadística se estableció en un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características demográficas de la población estudiada

Un total de 558 pacientes oncológicos que habían sufrido un episodio compatible con ITSAC fueron tratados con vancomicina o daptomicina. Entre ellos, 70 cumplían con los criterios de inclusión y el 47,1% (n = 33) eran hombres, siendo la edad media de la muestra de 57,9 años (desviación estándar = 11,5). El 61,4% (n = 43) de estos pacientes fueron tratados con vancomicina y el 38,6% (n = 27) con daptomicina.

Las características basales de los dos grupos se detallan en la tabla 1. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características basales de ambos grupos; la única diferencia tuvo que ver con el porcentaje de infecciones causado por *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina, que era más elevado en el grupo de pacientes tratados

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes

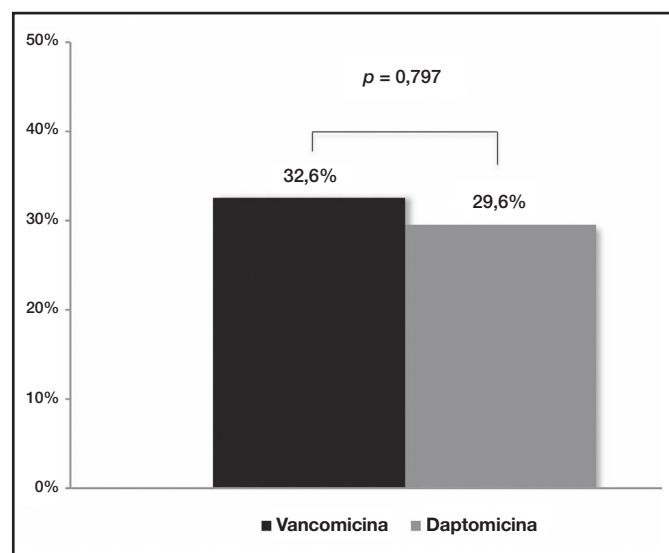
	Grupo de vancomicina (n = 43)	Grupo de daptomicina (n = 27)	Valor p
Edad, media (DE)	58,1 (10,2)	57,5 (13,5)	0,604
Sexo, varón, n (%)	21 (48,8)	12 (44,4)	0,720
Índice de comorbilidad de Charlson, media (RIC)	8,5 (2-12)	8,8 (3-16)	0,256
Lesión renal aguda, n (%)	3 (7,0)	2 (7,4)	0,946
Duración de la terapia en días, mediana (RIC)	11,12 (2-21)	8,41 (2-17)	0,060
Total DH en días, media (DE)	18,9 (3-74)	16,5 (4-81)	0,562

DE: desviación estándar; DH: duración de la hospitalización; n: número de pacientes; RIC: rango intercuartílico.

con daptomicina (33,3% [n = 9] frente al 11,6% [n = 5]; p = 0,027) (Tabla 2).

Se realizó un seguimiento farmacológico de las concentraciones plasmáticas de vancomicina sólo en el 23,3% (n = 10) de los pacientes (dosis media: 14,1 mg/kg/12 h; rango intercuartílico [RIC]: 1,8-19,6). La dosis media diaria de vancomicina fue de 568,7 mg (dosis media: 7,43 mg/kg/día; RIC: 4,2-12,3).

Figura 1. Mortalidad a 30 días por cualquier causa de vancomicina frente a daptomicina.



Evaluación de la efectividad

No se observaron diferencias en la M30 entre los pacientes tratados con vancomicina y aquellos que recibieron daptomicina (32,6% [n = 14] frente al 29,6% [n = 8], respectivamente [p = 0,797]) (Figura 1). Tampoco se encontraron diferencias en cuanto a la R30 (30,2% [n = 13] para el grupo de vancomicina frente al 29,6% [n = 8] para el de daptomicina [p = 0,957]) (Figura 2). Igualmente, la DH fue similar en ambos grupos de

Figura 2. Tasa de reingresos hospitalarios a 30 días.

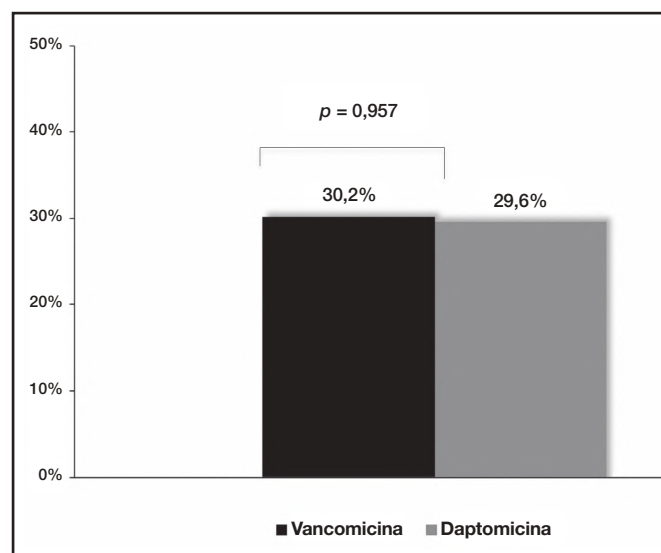


Tabla 2. Características de los microorganismos causantes de infecciones del catéter intravascular central

	Todos (n = 70)	Grupo vancomicina (n = 43)	Grupo daptomicina (n = 27)	Valor p
Patógeno causante, n (%)				
MRSA	4 (5,7)	4 (9,3)	0	0,103
MSSA	14 (20,0)	5 (11,6)	9 (33,3)	0,027
MR-CNS	30 (42,9)	18 (41,8)	12 (44,4)	0,832
MS-CNS	17 (24,3)	12 (27,9)	5 (18,5)	0,373
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (7,1)	4 (9,3)	1 (3,7)	0,376
Vancomicina CMI, n (%)				
≤ 0,5 µg/ml	18 (25,7)	13 (30,2)	5 (18,5)	0,275
1 µg/ml	37 (52,8)	22 (51,2)	15 (55,5)	0,720
2 µg/ml	15 (21,4)	8 (18,6)	7 (27,9)	0,467

CMI: concentración mínima inhibitoria; MR-CNS: *Staphylococcus coagulasa-negativo* resistente a meticilina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MS-CNS: *Staphylococcus coagulasa-negativo* susceptible a meticilina; MSSA: *Staphylococcus aureus* susceptible a meticilina; n: número de pacientes.

tratamiento (18,9 días [RIC: 3-74] para el grupo de vancomicina frente a 16,5 días [RIC: 4-81] para el de daptomicina ($p=0,562$]) (Tabla 1).

Evaluación de la seguridad

La tasa de nefrotoxicidad fue similar en ambos grupos de tratamiento: 7% ($n=3$) de los pacientes tratados con vancomicina frente al 7,4% ($n=2$) de los que recibieron daptomicina ($p=0,946$) (Tabla 1). Uno de los pacientes tratados con vancomicina registró una insuficiencia renal y dos desarrollaron una enfermedad renal. En el caso del grupo de daptomicina, dos pacientes sufrieron enfermedad renal. No se observó un aumento significativo de los niveles de creatina-fosfocinasa en nuestra cohorte de pacientes.

Discusión

Son pocos los estudios que realizan una comparación directa entre el uso de vancomicina y daptomicina para el tratamiento de ITSAC en pacientes oncológicos⁶. Por lo tanto, aún no existe consenso sobre cuál es la mejor alternativa de tratamiento para estos pacientes.

Nuestro estudio demuestra que, en la práctica clínica rutinaria, la vancomicina presenta un grado de efectividad similar al de la daptomicina para el tratamiento de estas infecciones. Cabe destacar que la equivalencia en materia de efectividad observada en este análisis se ha alcanzado a pesar del uso de dosis infraterapéuticas de vancomicina en la mayoría de los pacientes y una optimización farmacocinética de la pauta de dosificación en el 76,6% de los casos, en línea con las recomendaciones vigentes¹¹.

Chaftari *et al.* llevaron a cabo el único análisis comparativo entre ambas alternativas terapéuticas en pacientes oncológicos con ITSAC⁶. Estos autores compararon una cohorte de 38 pacientes oncológicos con sospecha o confirmación de ITSAC tratados con daptomicina con una cohorte histórica de 40 pacientes tratados con vancomicina. En este estudio, la daptomicina demostró ser capaz de una erradicación bacteriológica y de una resolución clínica más rápidas⁶.

Por el contrario, nuestro estudio evidenció que la daptomicina no presentaba ningún beneficio sobre la vancomicina en pacientes oncológicos con confirmación de ITSAC causada por grampositivos. Podría especularse que la diferencia en los resultados de nuestro estudio y el de Chaftari podría atribuirse, al menos en parte, a diferencias en las cepas bacterianas aisladas. En nuestro estudio, el 78,5% de las bacterias aisladas exhibieron una concentración mínima inhibitoria (CMI) de vancomicina ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$, mientras que Chaftari *et al.* determinaron que el 74,3% de las cepas de

Staphylococcus aureus presentaban una CMI de vancomicina de entre 1 y 2 $\mu\text{g/ml}$ ⁶.

Este estudio se llevó a cabo en una única institución y fue de naturaleza retrospectiva, lo que podría limitar su aplicabilidad en otros contextos. Estos resultados deberán ser validados en ensayos de eficacia comparativos de carácter prospectivo, aleatorizado y controlado. No obstante, variables tales como el índice de Charlson, que proporciona información sobre los factores que condicionan las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad en distintos pacientes, fueron tomadas en consideración para reducir posibles sesgos. En definitiva, se procuró equilibrar al máximo las características basales de ambos grupos de tratamiento.

Este estudio presenta la que hasta la fecha es la mayor cohorte de pacientes oncológicos confirmada, comparando la efectividad y seguridad de ambas alternativas terapéuticas. Los resultados indican que ambos antibióticos son equivalentes tanto en materia de seguridad como de efectividad. Los datos recabados permiten concluir que la vancomicina debe seguir utilizándose para el tratamiento de estas infecciones, especialmente en centros caracterizados por una baja prevalencia de cepas con escasa susceptibilidad a la vancomicina.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

En este trabajo se han analizado la efectividad y la seguridad de daptomicina frente a vancomicina en pacientes oncológicos con infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular. Puesto que, hasta la fecha, pocos estudios han comparado ambas alternativas terapéuticas en cuanto a su idoneidad para el manejo de ese tipo de infecciones, queda aún por determinar cuál de las dos es la más adecuada para este grupo de pacientes.

Este estudio supone la mayor cohorte de pacientes oncológicos con infecciones relacionadas con el catéter comparando la efectividad y seguridad de vancomicina versus daptomicina. El estudio añade nueva evidencia mostrando equivalencia.

Bibliografía

- Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(2):115-24. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.12.002
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):645-57. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70235-9
- Raad I, Hachem R, Hanna H, Bahna P, Chatzinikolaou I, Fang X, *et al.* Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(8):549-56. DOI: 10.1007/s10096-007-0320-6
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870-926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. DOI: 10.1086/599376
- Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, *et al.* Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(2):182-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.015
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(5):538-46. DOI: 10.1038/sj.ki.5002743
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2017.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, 2021 [página web] [01/01/2021; 05/05/2021]. Disponible en: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Vancomycin versus daptomycin for the treatment of confirmed gram-positive catheter-related bloodstream infections in oncology patients

Vancomicina frente a daptomicina como tratamiento de las bacteriemias asociadas a catéter y causadas por grampositivos en el paciente oncológico

Betel del Rosario-García¹, Gloria Julia Nazco-Casariago¹,
Juan Luis Gómez-Sirvent², Rosa García-Marrero³, Dácil García-Rosado²,
Ana María López-Lirola², Juana María Oramas-Rodríguez³,
Jonathan González-García¹

¹Department of Pharmacy, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. Spain. ²Department of Infectious Disease, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. Spain. ³Oncology Unit, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, Tenerife. Spain.

Author of correspondence

Jonathan González García
Carretera General La Cuesta, s/n
38320 San Cristóbal de La Laguna
(Santa Cruz de Tenerife), Canarias.
Spain.

Email:
jonathangnz@hotmail.com

Received 12 May 2021;
Accepted 6 December 2021.
Early Access date (04/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.11724

How to cite this paper

Del Rosario-García B, Nazco-Casariago GJ, Gómez-Sirvent JL, García-Marrero R, García-Rosado D, López-Lirola AM, Oramas-Rodríguez JM, González-García J. Vancomycin versus daptomycin for the treatment of confirmed gram-positive catheter-related bloodstream infections in oncology patients. *Farm Hosp.* 2022;46(3):105-8.

Abstract

Objective: To analyse the effectiveness and safety of daptomycin versus vancomycin on the management catheter-related bloodstream infections in oncology patients.

Method: A retrospective study was carried out including all patients admitted at the Medical Oncology Unit between 2010 and 2018 with positive blood cultures confirmed catheter-related bloodstream infections due to gram-positive microorganism, who were treated with either vancomycin or daptomycin. The primary end point was all cause 30-days mortality, 30-days hospital readmission and length of hospital stay (length of hospital stay).

Results: A total of 70 patients with catheter-related bloodstream infections were included in the present study: vancomycin was administered to 61.4% (n = 43) and daptomycin to 38.6% (n = 27) of patients. 78.5% (n = 55) of isolated bacteria showed a vancomycin minimum inhibitory concentration $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. No differences were observed between the two groups of patients regarding the 30-day mortality rate rate

Resumen

Objetivo: Analizar la eficacia y seguridad de la daptomicina frente a la vancomicina en el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular en pacientes oncológicos.

Método: Se realizó un estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes ingresados en la Unidad de Oncología-Médica entre 2010-2018 con infección del torrente sanguíneo asociada a catéter vascular causada por grampositivos, y que fueron tratados con vancomicina o daptomicina. Como objetivos principales se determinaron la tasa de mortalidad por todas las causas a los 30 días, el reingreso hospitalario a los 30 días y la duración de la estancia hospitalaria.

Resultados: El estudio incluyó 70 pacientes con infecciones del torrente sanguíneo asociadas a catéter vascular: el 61,4% (n = 43) recibió vancomicina y el 38,6% (n = 27) daptomicina. El 78,5% (n = 55) de las bacterias aisladas presentaron una concentración mínima inhibitoria de vancomicina $\leq 1 \mu\text{g/ml}$. No se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la tasa de mortalidad a 30 días [32,6% (n = 14)]

KEYWORDS

Daptomycin; Vancomycin; Bloodstream infections;
Central venous catheter.

PALABRAS CLAVE

Daptomicina; Vancomicina; Bacteriemia;
Catéter venoso central.



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.

(32.6% [n = 14] versus 29.6% [n = 8]; $p = 0.797$), the 30-day re-admission rate (30.2% [n = 13] versus 29.6% [n = 8]; $p = 0.957$) or the length of hospital stay (18.9 versus 16.5 days; $p = 0.562$). Nephrotoxicity rate was equivalent in both groups: a 7% (n = 3) of vancomycin group versus a 7.4% (n = 2) of daptomycin group ($p = 0.946$).

Conclusions: Our results show that both antibiotics are equivalent in their safety and effectiveness. Therefore, vancomycin should continue being the treatment of choice for gram-positive catheter-related bloodstream infections, in particular at hospital centres with a low prevalence of strains that show diminished susceptibility to vancomycin.

Introduction

Central venous catheters (CVC) are frequently used to administer anti-neoplastic treatment in oncology patients. However, its usage is not without complications, mainly due to catheter-related bloodstream infections (CRBSI) which have associated mortality of approximately 12-25%^{1,2}. There are frequently produced by gram-positive bacteria (75%)^{1,3}. Furthermore, since 80% of coagulase-negative *Staphylococcus* (CNS) strains are methicillin-resistant and the increase in the prevalence of resistant *Staphylococcus aureus* to methicillin (MRSA), vancomycin and daptomycin are the treatment of choice for CRBSI^{2,4,5}. Even though both antibiotics have shown to be effective in the treatment of CRBSI, to date, there are only a small number of comparative studies addressing its effectiveness and safety⁶.

This study aims to analyse the effectiveness and safety of daptomycin versus vancomycin on CRBSI in patients with solid tumors in routine clinical practice.

Methods

Study design and patient selection criteria

This retrospective study evaluated the effectiveness and safety of vancomycin, compared with that of daptomycin in patients with solid tumors with gram positive CRBSI. Oncologist Subjects with gram positive CRBSI who were hospitalized over 8-years period (2010-2018) at a 822-bed tertiary care hospital in Tenerife, Spain, were eligible for inclusion. Eligible patients were aged ≥ 18 years with solid tumor with Gram-positive CRBSI, without a source for the bacteraemia other than the CVC who were treated either vancomycin or daptomycin. Empirical therapy was considered when an antimicrobial regimen was administered within 24 hours of extraction of the blood sample, and before susceptibility was known. Patients received vancomycin or daptomycin according to treating clinician preference.

Patients were ineligible if they had any one of the following: patients with hematologic malignancies, neutropenic patients, no etiological agent identified or confirmed Gram-negative CRBSI. Patients in whom the antibiotic treatment was modified were excluded.

Because of the retrospective observational design of the study, neither patient consent nor ethics approval was required at the time the study was carried out.

Clinical variables evaluated

The study outcome was evaluated considering: demographic data and Charlson Comorbidity Index, which provides a general measure of severity of disease⁷. Antibiotic dose, frequency, and duration were recorded. To evaluate safety, nephrotoxicity was defined as an increase in the serum creatinine level of 0.5 mg/dL or 50%, whichever was greater, on at least two consecutive measurements from the initiation of antibiotic to 3 days after treatment⁸. Creatine phosphokinase values were evaluated in daptomycin-treated subjects. A clinically significant elevation was defined as 5 times the upper limit of normal (ie, 0.850 U/L).

Antibiotic susceptibilities were confirmed by broth microdilution, according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines⁹. Clinical categories were determined according to the breakpoints defined

frente al 29,6% [n = 8]; $p = 0,797$), la tasa de reingreso a 30 días (30,2% [n = 13] frente al 29,6% [n = 8]; $p = 0,957$) o la duración de la hospitalización (18,9 frente a 16,5 días; $p = 0,562$). La tasa de nefrotoxicidad fue equivalente en ambos grupos: 7% (n = 3) para vancomicina frente al 7,4% (n = 2) para daptomicina ($p = 0,946$).

Conclusiones: Nuestros resultados muestran que ambos antibióticos son equivalentes en su seguridad y eficacia. Por ello, vancomicina debería seguir siendo el tratamiento de elección para la infección del torrente sanguíneo asociada a catéter vascular, especialmente en centros con una baja prevalencia de cepas con una susceptibilidad disminuida a vancomicina.

by the European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST) criteria¹⁰ and CVC were removed in patients with documented CRBS due to *S. aureus*.

Definitions and outcome assessment

CRBSI was classified according to the current Infectious Diseases Society of America (IDSA) criteria guidelines⁵.

The primary end point, was defined as a composite of 30-day mortality rate (M30), the re-admission rate at 30 days (R30) and the length of hospital stay (LOS). 30-day mortality was defined as mortality occurring in the 30-day period following index culture, and the R30 as the re-admission of the patient caused for any reason within the 30 days of index culture.

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using the Chi-squared test for the comparison between M30 and R30 from both therapeutic groups with SPSS Statistics v. 25.0 software (IBM Corporation, Armonk, NY, USA). To study the nephrotoxicity from the different groups the Chi-squared test was also the statistical test selected. The differences between the basal characteristics in both groups of patients were evaluated by the Mann-Whitney U test for that continuous quantitative variables and alternatively using a Chi-Squared for the dichotomous variables. The statistical significance was established as $p < 0.05$.

Results

Demographic characteristics of the study population

A total of 558 cancer patients with an episode of suspected of CRBSI were treated with either vancomycin or daptomycin. Among them, 70 met the inclusion criteria, 47.1% (n = 33) were male and their average age 57.9 years old (standard deviation [SD] = 11.5). The 61.4% (n = 43) of these patients received vancomycin and the 38.6% (n = 27) daptomycin as a treatment.

The baseline characteristics of the two groups are presented in table 1; there were no significant differences in baseline characteristics between the two groups, differing only in the percentage of infections caused by the methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* (MSSA) which was higher in the group of patients treated with daptomycin (33.3% [n = 9] versus 11.6% [n = 5]; $p = 0.027$) (Table 2).

The pharmacokinetic monitoring of vancomycin plasma concentrations was determined only in the 23.3% (n = 10) of the patients (average dose: 14.1 mg/kg/12 h; interquartile range [IQR]: 1.8-19.6). The average daily dose of daptomycin was 568.7 mg (average dose: 7.43 mg/kg/day; IQR: 4.2-12.3).

Effectiveness evaluation

No differences were observed at the M30 between patients treated with vancomycin and daptomycin (32.6% [n = 14] versus 29.6% [n = 8], respectively [$p = 0.797$]) (Figure 1). Additionally, no differences were found

Table 1. Patient demographic characteristics

	Vancomycin group (n = 43)	Daptomycin group (n = 27)	p-value
Age, mean (SD)	58.1 (10.2)	57.5 (13.5)	0.604
Sex, male, n (%)	21 (48.8)	12 (44.4)	0.720
Charlson comorbidity index, mean (IQR)	8.5 (2-12)	8.8 (3-16)	0.256
Acute kidney injury, n (%)	3 (7.0)	2 (7.4)	0.946
Duration of therapy in d, median (IQR)	11.12 (2-21)	8.41 (2-17)	0.060
Total hospital LOS in d, mean (SD)	18.9 (3-74)	16.5 (4-81)	0.562

d: number of days; IQR: interquartile range; LOS: length of stay; N: number of patients; SD: standard deviation.

at the R30 (30.2% [n = 13] for vancomycin group versus 29.6% [n = 8] for daptomycin group [p = 0.957]) (Figure 2). In the same line, LOS was similar between the two treatment groups (18.9 days [IQR: 3-74] for vancomycin group versus 16.5 days [IQR: 4-81] for daptomycin group [p = 0.562]) (Table 1).

Safety assessment

Nephrotoxicity rate was similar in both groups of treatment: 7% (n = 3) of the patients treated with vancomycin versus a 7.4 % (n = 2) of the daptomycin group (p = 0.946) (Table 1). One patient treated with vancomycin suffered kidney failure and two developed kidney injury. In the case of dap-

Figure 1. All causes 30-day mortality vancomycin versus daptomycin.

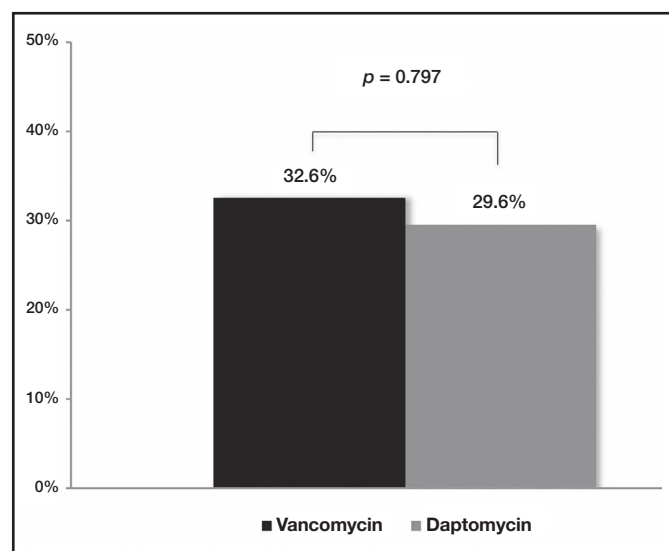


Figure 2. Rate of 30-days hospital readmission.

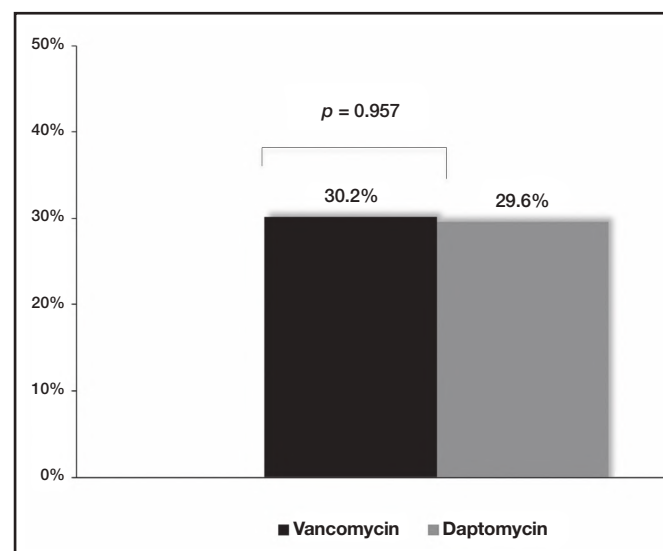


Table 2. Characteristics of the microorganisms causing central intravascular catheter infections

	All (n = 70)	Vancomycin group (n = 43)	Daptomycin group (n = 27)	p-value
Causative pathogen, n (%)				
MRSA	4 (5.7)	4 (9.3)	0	0.103
MSSA	14 (20.0)	5 (11.6)	9 (33.3)	0.027
MR-CNS	30 (42.9)	18 (41.8)	12 (44.4)	0.832
MS-CNS	17 (24.3)	12 (27.9)	5 (18.5)	0.373
<i>Enterococcus</i> spp.	5 (7.1)	4 (9.3)	1 (3.7)	0.376
Vancomycin MIC, n (%)				
≤ 0.5 µg/mL	18 (25.7)	13 (30.2)	5 (18.5)	0.275
1 µg/mL	37 (52.8)	22 (51.2)	15 (55.5)	0.720
2 µg/mL	15 (21.4)	8 (18.6)	7 (27.9)	0.467

MIC: minimum inhibitor concentration; MR-CNS: methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci; MRSA: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; MS-CNS: methicillin-susceptible coagulase-negative staphylococci; MSSA: methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*; n: number of patients.

tomyacin group, two patients showed kidney injury. No significant elevation of Creatine phosphokinase were observed in our cohort of patients.

Discussion

Few studies address a direct comparison between vancomycin and daptomycin as the treatment for CRBSI in oncology patients⁶. Therefore, the best therapeutic alternative in these patients remains still under discussion.

The results of our study show that, in routine clinical practice, vancomycin presents similar effectiveness and safety to daptomycin in the treatment of these infection. Moreover, the equivalence in effectiveness shown in this analysis has been achieved despite the use of intratherapeutic doses of vancomycin for most patients and without a pharmacokinetic optimization of the dosing regimen in 76.6% of cases, as currently recommended¹¹.

Chaftari *et al.* carried out the only study compared both therapeutic alternatives in cancer patients with CRBSI⁶. In this study, a cohort of 38 cancer patients with either suspected or confirmed CRBSI treated with daptomycin were compared with a historical cohort of 40 patients treated with vancomycin. Analysed the clinical results of in their study, daptomycin showed faster bacteriological eradication and clinical resolution⁶.

In contrast, our study demonstrating a lack of benefit for daptomycin over vancomycin in oncologist patients with confirmed gram-positive CRBSI. We might speculate that the different result between our study and Chaftari's one might be attributed, at least in part, to differences in the bacteria strains isolated. In our study, the 78.5% of the isolated bacteria showed a vancomycin MIC ≤ 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$, while Chaftari's and colleagues found that the 74.3% of the *Staphylococcus* strains showed a vancomycin MIC between 1-2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ⁶.

This study was conducted at a single institution and was of a retrospective nature, which may limit its generalizability to other settings. These results will require validation in a prospective, randomized, controlled comparative efficacy trial. However, variables such as the Charlson index, which inte-

grates information on factors related to the comorbidity and severity of the disease of different patients, were taken into account in order to reduce possible biases. Thus, we tried to make the baseline characteristics of both treatment groups as balanced as possible.

The present study represent at this moment, the largest cohort of oncologist patients with confirmed CRBSI, comparing the effectiveness and safety of both therapeutic alternatives. Our results show the equivalence, in safety and effectiveness, between both antibiotics. As a result, we conclude vancomycin should remain the treatment of choice for these infections, especially in centres where the prevalence of strains with decreased susceptibility to vancomycin is low.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflicts of interest.

Contribution to the scientific literature

In this work, we analysed the effectiveness and safety of daptomycin versus vancomycin in cancer patients with catheter-related bloodstream infections. Only a few studies have been published aiming to compare both therapeutic alternatives for the management of this type of infection, consequently, the best therapeutic alternative for these patients remains unclear.

This study represents the largest cohort of cancer patients with catheter-related bloodstream infections comparing the effectiveness and safety of daptomycin versus vancomycin. It adds new evidence showing equivalence.

Bibliography

- Ferrer C, Almirante B. Infecciones relacionadas con el uso de los catéteres vasculares. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(2):115-24. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.12.002
- Raad I, Hanna H, Maki D. Intravascular catheter-related infections: advances in diagnosis, prevention, and management. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(10):645-57. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70235-9
- Raad I, Hachem R, Hanna H, Bahna P, Chatzinikolaou I, Fang X, *et al.* Sources and outcome of bloodstream infections in cancer patients: the role of central venous catheters. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2007;26(8):549-56. DOI: 10.1007/s10096-007-0320-6
- Becker K, Heilmann C, Peters G. Coagulase-negative staphylococci. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(4):870-926. DOI: 10.1128/CMR.00109-13
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NP, *et al.* Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;49(1):1-45. DOI: 10.1086/599376
- Chaftari AM, Hachem R, Mulanovich V, Chemaly RF, Adachi J, Jacobson K, *et al.* Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36(2):182-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.03.015
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.* 2008;73(5):538-46. DOI: 10.1038/sj.ki.5002743
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 27th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI; 2017.
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters Version 11.0, 2021 [web page] [01/01/2021; 05/05/2021]. Available at: https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_11.0_Breakpoint_Tables.pdf
- Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig WW, Billeter M, *et al.* Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm.* 2009;66:82-98. DOI: 10.2146/ajhp080434



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Iniciativas para la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria

Hospital pharmacy initiatives for improving the management of patients with congenital coagulopathies

José Bruno Montoro-Ronsano¹, José Luis Poveda-Andrés²,
José Antonio Romero-Garrido³, Blanca López-Chicheri Barrena⁴,
Vincenzo Alberto Vella⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España. ³Área de Hemofilia, Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense. Madrid, España. ⁴CSL Behring Iberia S. A.

Autor para correspondencia

José Bruno Montoro Ronsano
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Vall d'Hebrón
Passeig de la Vall d'Hebrón, 119
08035 Barcelona. España.

Correo electrónico:
bmontoro@vhebron.net

Recibido el 19 de mayo de 2021;
aceptado el 1 de noviembre de 2021.
Early Access date (04/07/2022).
DOI: 10.7399/fh.11729

Cómo citar este trabajo

Montoro-Ronsano JB, Poveda-Andrés JL, Romero-Garrido JA, López-Chicheri Barrena B, Vella VA. Iniciativas para la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria. *Farm Hosp*. 2022;46(3):109-15.

Resumen

Objetivo: Identificar e impulsar iniciativas orientadas a la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria en el contexto sanitario español.

Método: Se identificaron, evaluaron y priorizaron, por parte de un panel de farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, iniciativas para la mejora de la atención a los pacientes con coagulopatías congénitas. La priorización se realizó en base a la valoración de su impacto y factibilidad en una escala del 1 al 5. Una vez obtenida la priorización de las iniciativas, las de mayor puntuación se agruparon en tres grandes líneas de actuación.

Resultados: Se identificaron siete áreas de actividad en las que el papel de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria resulta clave para el manejo del paciente con coagulopatías congénitas: coordinación con el equipo asistencial de pacientes con coagulopatías congénitas; evaluación y selección de medicamentos; dispensación; información y formación al paciente; seguimiento farmacoterapéutico; investigación e innovación en estas patologías; formación y capacitación continuada del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Se consideraron prioritarias 15 iniciativas por tener una puntuación media de impacto $\geq 3,8$ y factibilidad $\geq 3,2$. Así, el 29,4% de las iniciativas priorizadas

Abstract

Objective: To identify and promote initiatives aimed at improving the management by hospital pharmacists of patients with congenital coagulopathies in the Spanish healthcare context.

Method: A series of initiatives to improve the care of patients with congenital coagulopathies were identified, evaluated, and prioritized by a panel of hospital pharmacists. Prioritization was based on an assessment of each initiative's impact and feasibility on a scale of 1 to 5. Once initiatives were prioritized, those assigned the highest priority were grouped into three action areas.

Results: Seven areas of activity were identified in which the role of hospital pharmacists is key for the management of patients with congenital coagulopathies: coordination with the healthcare team; drug evaluation and selection; dispensing; patient information and education; pharmacotherapeutic follow-up; research and innovation in the field of congenital coagulopathies; and capacity-building and training of hospital pharmacists. Fifteen initiatives were considered a priority, with an average impact score ≥ 3.8 and a feasibility score ≥ 3.2 . A total of, 29.4% of the prioritized initiatives corresponded to healthcare, 23.5% to patient information and education, 11.8% to drug evaluation and selection, 11.8% to phar

PALABRAS CLAVE

Coagulopatías congénitas; Calidad asistencial;
Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria.

KEYWORDS

Hereditary blood coagulation disorders; Quality of healthcare;
Pharmaceutical care; Hospital pharmacy department.



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.

pertenecen al ámbito asistencial, el 23,5% a información y formación al paciente, el 11,8% a evaluación y selección de medicamentos, el 11,8% al seguimiento farmacoterapéutico, el 11,8% a iniciativas transversales, el 5,9% a dispensación y el 5,9% a investigación e innovación en el campo de las coagulopatías congénitas, mientras que las iniciativas referentes a la formación y capacitación a profesionales no resultaron prioritizadas.

Conclusiones: Se han propuesto tres grandes líneas de actuación basadas en las iniciativas identificadas como altamente prioritarias por un panel de 16 expertos farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria para el manejo de pacientes con coagulopatías congénitas. Estas iniciativas se basan en acciones concretas y pueden llevarse a cabo desde los servicios de farmacia hospitalaria, por lo que se cree que podrán llegar a tener un impacto real en el contexto sanitario español.

Introducción

Las coagulopatías congénitas (CC) son un conjunto de patologías caracterizadas por trastornos hemorrágicos debidos a alteraciones en el proceso de coagulación de la sangre. Se trata de enfermedades crónicas y complejas de manejar, siendo las más relevantes, tanto por su prevalencia como por su gravedad, las hemofilias A y B, y la enfermedad de von Willebrand¹.

En la actualidad, alrededor de 400.000 personas padecen hemofilia en el mundo, mientras que en nuestro país se estima que afecta a cerca de 3.000 personas². Aproximadamente el 80-85% de los casos son del tipo A, asociado a alteraciones en el factor de coagulación VIII, mientras que el resto padece hemofilia B, en la que el factor de coagulación afectado es el IX³. En ambos casos se trata de una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, en la que las mujeres actuarían de portadoras del gen afectado, mientras que los hombres la padecen⁴. El principal síntoma de esta patología son las hemorragias de repetición, espontáneas o ante traumatismos mínimos, tanto internas como externas, que pueden poner en riesgo la vida de los pacientes. El 50% de los casos son de personas con hemofilia A grave¹. La complicación más grave de estos sangrados es la hemartrosis, una artropatía hemofílica que conlleva importantes limitaciones de la movilidad. Además, estos pacientes pueden presentar hematomas musculares, pero también daños neurológicos, síndrome compartimental, dificultad respiratoria, hipovolemia y hemorragia intracranial¹.

El tratamiento estándar de la hemofilia consiste principalmente en terapias de sustitución, es decir, en el aporte intravenoso del factor de coagulación deficitario para tratar o de cara a prevenir los sangrados. El régimen de administración de las infusiones intravenosas puede ser a demanda o profiláctico, y en nuestro país puede ser autoadministrado por el propio paciente desde los 8 años de edad. La cantidad y la frecuencia con que debe ser administrado dependerá del tipo de hemofilia, del grado de severidad, del tipo de hemorragia y de su localización⁵. La complicación más importante de estos tratamientos de sustitución es el desarrollo de inhibidor, asociado a un aumento del riesgo de hemorragias, disminuyendo la calidad de vida y aumentando la mortalidad de los pacientes con hemofilia².

Como se ha señalado con anterioridad, otro ejemplo de CC es la enfermedad de von Willebrand, una patología de herencia autosómica recesiva en la que alteraciones en el gen que codifica para el factor Von Willebrand (FvW) altera la hemostasis por anomalías cualitativas y/o cuantitativas en dicho factor. Su prevalencia es del 1-3%¹, y su síntoma característico son las hemorragias mucocutáneas de intensidad variable⁶. Al igual que sucede en la hemofilia, podemos distinguir tres niveles de gravedad en la enfermedad, según los niveles de FvW en sangre, siendo el más grave el menos frecuente⁷.

El tratamiento actual de la enfermedad de von Willebrand es el uso de antifibrinolíticos y de desmopresina, que provoca la liberación del FvW que pueda haber acumulado en las células endoteliales. Este tratamiento no es útil en todos los pacientes, y en esos casos habrá que administrar factor exógeno o aplicar otras alternativas^{1,8}.

Existen otras CC en las que se producen defectos o alteraciones de otros factores o proteínas que participan en el proceso de hemostasis. Resulta complicado conocer la incidencia real de estas CC, y no siempre se dispone de tratamiento sustitutivo de estos factores¹.

macotherapeutic monitoring, 11.8% to cross-sectional initiatives, 5.9% to dispensing and 5.9% to research and innovation in the field of congenital coagulopathies: In contrast, initiatives related to capacity-building and training were not prioritized.

Conclusions: Three main action areas were proposed based on the initiatives identified as high priority for the management of patients with congenital coagulopathies by a panel of 16 hospital pharmacists. Action areas revolved around specific activities that hospital pharmacy departments can undertake to contribute to improving the healthcare situation in Spain.

En general, al ser las CC enfermedades crónicas, hereditarias y, hasta el momento, incurables, quienes las padecen tienen que convivir con factores que afectan negativamente a su calidad de vida. Estos factores son diversos y podrían agruparse en: factores biológicos (dolor, complicaciones de los tratamientos, comorbilidades; múltiples intervenciones quirúrgicas; hospitalizaciones prolongadas, etc.); factores psicológicos (dolor, estrés, sentimiento de culpabilidad, depresión, baja percepción de apoyo social, baja adherencia al tratamiento, etc.); y factores sociales (reacciones negativas por parte de familiares, carencia de redes de apoyo, inestabilidad económica, dificultades en el manejo de pacientes pediátricos, problemas a la hora de viajar, etc.)⁹.

La principal aportación de la farmacia hospitalaria hacia el paciente, la sociedad y el sistema de salud consiste en mejorar los resultados en salud para los pacientes a través de la provisión de un tratamiento farmacoterapéutico individualizado, atendiendo a las características propias del medicamento y del paciente, optimizando la efectividad y la eficiencia de los tratamientos y la seguridad en su uso, proporcionando toda la información necesaria, y favoreciendo la continuidad asistencial interniveles del paciente¹⁰.

El objetivo del trabajo que se refleja en este artículo ha sido identificar e impulsar iniciativas orientadas a la mejora del manejo de los pacientes con CC por parte de farmacia hospitalaria y, de esta forma, seguir contribuyendo a la obtención de los mejores resultados en salud para estos pacientes en un entorno sanitario cambiante.

Métodos

Se estableció un comité coordinador (los autores de este artículo), que, en un primer momento, identificó y consensó las principales etapas a lo largo del *patient journey* de pacientes con CC, y en concreto con hemofilia, en las que participa el farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria (FH) (Figura 1). Además, identificó los aspectos clave del papel del FH y las principales necesidades de los pacientes en cada una de estas etapas.

Después, se conformó un grupo de 16 FH de centros con experiencia en el manejo y tratamiento de pacientes con CC para identificar y profundizar en iniciativas que ayuden a mejorar la atención a estos pacientes. Para ello, se les envió un *pre-read* estructurado para la reflexión individual. Posteriormente, se debatió sobre los aspectos clave y los retos del papel del FH y las necesidades que presentan actualmente los pacientes con CC, haciendo especial hincapié en las actividades en las que más valor aporta el FH en el manejo de estos pacientes y su involucración en la coordinación con el resto del equipo asistencial. En base a estos retos y necesidades, se identificaron las iniciativas a llevar a cabo para mejorar la atención a este tipo de pacientes desde los servicios de FH (Tabla 1).

Estas iniciativas consensuadas fueron prioritizadas por los 16 FH de manera individual en base a su impacto y factibilidad. El impacto de su implementación hace referencia al potencial de la iniciativa para garantizar una mejora del paciente por parte del FH. Los participantes valoraron este aspecto con puntuaciones entre 1, para aquellas iniciativas de impacto más bajo, y 5, para aquellas de impacto más alto. La puntuación de la factibilidad se obtuvo como la media de la puntuación de dos factores. Por un lado, los recursos necesarios, es decir, el nivel de exigencia económica o de espacio necesario para la implantación y puesta en marcha de cada una de las iniciativas identificadas (la puntuación fue del 1 al 5, con

Figura 1. Principales etapas en el manejo del paciente con coagulopatías congénitas en las que participa el farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria.

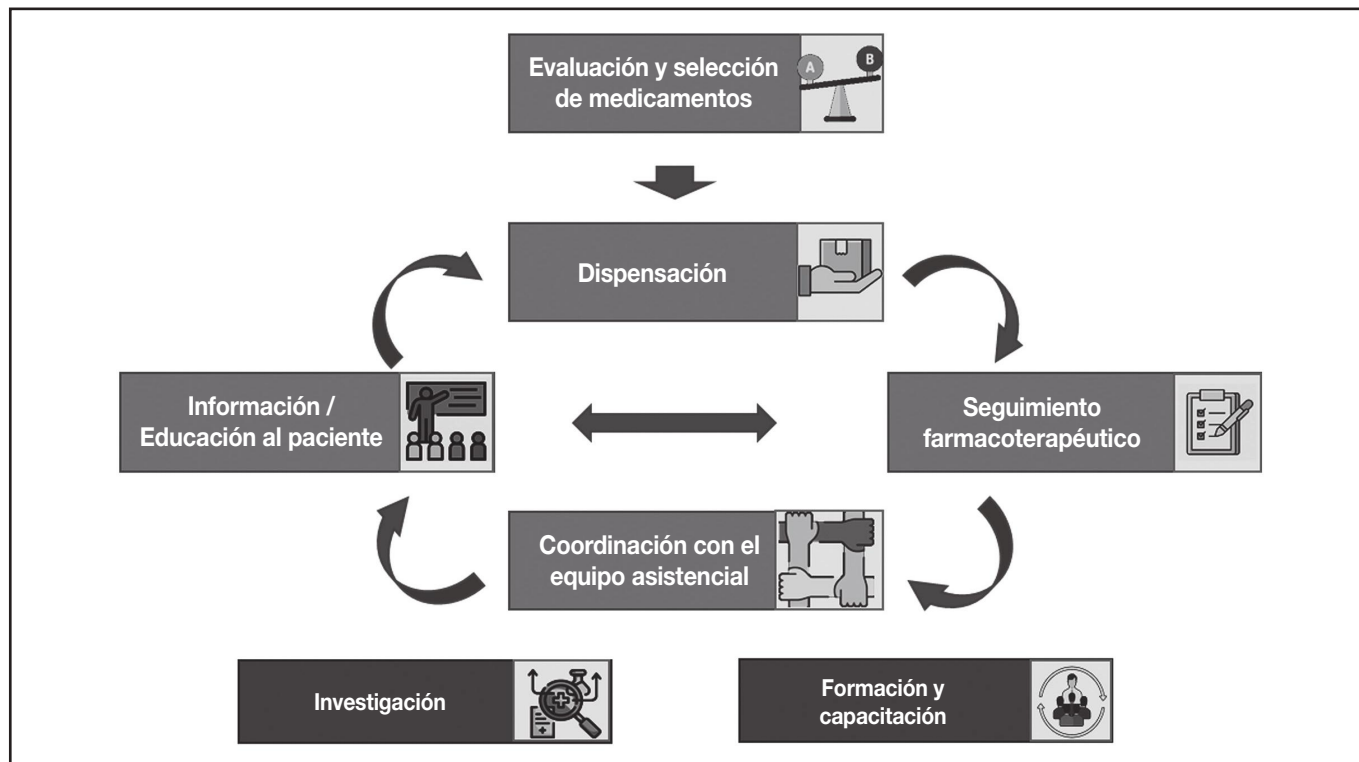


Tabla 1. Iniciativas consensuadas por los expertos

Bloque	Iniciativa
1. COORDINACIÓN CON EL EQUIPO ASISTENCIAL	1.1 Definir procesos asistenciales integrados para coagulopatías, incluyendo atención primaria y equipos de emergencias.
	1.2 Establecer un comité de coordinación asistencial y seguimiento farmacoterapéutico, que incluya a todos los servicios que participan en la atención a los pacientes con coagulopatías congénitas, que realice también el seguimiento farmacoeconómico.
	1.3 Definir y establecer canales que mejoren la comunicación entre hematólogo y FH para asegurar la armonización en la toma de decisiones y evitar duplicar la información al paciente.
	1.4 Promover desde la SEFH la creación de una guía de recomendaciones conjuntas, consensuadas por un equipo de hematólogos y farmacéuticos, incluyendo a FEDHEMO, sobre los factores económicos y de eficacia de las coagulopatías, dirigidas tanto a profesionales como a pacientes.
	1.5 Establecer protocolos de planificación de cirugías incorporando al FH.
2. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS	2.1 Establecer y aplicar procedimientos de evaluación para los tratamientos de coagulopatías congénitas, al igual que se hace con otros grupos de fármacos de uso hospitalario, incluyendo su paso por las comisiones de farmacia.
	2.2 Identificar las estrategias terapéuticas más efectivas, seguras y convenientes en base a las características de cada paciente, comparando las distintas alternativas terapéuticas disponibles en el mercado.
	2.3 Organizar reuniones multidisciplinarias para la evaluación y selección de medicamentos en las que se incluya a la gerencia del centro.
	2.4 Incorporar la perspectiva del paciente en los procesos de decisión sobre los tratamientos.
	2.5 Incorporar los <i>patient reported outcomes</i> y a los propios pacientes en los procedimientos de evaluación y en la toma de decisiones.
3. DISPENSACIÓN	3.1 Establecer sistemas de dispensación a domicilio desde el hospital, liderados por el servicio de farmacia hospitalaria y seleccionando a los pacientes que precisan este servicio.
	3.2 Establecer sistemas que permitan conocer o estimar el <i>stock</i> con el que cuentan los pacientes en su domicilio para gestionar los recursos disponibles, la adquisición de nuevos fármacos, o planificar situaciones excepcionales (cirugías, accidentes, etc.).
	3.3 Desarrollar sistemas de alerta o cita automática para recordar al paciente que es necesaria la adquisición de fármacos o programar la cita con el servicio de farmacia hospitalaria encargado de la dispensación (por ejemplo, a través de dispositivos móviles).

Tabla 1 (cont.). Iniciativas consensuadas por los expertos

Bloque	Iniciativa
4. INFORMACIÓN Y FORMACIÓN AL PACIENTE	4.1 Formación al paciente en temas de seguridad, para que adquiriera competencias para detectar efectos adversos, tolerancia y seguridad, así como formarle con vistas a asegurar la adherencia.
	4.2 Compartir con los pacientes los resultados de los registros y las curvas de farmacocinética formándoles en estos temas, de manera que los perciban como una ayuda útil para el control de la patología y tengan una mayor concienciación sobre la necesidad de la adherencia al tratamiento.
	4.3 Elaborar una guía de recomendaciones de tratamientos de coagulopatías congénitas, que incluya medidas de higiene, conservación de los factores, horarios de administración, actividad física, estilo de vida.
	4.4 Diseñar y adaptar el tratamiento profiláctico al estilo de vida de los pacientes adolescentes para evitar riesgos de no adherencia en la transición de paciente pediátrico a adulto.
	4.5 Promover iniciativas de visibilidad del farmacéutico, para que el paciente sepa quién es su farmacéutico y cuáles son sus funciones, por ejemplo, a través de la colaboración con asociaciones de pacientes.
	4.6 Formación al paciente en la estabilidad de los fármacos para su mejor manejo y control adecuado de la cadena de frío.
5. SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO	5.1 Instaurar o promover el uso de aplicaciones móviles para el control de la administración y de la adherencia al tratamiento en tiempo real.
	5.2 Adaptar las tecnologías de teleconsulta en cada centro para potenciar la comunicación no presencial con el paciente.
	5.3 Establecer parámetros biomédicos que puedan ser medidos por dispositivos que permitan hacer un seguimiento farmacoterapéutico de más de un fármaco simultáneamente.
	5.4 Establecer parámetros de seguimiento entre los distintos procedimientos durante la transición de niño a adolescente.
	5.5 Monitorización farmacocinética del paciente para conocer la cantidad de fármaco necesario a administrar.
	5.6 Disponer de centros de referencia accesibles sin trabas burocráticas para poder hacer seguimiento a pacientes desde distintas comunidades autónomas.
6. INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN	6.1 Desarrollar un estudio con resultados objetivables que incluya la experiencia de los pacientes y calidad de vida.
	6.2 Realizar estudios directos o indirectos para comparar las alternativas farmacológicas.
	6.3 Fomentar la investigación en la práctica clínica real sobre efectividad, seguridad y los aspectos económicos, particularmente en relación con los nuevos medicamentos.
	6.4 Desde la SEFH, promover la realización de un mapeo sobre la situación de los pacientes con coagulopatías congénitas en España.
	6.5 Promover el acceso de las comunidades a los datos genómicos de los pacientes por parte de los profesionales sanitarios.
7. FORMACIÓN Y CAPACITACIÓN	7.1 Promover estancias formativas para profesionales en centros con mayor <i>expertise</i> en el manejo de los pacientes con hemofilia y otras coagulopatías congénitas.
	7.2 Establecer modelos de consultoría por parte de los centros con más experiencia para dar soporte a aquellos centros con menos experiencia, tanto en aspectos de manejo del paciente y de los medicamentos como en aspectos económicos.
8. INICIATIVAS TRANSVERSALES	8.1 Desarrollar un modelo de estratificación y atención farmacéutica para los pacientes con coagulopatías congénitas que permita adecuar el manejo de cada paciente a sus características específicas, a su nivel de riesgo y a sus preferencias.
	8.2 Identificar y desarrollar estrategias dirigidas a la humanización de la atención farmacéutica del paciente con coagulopatías congénitas.

FEDHEMO: Federación Española de Hemofilia; FH: farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria; SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

puntuación creciente por mayores niveles de factibilidad); y por otro lado, la toma de decisiones, es decir, la complejidad o dificultad en la toma de decisiones necesaria para conseguir la implantación de la iniciativa (puntuación de 1 a 5, creciente por mayores niveles de factibilidad).

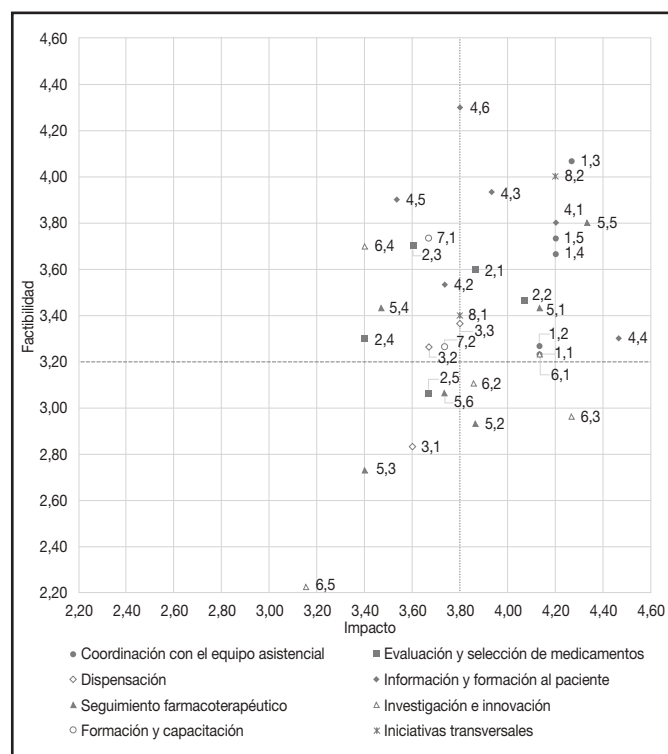
Se recogieron las valoraciones de cada FH y se agregaron para su análisis. Se calculó el promedio de las puntuaciones individuales de los participantes tanto en términos de impacto como de factibilidad (ver Figura 2).

Una vez obtenida la priorización de las iniciativas, se identificaron grandes líneas de actuación a impulsar, que englobaban iniciativas priorizadas como de alto impacto y factibilidad.

Resultados

El comité coordinador identificó en un primer lugar las áreas de actividad en las que el papel de los profesionales de FH resulta clave para el manejo del paciente con CC. Como se muestra en la figura 1, estas áreas de actividad son: la coordinación con el resto del equipo asistencial involucrado en la atención a estos pacientes (hematología, enfermería, urgencias, traumatología, rehabilitación, etc.); en la evaluación y selección de medicamentos; la dispensación; la información y formación al paciente; el seguimiento farmacoterapéutico; la investigación e innovación en estas patologías; la formación y capacitación continuada del personal del servicio de farmacia hospitalaria.

Figura 2. Matriz de priorización de iniciativas en base a su impacto y factibilidad.



Para cada una de estas áreas, en la primera fase los FH participantes debatieron sobre las actuaciones clave y funciones concretas del FH en la atención a los pacientes con CC para la obtención de los mejores resultados en salud, como punto de partida y marco de reflexión para identificar las iniciativas a impulsar para mejorar dicha atención. Como resultado, identificaron 34 iniciativas englobadas en ocho bloques (Tabla 1).

Mediante una matriz de priorización (Figura 2) en la que se representan las iniciativas en base a su impacto y factibilidad, es posible distinguir iniciativas de prioridad alta (iniciativas con impacto y factibilidad altos), iniciativas de prioridad media (iniciativas con impacto alto y factibilidad baja o iniciativas con impacto bajo y factibilidad alta) e iniciativas de prioridad baja (iniciativas con impacto bajo y factibilidad baja).

De las 34 iniciativas propuestas, 33 han obtenido una puntuación igual o superior a 2,5 en impacto y factibilidad. Se han definido como acciones de alta prioridad un total de 15 acciones, aquellas que obtuvieron una puntuación igual o superior a la media de las puntuaciones (3,8 en impacto y 3,2 en factibilidad).

La mayor parte de las acciones priorizadas pertenecen al ámbito asistencial (29,4%), seguido por acciones de información y formación al paciente (23,5%). Por otro lado, las acciones relacionadas con la evaluación y selección de medicamentos, el seguimiento farmacoterapéutico e iniciativas transversales suponen el 11,8% de las iniciativas priorizadas, respectivamente. Por último, iniciativas de dispensación e innovación e investigación en el campo de las CC representan respectivamente un 5,9% de las acciones de alta prioridad.

Durante la segunda fase se describieron tres grandes líneas de acción (Tabla 2) a impulsar que englobaban las iniciativas con mayor prioridad: 1) La elaboración de una guía de actuación para la mejora de la coordinación asistencial (comunicación y coordinación intra e intercentros); 2) la creación de un programa de paciente experto, y 3) la personalización de la estrategia terapéutica.

Discusión

Las CC son patologías complejas que afectan a las personas que las padecen, no sólo desde el punto de vista fisiopatológico, a lo largo de

todas las etapas de su vida, con un gran impacto en las dimensiones física, psicológica y social de los pacientes. Por ello es de gran relevancia detectar aquellos puntos durante el manejo asistencial de estas patologías crónicas en los que los profesionales sanitarios pueden aportar más valor, siempre en consonancia con las necesidades de los pacientes.

El papel del FH es cada vez más relevante en el manejo de los pacientes y, en concreto, en aquellos con CC. Además, históricamente el abordaje de los pacientes con CC quedaba limitado a centros de referencia, pero cada vez son más los hospitales que tratan estos pacientes y, por tanto, la preparación, coordinación y mejora para la atención a estos pacientes por parte de los FH de centros diferentes es clave para un adecuado abordaje de la patología y la obtención de los mejores resultados en salud y calidad de vida. El ejercicio de priorización y la propuesta de líneas de actuación han sido guiadas por este contexto de cambio.

En este sentido, las tres grandes líneas de actuación resultantes de este trabajo se han identificado y descrito de manera que permiten alinear y agrupar las iniciativas de más impacto y factibilidad de una manera práctica para que sean realmente implantables y permitan contribuir a cubrir las necesidades de los pacientes desde el papel del FH. La propuesta y el diseño de estas líneas de acción están en sintonía y han sido enmarcadas dentro del modelo CMO (capacidad, motivación y oportunidad) de atención farmacéutica orientado a la provisión de la atención farmacéutica atendiendo a las necesidades individuales de los pacientes (capacidad), al alineamiento de los objetivos a corto, medio y largo plazo para cada paciente en colaboración con el resto de los profesionales sanitarios (motivación), y a estar cerca del paciente cuando lo necesite respondiendo a sus necesidades en tiempo real a través de las nuevas tecnologías (oportunidad)¹¹.

El desarrollo de una guía de actuación para la mejora de la coordinación asistencial facilitaría trasladar la experiencia de centros con un elevado volumen de pacientes con CC, fomentando y formalizando la comunicación y coordinación intra e intercentros y estableciendo canales de comunicación entre FH, hematólogos y el resto del equipo asistencial. Esto beneficiaría a los pacientes, ya que contribuiría a mejorar su experiencia en el proceso asistencial, facilitaría la homogeneización de la información y los mensajes que el paciente recibe por parte de los diferentes perfiles profesionales implicados y mejoraría el seguimiento farmacoterapéutico. De cara a los profesionales, mejoraría la comunicación entre ellos; aumentaría la visibilidad y el conocimiento de la función del FH en la atención multidisciplinaria, se adoptaría una visión global del paciente y se incrementaría el conocimiento y la formación. En cuanto al sistema sanitario, los beneficios pasarían por optimizar los recursos y, por lo tanto, alcanzar una mayor eficiencia, además de mejorar los resultados en salud, la satisfacción del paciente y el prestigio de las instituciones públicas.

Los programas de paciente experto se han llevado a cabo ya con éxito en otras patologías, donde han mostrado su utilidad. Debido a la naturaleza compleja de las CC y los regímenes de tratamiento a los que se somete a los pacientes, las iniciativas que impliquen actividades de información y formación al paciente son muy importantes. Algunos de los beneficios de estos programas referidos por los expertos incluyen el aumento del compromiso de los pacientes con sus objetivos farmacoterapéuticos, su empoderamiento y conocimiento para la toma de decisiones, el incremento del cumplimiento terapéutico; la optimización del tratamiento y la disminución, como consecuencia, del número de sangrados, el aumento de su seguridad y calidad de vida.

Por último, con vistas a mejorar la seguridad, la eficacia y la adherencia de los tratamientos, se planteó la oportunidad de mejorar la personalización de la estrategia terapéutica combinando iniciativas de evaluación y selección de medicamentos, de dispensación, de información y formación al paciente, de seguimiento farmacoterapéutico y otras iniciativas transversales que resultaron priorizadas. Así, se concluyó que podría resultar beneficioso disponer de una guía o modelo que facilite a los farmacéuticos de hospital el establecimiento de la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente con CC, con el fin de obtener el mejor resultado global posible y un aumento sustancial de su calidad de vida.

La elaboración de una guía o modelo que facilite al FH la personalización de la estrategia terapéutica y de la atención a los pacientes contribuiría a que el paciente reciba el tratamiento que mejor se adapte a su situación clínica, sus hábitos de vida y sus expectativas, de cara a conse-

Tabla 2. Líneas de acción propuestas para mejorar el manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria

Guía de actuación para la mejora de la coordinación asistencial
Iniciativas priorizadas que engloba
1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 y 2.1
Objetivo
Crear una guía transversal (todas las disciplinas) y longitudinal (todas las fases de la vida del paciente) que mejore la coordinación de los diferentes profesionales implicados en el abordaje de la enfermedad.
Factores clave
Debe contribuir e ir orientada a optimizar los recursos y ser más eficientes, mejorar resultados en salud, mejorar calidad de la atención a los pacientes, mejorar la satisfacción y confianza del paciente y mejorar el prestigio de las instituciones sanitarias públicas. Debe incluir tanto el ámbito intracentro como el ámbito de relación intercentros del área sanitaria y el ámbito de relación CSUR con otros centros.
Programa paciente experto
Iniciativas priorizadas que engloba
4.1, 4.2, 4.3, 4.5 y 4.6
Objetivo
Incrementar el conocimiento y la capacidad de autogestión de los pacientes en relación con los tratamientos como medio para conseguir que los tratamientos sean lo más seguros y eficaces posibles.
Factores clave
El programa puede ir también dirigido a que ese paciente experto comparta su experiencia y capacidades con otros pacientes, actuando como formador de los otros pacientes, sobre todo de cara a los pacientes adolescentes.
Personalización de la estrategia terapéutica
Iniciativas priorizadas que engloba
2.2, 3.3, 4.4, 5.1, 5.5, 8.1 y 8.2
Objetivo
Disponer de una guía o modelo que facilite a los FH el establecimiento de la estrategia terapéutica más adecuada para cada paciente con coagulopatía congénita, con el fin de obtener el mejor resultado global posible.
Factores clave
Debe considerar, entre otros: la obtención de los mejores beneficios clínicos, la obtención de la mejor eficiencia terapéutica, la inclusión de PROM y PREM, la orientación sobre la atención farmacéutica y el seguimiento más adecuado a cada paciente dependiendo de su perfil (adaptar la terapia al paciente, y no el paciente a la terapia), la puesta en valor del talento, conocimientos y capacidades de la farmacia hospitalaria para que cada paciente pueda tener el mejor resultado terapéutico posible.

CSUR: Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud; FH: farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria; PREM: *patient reported experience*; PROM: *patient-reported outcome measure*.

guir la mejor calidad de vida posible para el paciente, con una terapia adaptada a sus necesidades. El FH se vería también beneficiado porque le permitiría alcanzar una visión global de cada paciente, para orientar mejor las actuaciones y ganar en eficiencia, prevenir complicaciones y, por lo tanto, mejorar la satisfacción de los pacientes. Además, el hecho de que estuviera disponible de manera general sería una oportunidad para trasladar y compartir su *expertise* con otros profesionales.

Gracias a este trabajo, se ha contribuido a identificar y priorizar una serie de acciones, agrupadas en tres grandes líneas de actuación prioritarias, que podrían llegar a mejorar el abordaje de los pacientes con CC, y en concreto con hemofilia, y que son potencialmente implantables en el sistema sanitario español. De esta manera se podrían impulsar desde los profesionales de FH y dentro del contexto actual, acciones concretas que podrían tener un impacto real en la vida de los pacientes.

Financiación

Para la realización de este trabajo se ha contado con el patrocinio de CSL-Behring en el marco del proyecto con código 108858.

Agradecimientos

Panel de expertos:

Víctor Jiménez Yuste: Jefe de Hematología del Hospital Universitario La Paz, Madrid. Ramiro Núñez Vázquez: Unidad de Gestión Clínica de Hematología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

José Manuel Martínez Sesmero: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínico San Carlos, Madrid. Director de Investigación de la SEFH.

M.ª Reyes Abad Sazatornil: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Alberto Espuny Miró: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínico Universitario Virgen de La Arrixaca, Murcia.

Rosa Farré Riba: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Alberto Jiménez Morales: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.

Juan Carlos Juárez Giménez: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.

María Antonia Mangués Bafalluy: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Isabel Martín Herranz: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña EOXI A Coruña.

Juan Eduardo Megías Vericat: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Victoria Morales León: Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín.

María Ángeles Ocaña Gómez: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Antonio Palomero Massanet: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Jesús Prada Lobato: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Río Ortega, Valladolid.

Pablo Quintero García: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Juan Selva Otaolarruchi: Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital General Universitario de Alicante.

Bibliografía

1. Páramo Fernández JA, Fernández del Carril A, Martínez-Calle N. Coagulopatías congénitas. *Med.* 2012;11(22):1353-8. DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70462-6
2. Jiménez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic.* 2018;15(1-4):25-34. DOI: 10.1007/s40277-018-0080-y
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
4. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(7):493-508. DOI: 10.1038/nrd.2018.70
5. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016;388(10040):187-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X
6. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019;187(4):418-30. DOI: 10.1111/bjh.16186
7. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(21):2067-80. DOI: 10.1056/NEJMa1601561
8. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood.* 2017;130(22):2386-91. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782029
9. Muñoz Grass LF, Palacios-Espinosa X. Calidad de vida y hemofilia: Una revisión de la literatura. *CES Psicología [internet].* 2015 [consultado 15/10/2021];8(1):169-91. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423539425011>
10. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñeiro XM, *et al.* Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
11. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio donde se abordan los puntos críticos en los que participa el farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria en el proceso asistencial del paciente con coagulopatías congénitas y en el que se plantean iniciativas para la mejora del manejo de estos pacientes, basadas en el novedoso modelo CMO (capacidad, motivación, oportunidad).

A partir de este estudio se han identificado acciones concretas que podrían mejorar el abordaje de los pacientes con coagulopatías congénitas, y en concreto con hemofilia, por parte de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria. Así, estos profesionales podrán impulsar iniciativas potencialmente implantables en el sistema sanitario español que podrían tener un impacto real en la vida de los pacientes.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Hospital pharmacy initiatives for improving the management of patients with congenital coagulopathies

Iniciativas para la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria

José Bruno Montoro-Ronsano¹, José Luis Poveda-Andrés²,
José Antonio Romero-Garrido³, Blanca López-Chicheri Barrena⁴,
Vincenzo Alberto Vella⁴

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, Spain. ³Hemophilia Unit, Pharmacy Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid. Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense. Madrid, Spain. ⁴CSL Behring Iberia S. A.

Author of correspondence

José Bruno Montoro Ronsano
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Vall d'Hebrón
Passeig de la Vall d'Hebron, 119
08035 Barcelona. Spain.

Email:
bmontoro@vhebron.net

Received 19 May 2021;
Accepted 1 November de 2021.
Early Access date (04/07/2022).
DOI: 10.7399/fh.11729

How to cite this paper

Montoro-Ronsano JB, Poveda-Andrés JL, Romero-Garrido JA, López-Chicheri Barrena B, Vella VA. Hospital pharmacy initiatives for improving the management of patients with congenital coagulopathies. *Farm Hosp*. 2022;46(3):109-15.

Abstract

Objective: To identify and promote initiatives aimed at improving the management by hospital pharmacists of patients with congenital coagulopathies in the Spanish healthcare context.

Method: A series of initiatives to improve the care of patients with congenital coagulopathies were identified, evaluated, and prioritized by a panel of hospital pharmacists. Prioritization was based on an assessment of each initiative's impact and feasibility on a scale of 1 to 5. Once initiatives were prioritized, those assigned the highest priority were grouped into three action areas.

Results: Seven areas of activity were identified in which the role of hospital pharmacists is key for the management of patients with congenital coagulopathies: coordination with the healthcare team; drug evaluation and selection; dispensing; patient information and education; pharmaceutical follow-up; research and innovation in the field of congenital coagulopathies; and capacity-building and training of hospital pharmacists. Fifteen initiatives were considered a priority, with an average impact score ≥ 3.8 and a feasibility score ≥ 3.2 . A total of, 29.4% of the prioritized initiatives corresponded to healthcare, 23.5% to patient information and education, 11.8% to drug evaluation and selection, 11.8% to phar-

Resumen

Objetivo: Identificar e impulsar iniciativas orientadas a la mejora del manejo de los pacientes con coagulopatías congénitas por parte de farmacia hospitalaria en el contexto sanitario español.

Método: Se identificaron, evaluaron y priorizaron, por parte de un panel de farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria, iniciativas para la mejora de la atención a los pacientes con coagulopatías congénitas. La priorización se realizó en base a la valoración de su impacto y factibilidad en una escala del 1 al 5. Una vez obtenida la priorización de las iniciativas, las de mayor puntuación se agruparon en tres grandes líneas de actuación.

Resultados: Se identificaron siete áreas de actividad en las que el papel de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria resulta clave para el manejo del paciente con coagulopatías congénitas: coordinación con el equipo asistencial de pacientes con coagulopatías congénitas; evaluación y selección de medicamentos; dispensación; información y formación al paciente; seguimiento farmacoterapéutico; investigación e innovación en estas patologías; formación y capacitación continuada del farmacéutico especialista en farmacia hospitalaria. Se consideraron prioritarias 15 iniciativas por tener una puntuación media de impacto $\geq 3,8$ y factibilidad $\geq 3,2$. Así, el 29,4% de las iniciativas priorizadas

KEYWORDS

Hereditary blood coagulation disorders; Quality of healthcare; Pharmaceutical care; Hospital pharmacy department.

PALABRAS CLAVE

Coagulopatías congénitas; Calidad asistencial; Atención farmacéutica; Servicio de farmacia hospitalaria.



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

macotherapeutic monitoring, 11.8% to cross-sectional initiatives, 5.9% to dispensing and 5.9% to research and innovation in the field of congenital coagulopathies: In contrast, initiatives related to capacity-building and training were not prioritized.

Conclusions: Three main action areas were proposed based on the initiatives identified as high priority for the management of patients with congenital coagulopathies by a panel of 16 hospital pharmacists. Action areas revolved around specific activities that hospital pharmacy departments can undertake to contribute to improving the healthcare situation in Spain.

Introduction

Congenital coagulopathies (CCs) are a series of conditions characterized by bleeding disorders resulting from blood clotting alterations. They are complex difficult-to-manage chronic conditions, the most significant of which in terms of both prevalence and severity are hemophilia A and B and von Willebrand's disease¹.

At present, there are around 400,000 people with hemophilia worldwide, of which nearly 3,000 live in Spain². Approximately 80-85% of cases are type A hemophilia, which is associated to a deficiency in coagulation factor VIII; patients with type B hemophilia, where the deficient clotting factor is factor IX, account for the remaining 15-20%³. Both types of hemophilia are hereditary x-linked recessive conditions, where men suffer from the disease while women act as carriers of the affected gene⁴. The main symptom of these conditions is potentially life-threatening recurrent internal or external bleeds, which may be spontaneous or induced by slight trauma. Fifty percent of patients suffer from severe hemophilia A¹. The most formidable complication caused by bleeding is hemarthrosis, a hemophilic arthropathy that may cause severe mobility restrictions. Moreover, patients may present with muscle hematomas as well as neurologic disorders, compartment syndrome, shortness of breath, hypovolemia and intracranial hemorrhage¹.

Standard treatment of hemophilia is based mainly on replacement therapy, i.e., intravenous infusions of the deficient coagulation factor aimed at treating or preventing bleeds. Such intravenous infusions may be administered on demand or prophylactically and, in Spain, they can be self-administered by patients if they are 8 years of age or older. The amount of deficient coagulation factor to be infused and the frequency of administration depend on the type of hemophilia and the severity, type and location of the bleeds⁵. The most significant complication associated with replacement therapy is the development of inhibitors, which typically result in an increase in bleeding risk, reducing the patients' quality of life and increasing their mortality².

As mentioned above, another example of a CC is von Willebrand's disease, a hereditary autosomal recessive condition where a disruption in the gene coding for Von Willebrand factor (vWF) produces qualitative and/or quantitative alterations in the vWF. The prevalence of this condition is 1-3%¹, and its most characteristic symptom is the appearance of mucocutaneous bleeds of variable intensity⁶. As with hemophilia, three levels of severity can be distinguished in von Willebrand's disease, depending on the plasma concentration of vWF. The most severe phenotype is the most unusual one⁷.

Treatment of von Willebrand's disease currently consists in the administration of antifibrinolytics and desmopressin, which trigger the release of the vWF that could have built up in endothelial cells. This treatment is not indicated in all patients, with recourse to exogenous replacement factor or other alternatives being necessary in cases where it cannot be administered^{1,8}.

There are other CCs that result in a deficiency or alteration of other factors or proteins involved in hemostasis. It is not easy to fathom the real incidence of these CCs and replacement treatment of the deficient or altered factors is not always available¹.

As CCs are hereditary and, for the time being, incurable chronic conditions, the people who suffer from them are forced to live with situations that negatively impact their quality of life. These situations are highly diverse and

pertenecen al ámbito asistencial, el 23,5% a información y formación al paciente, el 11,8% a evaluación y selección de medicamentos, el 11,8% al seguimiento farmacoterapéutico, el 11,8% a iniciativas transversales, el 5,9% a dispensación y el 5,9% a investigación e innovación en el campo de las coagulopatías congénitas, mientras que las iniciativas referentes a la formación y capacitación a profesionales no resultaron prioritizadas.

Conclusiones: Se han propuesto tres grandes líneas de actuación basadas en las iniciativas identificadas como altamente prioritarias por un panel de 16 expertos farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria para el manejo de pacientes con coagulopatías congénitas. Estas iniciativas se basan en acciones concretas y pueden llevarse a cabo desde los servicios de farmacia hospitalaria, por lo que se cree que podrán llegar a tener un impacto real en el contexto sanitario español.

are usually related to three kinds of factors: biological factors (pain, complications derived from the treatments, comorbidities, multiple surgical procedures; prolonged hospital stays, etc.); psychological factors (pain, stress, feelings of guilt, depression, low perceived social support, poor adherence to treatment, etc.); and social factors (negative reactions by family members, lack of support networks, financial instability, difficulties in managing pediatric patients, difficulty to travel, etc.)⁹.

The main contribution of hospital pharmacists to patients, society and the health system consists in promoting the improvement of patients' health outcomes by providing a pharmacological therapy adapted to their individual characteristics; optimizing the effectiveness, efficiency and safety of the treatments; making available all the information they need; and promoting clinical continuity across all levels of care¹⁰.

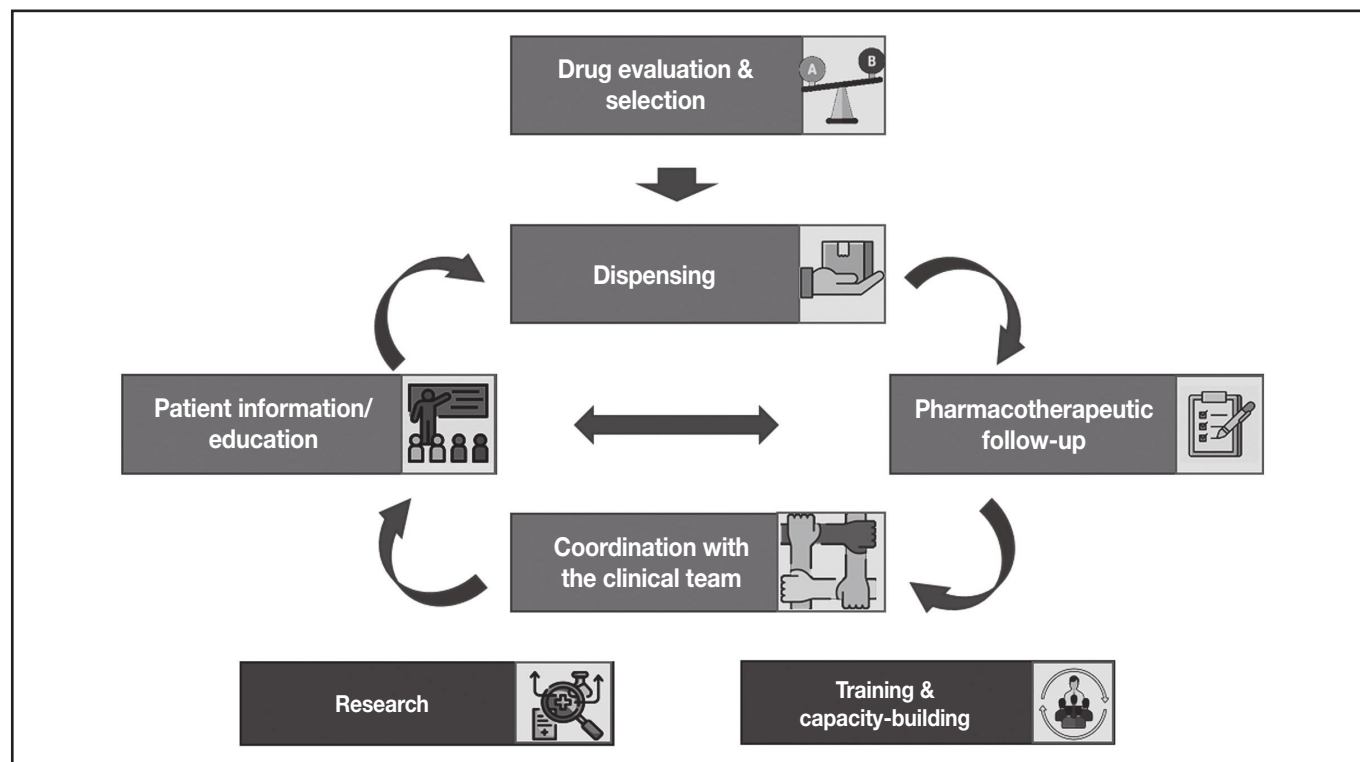
The purpose of this study was to identify and promote initiatives geared towards improving the way hospital pharmacy departments manage patients with CCs, thus contributing to obtaining the best health outcomes for these patients in a changing healthcare environment.

Methods

The authors came together in a coordinating committee charged with identifying the most significant milestones along the journey travelled by patients with CCs, particularly hemophilia, where hospital pharmacists (HPs) have a role to play (Figure 1). The Committee was also responsible for identifying the key actions performed by HPs as well as the main needs patients may have at each stage along their journey.

Subsequently, a group of 16 HPs was created, all of them experienced in the management and treatment of patients with CCs, to identify and undertake initiatives aimed at improving the standard of care provided to these patients. To this effect, a structured pre-read was sent to each HP to promote individual reflection. At a later stage, a debate was held on the key attributes of HPs and the challenges they faced, and on the current needs of patients with CCs. Particular emphasis was laid on the areas where HPs could add the greatest value to the management of these patients and on the importance of ensuring proper coordination between the work of HPs and that of the other members of the clinical team. Taking these challenges and opportunities into consideration, a series of initiatives were identified that should be implemented to improve the standard of care provided by hospital pharmacy departments to these patients (Table 1).

These consensus-based initiatives were prioritized by the 16 HPs individually according to their impact and feasibility. The initiatives' impact, i.e., their potential to ensure that the HP's intervention would result in an improvement in the patients' status, was scored on a scale from 1 (initiatives with the lowest impact) to 5 (those with the highest impact). Feasibility scores were the mean of the scores for two items. On the one hand, the resources needed, i.e., the financial or spatial resources required to implement the different initiatives identified (scores for this item were assigned on a scale from 1 to 5, with higher scores corresponding to higher levels of feasibility); and, on the other hand, decision-making, i.e., the complexity or difficulty inherent in making the decisions required for the implementation of each initiative (scores were assigned on a scale from 1 to 5, with higher scores corresponding to higher levels of feasibility).

Figure 1. Main stages in the management of patients with congenital coagulopathies that involve the intervention of hospital pharmacists.**Table 1.** Initiatives proposed by SHPs

Domain	Initiative
1. COORDINATION WITH THE HEALTHCARE TEAM	1.1 To define integrated clinical processes for the treatment of coagulopathies that also involve primary care and emergency units.
	1.2 To establish a clinical and pharmacotherapeutic follow-up coordination committee that comprises all the different units involved in the care of patients with congenital coagulopathies. The committee should also carry out a pharmacoeconomic follow-up.
	1.3 To define and establish enhanced communication channels between hematologists and HPs to promote harmonized decision-making and avoid conveying patients the same information more than once.
	1.4 SEFH should liaise with FEDHEMO in preparing a guide containing joint hematologic/pharmacologic recommendations on the economic and effectiveness factors related to coagulopathies directed at both healthcare providers and patients.
	1.5 To establish surgical planning protocols involving HPs.
2. DRUG EVALUATION AND SELECTION	2.1 In line with the procedure followed with other hospital-based drugs, standardized procedures should be established to evaluate the drugs used to treat congenital coagulopathies including their review by pharmacy committees.
	2.2 To identify the safer and most effective and convenient therapeutic strategies for each patient on the basis of a comparison of the therapeutic alternatives available in the market.
	2.3 To convene multidisciplinary drug evaluation and selection meetings involving hospital management.
	2.4 To incorporate the patients' point of view in all decisions made about their treatment.
	2.5 To incorporate both patient-reported outcomes and the patients themselves in evaluation and decision-making procedures.
3. DISPENSING	3.1 To establish hospital pharmacy-led home dispensing systems geared towards patients who may require this service.
	3.2 To establish systems that provide an accurate or an approximate view of the medication stocks held by patients at home so as to manage the available resources, schedule procurement of new drugs and plan for exceptional situations (surgeries, accidents, etc.).
	3.3 Develop automatic alert and appointment systems to remind patients that they need to restock their medications or made an appointment with the hospital pharmacy department in charge of dispensing them (e.g., through mobile devices).

Table 1 (cont.). Initiatives proposed by SHPs

Domain	Initiative
4. PATIENT INFORMATION AND EDUCATION	4.1 To raise the patients' awareness regarding the importance of drug safety and ensure they acquire competencies with respect to adverse events, tolerability and safety. Patients should also be made aware of the importance of adhering to their treatment.
	4.2 To make patients aware of the importance of register data and pharmacokinetic curves so that they perceive them as useful tools to control their condition and understand the importance of adhering to their treatment.
	4.3 To prepare a guide with recommendations on the treatment of congenital coagulopathies. The guide should include information on hygiene measures, clotting factor conservation routines, times of administration, physical activity and lifestyle.
	4.4 To design and adapt prophylactic treatments that are adapted to the lifestyles of adolescent patients so as to ensure adherence during the transition from childhood to adulthood.
	4.5 To promote initiatives to increase the pharmacists' visibility so that patients know who their pharmacist is and what their functions are. This could be achieved, for example, by collaborating with patient associations.
	4.6 To instruct patients about the stability of the drugs they have been prescribed to ensure their optimal management and an appropriate control of the cold chain.
5. PHARMACOTHERAPEUTIC FOLLOW-UP	5.1 To introduce or promote the use of mobile apps to control the administration of and adherence to medications in real time.
	5.2 To adapt the teleconsultation technologies to the characteristics of each hospital to promote virtual communication with the patient.
	5.3 To establish biomedical parameters amenable to being measured by devices capable of pharmacotherapeutically following up more than one drug at a time.
	5.4 To establish follow-up parameters across different procedures during the transition from childhood to adolescence.
	5.5 To pharmacokinetically monitor patients so as to appropriately dose the drug to be administered.
	5.6 To ensure there are enough accessible referral centers in the different autonomous regions, which are free from bureaucratic impediments and allow proper patient follow-up.
6. RESEARCH AND INNOVATION	6.1 To design a study with measurable results that takes into consideration the patients' experience and quality of life.
	6.2 To carry out direct and indirect studies to compare different pharmacological alternatives.
	6.3 To promote real-world clinical research on effectiveness and safety data and on economic aspects, particularly regarding recently developed drugs.
	6.4 SEFH should promote an initiative based on mapping the situation of patients with congenital coagulopathies in Spain.
	6.5 To promote access of healthcare providers from the different regions to patients' genomic data.
7. TRAINING AND CAPACITY-BUILDING	7.1 To make it possible for professionals with less experience to pursue internships in hospitals with experience in the management of patients with hemophilia and other congenital coagulopathies.
	7.2 HPs in the more experienced hospitals should organize support platforms for the benefit of their colleagues in less experienced facilities, providing them with advice regarding patient and medications management and pharmacoeconomic aspects.
8. CROSS-SECTIONAL INITIATIVES	8.1 To develop a stratification and pharmaceutical care model for patients with congenital coagulopathies that allows adaptation of the management of each patient to their specific characteristics, their risk level and their preferences.
	8.2 To identify and develop strategies geared towards humanizing the pharmaceutical care of patients with congenital coagulopathies.

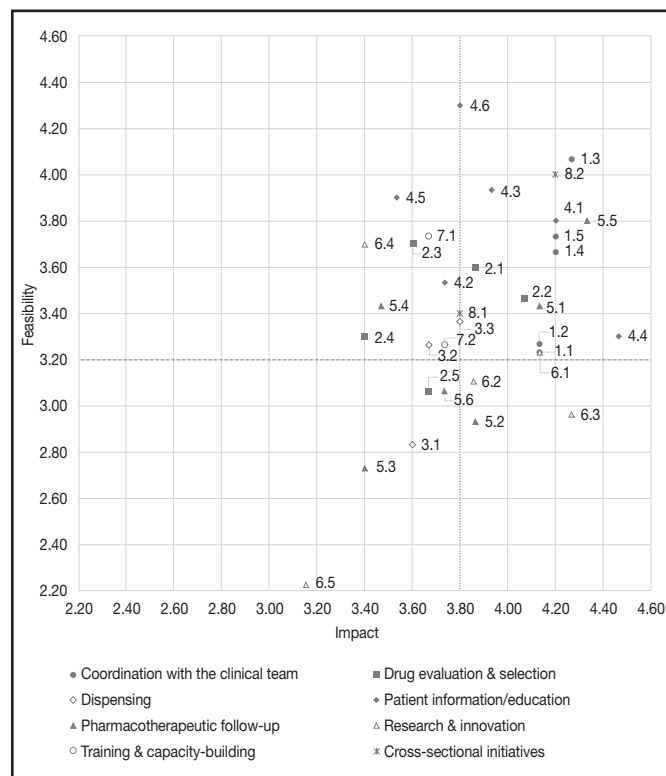
FEDHEMO: Spanish Hemophilia Federation; HP: hospital pharmacist; SEFH: Spanish Society of Hospital Pharmacists.

The scores given by each HP were collected and aggregated for the analysis. The mean score assigned by each individual for both impact and feasibility was also recorded (Figure 2).

Once all the initiatives were prioritized, the key action areas to be addressed were identified, all of them including top priority initiatives in terms of their impact and feasibility.

Results

First of all, the coordinating committee identified the areas where the role played by hospital pharmacists was believed to be key to the management of patients with CCs. As shown in Figure 1, these areas are as follows: coordination with the other members of the clinical team in charge of taking

Figure 2. Prioritization of initiatives based on their impact and feasibility.

care of these patients (hematologists, nursing staff, emergency staff, trauma surgeons, rehab physicians, etc.); drug evaluation and selection; dispensing; patient information and education; pharmacotherapeutic follow-up; research and innovation in the field of CCs; and capacity-building and training of the hospital pharmacy staff.

Within each of these areas, participating HPs discussed first of all the key actions and specific functions they performed vis-a-vis patients with CCs to ensure that the best health outcomes could be achieved. That was a starting point that provided a reflection framework to identify the initiatives required to further improve the standard of care provided. This process led to identification of 34 initiatives, which were grouped under 8 domains (Table 1).

A prioritization matrix was put together (Figure 2) to represent the different initiatives based on their impact and feasibility. The matrix therefore categorized initiatives into top priority initiatives (high impact and high feasibility), intermediate priority initiatives (high impact and low feasibility, or vice versa) and low priority initiatives (low impact and low feasibility).

Of the 34 initiatives proposed, 33 obtained a score equal to or higher than 2.5 in terms of impact and feasibility. A total of 15 actions were defined as top priority, i.e., those whose score was equal to or higher than the mean overall score (3.8 for impact and 3.2 for feasibility).

As regards actions considered a priority, most of them pertained to the clinical domain (29.4%), followed by the patient information and education domain (23.5%). For their part, actions under the drug evaluation and selection, pharmacotherapeutic follow-up and cross-sectional initiative domains accounted for 11.8% of initiatives considered a priority, respectively. Lastly, the initiatives under the dispensing and the research and innovation domains accounted for 5.9% of top priority actions, respectively.

During the second phase, three overall priority action areas were defined (Table 2), which encompassed the highest priority initiatives. These priority action areas were: 1) Preparation of a guide aimed at improving clinical coordination (intra- and inter-hospital communication and coordination); 2) design of an expert patient program; and 3) personalization of the therapeutic strategy.

Discussion

CCs are complex conditions that have a significant impact on patients not only from a physiopathological point of view throughout all the different stages of their lives, but also from a psychological and social standpoint. For that reason, it is vital to identify the areas within the management of these chronic conditions where healthcare providers can add value to their patients, ensuring at all times that they cater for their needs.

HPs are playing an increasingly significant role in the management of patients, not least those with CCs. Although the approach to patients with CCs was traditionally limited to third-level hospitals, a growing number of less specialized facilities are now treating those patients, which means that the preparation, coordination and continuous improvement of the HPs from different hospitals is key to successfully approach their condition and optimize their health outcomes and quality of life. The prioritization carried out as part of this study together with the action areas proposed have been influenced by a changing reality.

In this respect, the three overall action areas resulting from our analysis were identified and described with a view to aligning and grouping together the most impactful and feasible initiatives in a practical easy-to-implement manner, making it possible for HPs to cater for the patients' needs. The proposed action areas are in line with and have been designed to confirm to the CMO pharmaceutical care model, aimed at providing pharmaceutical care with consideration to individual patient needs (capacity), aligning each patient's short, medium and long-term goals in collaboration with other healthcare providers (motivation), and responding to the patients' needs in real time through the new information technologies (opportunity)¹¹.

The development of a guide intended to improve clinical coordination would help convey the experiences of hospitals with large numbers of patients with CCs to smaller facilities, fostering and formalizing intra- and inter-hospital communication and coordination and establishing communication channels between HPs, hematologists and other healthcare providers. The guide would also benefit patients as it would improve their experience of the clinical process, aid in homogenizing the information and the messages that they receive from the different professionals involved and improve pharmacotherapeutic follow-up. It would also improve communication between healthcare providers, increase the visibility of HPs and make it easier to understand their role in the multidisciplinary team. Moreover, a global view of the patient would be adopted and there would be an increase in knowledge and education. As regards the health system, the benefits would consist in an optimization of resources, which would increase efficacy, lead to better health outcomes and greater patient satisfaction, and enhance the prestige of the public health system.

Expert patient programs have been successfully implemented for other conditions, where they have proved their usefulness. Given the complex nature of CCs and the strict treatment regimens patients must follow, initiatives involving information and education activities are of the essence. According to the experts, the benefits of these programs include an increased commitment of patients with their pharmacotherapeutic goals; more informed decision-making through empowerment and capacity-building; an increase in adherence; treatment optimization and an ensuing reduction in the number of bleeds; and an increase in safety and quality of life.

Lastly, in order to improve safety, effectiveness and adherence, a suggestion was made to further personalize therapeutic strategies by combining the different drug evaluation and selection, dispensing, patient information and education, pharmacotherapeutic follow-up and cross-sectional initiatives identified. It was thus concluded that developing a guide or model that made it easier for HPs to establish the most appropriate therapeutic strategy for each patient with a CC could be extremely beneficial as it would improve overall health outcomes and significantly increase the patients' quality of life.

Preparation of a guide or a model that makes it easier for HPs to personalize the therapeutic strategy and the care of patients would go a long way towards ensuring that patients receive a treatment adapted to their clinical situation, lifestyle and expectations that allows them to live their lives to the full thanks to a therapy tailored to their needs. HPs would also be better off as they would be provided with an overall view of each patient,

Table 2. Action areas proposed to improve management of patients with congenital coagulopathies by hospital pharmacists

Guidelines for improving clinical coordination
Initiatives included
1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5 and 2.1
Purpose
To create a cross-sectional (covering all disciplines) and longitudinal (all the different phases in the patients' lives) guide aimed at improving coordination between the different professionals in charge of treating the disease.
Key aspects
The guide should be geared toward improving health outcomes, enhancing the quality of care provided to patients, boost the patients' satisfaction and confidence, and ameliorate the prestige of the public health system. It should cover both intra-hospital and inter-hospital relationships as well as the relationship between CSUR and other facilities.
Expert patient program
Initiatives included
4.1, 4.2, 4.3, 4.5 and 4.6
Purpose
To increase the patients' understanding and self-management abilities in connection with their treatment as a way of making the latter as safe and effective as possible.
Key aspects
The program could also be aimed at getting expert patients to share their experiences and capabilities with other patients (especially adolescent ones), acting as patient trainers.
Personalization of the therapeutic strategy
Initiatives included
2.2, 3.3, 4.4, 5.1, 5.5, 8.1 and 8.2
Purpose
To prepare a guide or a model to help HPs establish an appropriate therapeutic strategy for every patient with a CC so as to achieve the best overall result possible.
Key aspects
The strategy should be targeted, among others, at optimizing clinical benefits, achieving high therapeutic effectiveness, including PROMs and PREMs, counseling patients regarding the pharmaceutical care and follow-up that are best adapted to their characteristics (adapting the therapy to the patients and not the other way around), and underscoring the value of the talent, knowledge and capabilities of hospital pharmacists as tools to ensure that every patient obtains the best outcome possible.

CCs: congenital coagulopathies; CSUR: Centers, Services and Reference Units of the National Health System; HP: hospital pharmacist; PREM: patient-reported experience; PROM: patient-reported outcome measure.

which would help them make more informed decisions and increase their effectiveness at preventing complications, thus enhancing patient satisfaction. Furthermore, making the guide generally available would facilitate the sharing of the information provided with other professionals.

This analysis has identified and prioritized a series of actions into three global priority action areas which, if addressed, could contribute to improving the way patients with CCs, particularly those with hemophilia, are currently approached. The actions proposed, all of them amenable to implementation in the Spanish health system, could make it possible for HPs to exert a real impact on the lives of their patients.

Funding

This project benefited from a grant from CSL-Behring within the framework of a project identified with code 108858.

Acknowledgements

Expert panel:

Víctor Jiménez Yuste: Head of the Hematology Department. La Paz University Hospital, Madrid.

Ramiro Núñez Vázquez: Hematology Department. Virgen del Rocío University Hospital, Seville.

José Manuel Martínez Sesmero: Head of the Pharmacy Department. San Carlos Clinical Hospital, Madrid. Head of Research of the Spanish Society of Hospital Pharmacists.

María Reyes Abad Sazatornil: Head of the Pharmacy Department. Miguel Servet University Hospital, Zaragoza.

Alberto Espuny Miró: Pharmacy Department. Virgen de La Arrixaca Clinical University Hospital, Murcia.

Rosa Farré Riba: Head of the Pharmacy Department. Sant Joan de Déu Hospital, Barcelona.

Alberto Jiménez Morales: Head of the Pharmacy Department. Virgen de las Nieves University Hospital, Granada.

Juan Carlos Juárez Giménez: Pharmacy Department. Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona.

María Antonia Mangués Bafalluy: Head of the Pharmacy Department, Santa Creu i Sant Pau Hospital, Barcelona.

Isabel Martín Herranz: Head of the Pharmacy Department, A Coruña University Hospital Complex, A Coruña.

Juan Eduardo Megías Vericat: Pharmacy Department. La Fe University Hospital, Valencia.

Victoria Morales León: Head of the Pharmacy Department. Dr. Negrín University Hospital, Gran Canaria.

María Ángeles Ocaña Gómez: Pharmacy Department. Nuestra Señora de Candelaria University Hospital, Santa Cruz de Tenerife.

Antonio Palomero Massanet: Pharmacy Department. Son Espases University Hospital, Palma de Mallorca.

Jesús Prada Lobato: Pharmacy Department. Río Ortega University Hospital, Valladolid.

Pablo Quintero García: Pharmacy Department. Virgen del Rocío University Hospital, Seville.

Juan Selva Otaolarruchi: Pharmacy Department. Alicante General University Hospital, Alicante.

Bibliography

1. Páramo Fernández JA, Fernández del Carril A, Martínez-Calle N. Coagulopatías congénitas. *Med.* 2012;11(22):1353-8. DOI: 10.1016/S0304-5412(12)70462-6
2. Jiménez-Yuste V, Álvarez Román MT, Mingot-Castellano ME, Fernández Mosteirín N, Mareque M, Oyagüez I. Análisis de costes del tratamiento para pacientes con hemofilia A con inhibidor en España. *Pharmacoeconomics Spanish Res Artic.* 2018;15(1-4):25-34. DOI: 10.1007/s40277-018-0080-y
3. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, *et al.* Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013;19(1):e1-47. DOI: 10.1111/j.1365-2516.2012.02909.x
4. Peters R, Harris T. Advances and innovations in haemophilia treatment. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(7):493-508. DOI: 10.1038/nrd.2018.70
5. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: diagnosis, treatments, and its complications. *Lancet.* 2016;388(10040):187-97. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X
6. Leebeek FWG, Atiq F. How I manage severe von Willebrand disease. *Br J Haematol.* 2019;187(4):418-30. DOI: 10.1111/bjh.16186
7. Leebeek FW, Eikenboom JC. Von Willebrand's Disease. *N Engl J Med.* 2016; 375(21):2067-80. DOI: 10.1056/NEJMra1601561
8. Sharma R, Flood VH. Advances in the diagnosis and treatment of Von Willebrand disease. *Blood.* 2017;130(22):2386-91. DOI: 10.1182/blood-2017-05-782029
9. Muñoz Grass LF, Palacios-Espinosa X. Calidad de vida y hemofilia: Una revisión de la literatura. *CES Psicología [internet].* 2015 [accessed 10/15/2021];8(1):169-91. Available at: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423539425011>
10. Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Monte-Boquet E, Morell-Baladrón A, Barreda-Hernández D, Rey-Piñero XM, *et al.* Posicionamiento de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre Telefarmacia. Recomendaciones para su implantación y desarrollo. *Farm Hosp.* 2020;44(4):174-81. DOI: 10.7399/fh.11515
11. Calleja Hernández MA, Morillo Verdugo R. El modelo CMO en consultas externas de Farmacia Hospitalaria. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2016.

Contribution to the scientific literature

This is the first study to dwell on the critical activities performed by hospital pharmacists in connection with patients with congenital coagulopathies and to put forward a series of initiatives to improve the way these patients are managed based on the novel CMO (capacity, motivation, opportunity) model.

The study identified specific actions that could contribute to improving the way patients with congenital coagulopathies, specifically those with hemophilia, are approached by hospital pharmacists. If implemented in the Spanish health system, the initiatives proposed could exert a positive impact on patients' lives.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento

The risk of treatment-induced QT interval prolongation

José Miguel Chaverri-Fernández¹, José Pablo Díaz-Madriz²,
Esteban Zavaleta-Monestel², Eugenia Cordero-García¹, Abigail Fallas-Mora³,
Rocío Escalona-Rodríguez³

¹Departamento de Farmacología, Toxicología y Farmacodependencia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica. ²Farmacia, Hospital Clínica Bíblica, Costa Rica.

³Hospital Clínica Bíblica-Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

Autor para correspondencia

Eugenia Cordero-García
Facultad de Farmacia,
Universidad de Costa Rica
Apartado Postal 2060-1000
San Pedro de Montes de Oca,
San José, Costa Rica.

Correo electrónico:
eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

Recibido el 7 de julio de 2021;
aceptado el 24 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/22/2022).

DOI: 10.7399/fh.11791

Cómo citar este trabajo

Chaverri-Fernández JM, Díaz-Madriz JP, Zavaleta-Monestel E, Cordero-García E, Fallas-Mora A, Escalona-Rodríguez R. Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento. Farm Hosp. 2022;46(3):116-20.

Resumen

Objetivo: La prolongación del intervalo QT puede aumentar la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad de los pacientes. Esta investigación determina la incidencia de prolongación del intervalo QT debido al uso de medicamentos y evalúa el método más apropiado para realizar el monitoreo electrocardiográfico.

Método: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínica Bíblica durante el año 2018. Se revisaron los expedientes de los pacientes con hospitalización superior a 48 horas cuya historia clínica incluyera al menos tratamiento con un medicamento que prolongara el intervalo QT y que las medidas manuales del intervalo QT fueran corregidas con la fórmula Fridericia y Rautaharju, y las medidas automáticas con la fórmula Bazett. La valoración del riesgo se realizó con la escala RISQ-PATH.

Resultados: De los 141 pacientes analizados, 23 tenían una arritmia previa en su historia clínica y 14 de ellos sufrieron complicaciones durante la hospitalización. Un total de 113 (80%) pacientes tenían un valor alto RISQ-PATH y sólo a 64 se les realizó un electrocardiograma al ingreso. En promedio, los pacientes recibieron tres medicamentos que aumentaban el intervalo QT. La mayoría de los QT obtenidos automáticamente fueron más cortos que aquellos obtenidos en forma manual. De todas las correcciones, los valores del intervalo QT más largos se obtuvieron con la fórmula de Bazett, y los más cortos con la fórmula Rautaharju. No ocurrieron eventos como taquicardia ventricular compleja o *torsade de pointes* durante el estudio.

Abstract

Objective: QT interval prolongation can increase patients' hospital stay and mortality rate. This study aims to determine the incidence of drug-induced QT interval prolongation and establish which QT interval measurement method is the most appropriate for electrocardiographic monitoring.

Method: A retrospective observational study was conducted of patients admitted to the Clínica Bíblica Hospital during 2018. The electronic medical records of patients hospitalized for longer than 48 hours and whose drug regimen included at least one drug potentially able to prolong the QT interval were reviewed. Manually-measured QT intervals were corrected using Fridericia's and Rautaharju's formulae, while automatically-measured QT intervals were corrected with Bazett's formula. Risk was assessed using the RISQ-PATH scale.

Results: Of the 141 patients analyzed, 23 had arrhythmia as per their clinical history and 14 suffered a complication during their stay in hospital. A total of 113 (80%) had a high RISQ-PATH score and only 64 were subjected to an electrocardiogram on admission. Patients received a mean of three potentially QT interval prolonging drugs. Most of the QT intervals measured automatically were shorter than those obtained manually. Of all corrections, the longest QTc interval values were obtained with Bazett's formula, and the shortest with Rautaharju's formula. None of the patients developed TdP or complex ventricular tachycardia.

PALABRAS CLAVE

Intervalo QT prolongado; Farmacia clínica;
Farmacia hospitalaria; Medicina cardiovascular.

KEYWORDS

Prolonged QT interval; Clinical pharmacy services;
Hospital Pharmacy Service; Cardiovascular agents.



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.

Conclusiones: Es necesario implementar estrategias que permitan una mejor monitorización del intervalo QT con el fin de prevenir las complicaciones derivadas en los pacientes hospitalizados.

Introducción

La prolongación del intervalo QT puede incrementar la estancia hospitalaria y la morbimortalidad de los pacientes¹⁻³. Adicionalmente, existen muchos medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT e incrementar el riesgo de una taquicardia ventricular polimórfica (TdP), máxime si éstos son utilizados en pacientes con factores de riesgo adicionales^{2,4,5}.

Existen procedimientos para prevenir la prolongación del intervalo QT orientadas a los medicamentos, a los factores potencialmente corregibles y a las enfermedades estructurales o arritmias genéticas hereditarias^{6,7}. Cuando se detecta un intervalo QT prolongado, el paciente debe ser evaluado y todos los medicamentos que puedan prolongar el intervalo QT deben ser suspendidos⁶⁻⁸. Con el fin de reducir la incidencia de la prolongación del intervalo QT a nivel hospitalario se recomienda la monitorización farmacoterapéutica, electrocardiográfica y valorar los factores de riesgo que presenta cada paciente. Es necesaria la implementación de un protocolo para prevenir la prolongación del intervalo QT y las complicaciones asociadas.

Este trabajo busca determinar la incidencia de pacientes con riesgo de presentar prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento en un hospital privado de Costa Rica, evaluar los fármacos prescritos asociados y los factores clínicos de riesgo más frecuentes en los pacientes. Se valoró paralelamente qué método en la medición del intervalo QT (manual o automático) y qué fórmulas de ajuste o corrección (QTc) de las disponibles son las más adecuadas para la monitorización electrocardiográfica de pacientes hospitalizados.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo de pacientes hospitalizados en el Hospital Clínica Bíblica, centro privado de 78 camas, ubicado en San José, Costa Rica.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes mayores de 18 años que tuvieron una estancia hospitalaria mayor a 48 horas y recibieron tratamiento con al menos un medicamento asociado a la prolongación del intervalo QT (lista 1) o dos o más medicamentos de las listas 2 y 3 de la clasificación establecida por CredibleMeds⁹. Estas listas recogen los fármacos que prolongan el intervalo QT y que están claramente asociados a TdP (lista 1), fármacos que pueden causar prolongación del intervalo QT, pero falta evidencia de asociación con TdP (lista 2) y fármacos asociados con TdP, pero solo bajo ciertas condiciones de uso (lista 3) como: dosis excesivas, hipocalcemia, uso concomitante de fármacos que inhiben su metabolismo y desórdenes electrolíticos que induzcan TdP.

Se excluyeron los pacientes con marcapasos y aquellos cuyas historias clínicas carecían de la información mínima requerida para el análisis. Los datos se obtuvieron tanto a partir de los registros clínicos electrónicos como de los expedientes físicos (en papel) por los estudiantes internos de Licenciatura en Farmacia con la supervisión de los docentes y farmacéuticos clínicos. Se revisaron los sistemas "Manejo de Pacientes Hospitalizados (MPH)", el "Sistema Integrado de Manejo Hospitalario (SIH)" y el "Sistema de Farmacia (SIFA)".

Se obtuvo la siguiente información: (1) características generales (edad, sexo, diagnóstico de ingreso, tiempo de hospitalización); (2) medicamentos asociados a la prolongación del intervalo QT administrados (principio activo, vía, dosis); (3) interacciones medicamentosas existentes; (4) factores clínicos asociados a la prolongación del intervalo QT (puntaje RISQ-PATH)¹⁰; (4) datos electrocardiográficos (realización de electrocardiograma, valor del QT del equipo, valor del QT manual, entre otros), y (5) manejo ante la presencia de arritmias y desórdenes electrocardiográficos si aplicaba. Se utilizó el puntaje RISQ-PATH con un valor de corte de 10 puntos; todos aquellos pacientes con puntaje superior fueron catalogados como pacientes con riesgo alto de sufrir una prolongación del intervalo QT durante su internamiento¹⁰. La valoración del riesgo se realizó con la escala RISQ-PATH.

Conclusions: Every effort should be made to implement strategies conducive to more effective monitoring of the QT interval to prevent QT interval prolongation related complications in hospitalized patients.

Los valores del intervalo QT se habían medido por duplicado en electrocardiogramas estándar en reposo de 12 derivaciones (velocidad de papel de 25 mm/s y amplitud de 10 mm/mV). Los datos electrocardiográficos (QRS, QT, RR) fueron determinados tanto automática como manualmente (con el método de la tangente) en la derivación II o V, según sea la necesidad, para realizar una comparación que permitiera determinar si la diferencia entre los valores obtenidos con ambos métodos (manual o automático) era estadísticamente significativa (t de *student* no pareada).

Los intervalos QT manuales fueron corregidos a QTc con las fórmulas de Fridericia (si QRS < 120 ms) y de Rautaharju (si QRS > 120 ms) y el QT automático fue corregido con la fórmula de Bazett^{11,12}.

Paralelamente, se analizó la variabilidad entre los métodos manuales y automáticos. En el caso de los pacientes con fibrilación auricular se aplicaron las mismas fórmulas de corrección, con la variante del intervalo RR, que fue corregido^{13,14}.

Las interacciones se analizaron en las bases de datos de referencia Micromedex y UpToDate.

Se realizó una t de *student* pareada para determinar si existió o no una diferencia significativa entre el intervalo QT medido al ingreso hospitalario del paciente y el medido en el electrocardiograma de seguimiento. El análisis de los datos se realizó utilizando Microsoft Excel en su última versión y SPSS versión 25 para Windows.

Los investigadores que dirigen el trabajo garantizaron el uso ético de los datos, así como el anonimato de la información. De igual forma, se contó con el aval del Hospital Clínica Bíblica y el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica para la realización de la investigación.

Resultados

Durante el periodo de enero a diciembre del 2018 fueron admitidos en el Hospital Clínica Bíblica 540 pacientes, de los cuales cumplían con criterios de inclusión 141 pacientes. De ellos, 30 (21,2%) presentaron algún tipo de arritmia o desorden electrocardiográfico, 17 (12%) de inicio y 23 (16,3%) como antecedente. De estos últimos, 14 (9,9%) sufrieron una complicación de su arritmia durante el internamiento. Los desórdenes electrocardiográficos incluyeron fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda, extrasístole, trigeminismo y un posible efecto secundario asociado al uso de digoxina. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestra en la tabla 1.

Del total de pacientes con riesgo alto (113), solamente a 64 (56,6%) se les realizó un electrocardiograma al momento del ingreso hospitalario, en 25 (39,0%) de ellos se encontró al menos un electrocardiograma de seguimiento que permitió comparar el intervalo QT antes de la instauración de la terapia farmacológica y después de la misma. En esta población, se encontró que 10 (15,6%) pacientes presentaron una delta QT (diferencia entre el QT de seguimiento y el de ingreso) ≥ 30 ms, de los cuales 4 (40%) tenían una diferencia de más de 60 ms; esto se considera como una prolongación severa del intervalo, lo que denota un riesgo mucho más elevado de presentar eventos *cardíacos* que pueden generar la muerte.

Por otro lado, 62 (54,8%) de los 113 pacientes ya presentaban un riesgo alto sin haber recibido aún tratamiento hospitalario; 22 (35,5%) de ellos presentaron una prolongación del intervalo QT durante la estancia hospitalaria; 5 (8,0%) de ellos asociados al uso de fármacos como quinolonas (moxifloxacino y ciprofloxacino) y fluconazol, medicamentos que están claramente asociados a TdP.

Los medicamentos que se relacionan con aumentar el riesgo de prolongación del intervalo QT y que fueron prescritos a los pacientes hospitalizados fueron levosulpiride (58%), ondansetrón (56%), amiodarona (19%), metronidazol (8%) y quetiapina (2%). El promedio de fármacos de riesgo prescritos por paciente fue de 3 (1-10), un 8% del total de los pacientes tuvo como parte de su terapia 6 o más medicamentos que han sido asociados, en cualquier nivel de riesgo, a una prolongación del intervalo QT y a la aparición de arritmias ventriculares complejas (Tabla 2).

Tabla 1. Descripción de la población incluida en el estudio

Característica	n (%)
Edad (DE) – años	66 ± 19
Sexo masculino	65 (46)
RISQ-PATH Score	
Riesgo alto (≥ 10 puntos)	113 (80)
Riesgo bajo (< 10 puntos)	28 (20)
Factores de riesgo	
Edad ≥ 65 años	79 (56)
Sexo femenino	76 (54)
Fumador	15 (11)
IMC ≥ 30 kg/m ²	30 (21)
Cardiopatía (isquémica)	12 (9)
Hipertensión	68 (48)
Arritmia	23 (16)
QTc prolongado [QTc ≥ 450 (♂) / 470 (♀) ms]	22 (16)
Trastornos tiroideos	22 (16)
Fallo hepático	1 (1)
Desórdenes neurológicos*	1 (1)
Diabetes	29 (21)
Potasio ≤ 3,5 mmol/l	14 (10)
Calcio < 2,15 mmol/l	0 (0)
PCR > 5 mg/l	95 (65)
Tasa de filtración glomerular ≤ 30 ml/min	14 (10)

*Accidente cerebrovascular.

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PCR: proteína C reactiva; QTc: intervalo QT corregido.

En 27 (19,1%) pacientes se detectaron más de cuatro interacciones medicamentosas clínicamente relevantes que pueden aumentar el riesgo de prolongar el intervalo QT. Los medicamentos mayormente involucrados fueron ondansetrón, levosulpiride y amiodarona. No se presentaron eventos de TdP o taquicardia ventricular compleja, y ningún paciente falleció durante su internamiento en el hospital.

Al comparar la medición manual del intervalo QT con los valores del electrocardiograma se encontró que existe una diferencia significativa entre ambos ($p = 0,0004$). Se comparó el intervalo QT corregido (QTc) mediante los diferentes métodos, y en todos los casos el valor obtenido manualmente fue superior al obtenido automáticamente.

Los intervalos QTc corregidos con la fórmula de Bazett fueron más largos que los corregidos con la fórmula de Rautaharju ($p \leq 0,0001$). No existe una diferencia significativa entre la corrección con la fórmula de Bazett y la fórmula de Fridericia, pero hay una diferencia significativa entre las correcciones realizadas con la fórmula de Fridericia y la de Rautaharju ($p \leq 0,0001$).

Discusión

La prolongación del intervalo QT es un factor que se asocia en gran medida a la aparición de arritmias ventriculares como *torsade de pointes*, que pueden llegar a ser generadoras de muerte súbita. De igual manera, esta alteración electrocardiográfica se ha asociado a una mayor duración del ingreso hospitalario y al incremento de la mortalidad debida a causas cardiovasculares¹⁵⁻¹⁸.

En general, la incidencia de prolongación del intervalo QT en los pacientes hospitalizados es elevada. En un análisis realizado con 422 pacientes adultos mayores admitidos en un centro hospitalario, se detectó esta alteración electrocardiográfica en un 32% de los casos¹⁷; mientras que en otra investigación llevada a cabo en el departamento de emergencias de un hospital de cuidados terciarios, el electrocardiograma se realizó a 279 pacientes, de los cuales 95 (34,1%) presentaron un intervalo QT

Tabla 2. Arritmias desarrolladas durante el internamiento y manejo terapéutico

Tipos de arritmia	n (%)
Total de arritmias o alteraciones electrocardiográficas	30
Fibrilación auricular	23 (77)
Alta respuesta*	9 (40)
Moderada respuesta**	10 (43)
Baja respuesta***	4 (17)
Otros desórdenes****	7 (23)
Terapia farmacológica prescrita para su manejo	
Amiodarona	20 (67)
Sulfato de magnesio	8 (27)
Gluconato de calcio	4 (13)
Digoxina	7 (23)
Nitroglicerina	1 (3)
Anticoagulación	1 (3)
Terapia de resincronización eléctrica	4 (13)
Colocación de marcapasos	2 (7)
Terapia indeterminada	9 (39)

*Alta respuesta: frecuencia cardíaca ≥ 100 lpm. **Moderada respuesta: frecuencia cardíaca 51-99 lpm. ***Baja respuesta: frecuencia cardíaca ≤ 50 lpm. ****Definición: bloqueo de rama derecha, bloqueo de rama izquierda, taquicardia ventricular, taquicardia sinusal o extrasístoles ventriculares.

prolongado, y en un 15% de los casos la duración de este parámetro fue superior a 500 ms¹⁹. En el presente estudio se determinó que en un 31% de los electrocardiogramas de ingreso realizados se presentó algún nivel de prolongación del intervalo QT, lo cual coincide con la literatura.

En esta investigación se utilizó el puntaje RISQ-PATH para estratificar a los pacientes según su nivel de riesgo. Este puntaje fue desarrollado con base en una revisión sistemática de la evidencia clínica con respecto a los factores de riesgo asociados con mayor frecuencia a la prolongación del intervalo QT. Esta evaluación proporciona una sensibilidad del 96% y un valor predictivo negativo del 98%, lo que valida su utilidad para identificar aquellos casos en los que no sea necesaria la realización de electrocardiogramas de seguimiento¹⁰.

En la muestra analizada, un 80% de los pacientes presentó un riesgo alto de prolongar el intervalo QT según sus características particulares y la terapia farmacológica instaurada; un 56% de los pacientes (62) presentaron un riesgo alto al momento de su ingreso hospitalario previo a la prescripción de terapia. Por lo tanto, es importante identificar a los pacientes en riesgo de manera temprana²⁰.

Diversos estudios demuestran que la probabilidad de que se desencadene una TdP asociada a la administración de fármacos que aumentan el riesgo de prolongación del intervalo QT es significativamente mayor en aquellos pacientes que se encuentren hospitalizados; esto se debe a que esta población en particular tiende a presentar una edad avanzada, como es el caso de la muestra analizada, en la cual la edad promedio fue de 66 años. Además, es frecuente encontrar otros factores de riesgo en este tipo de pacientes, como lo son los desórdenes electrolíticos y la disfunción hepática y renal²¹.

La hipocalcemia es un factor de riesgo que se presentó en un 10% de los pacientes analizados. La presencia de hipocalcemia al momento del ingreso hospitalario triplica de forma independiente el riesgo de prolongación del intervalo QT²². Solamente a la mitad de los pacientes de este estudio se les

realizó un electrocardiograma de ingreso, dos de los cuales presentaron un intervalo QT prolongado, con valores de 486 y 606 ms.

Debido a la frecuencia de aparición de este tipo de alteraciones electrocardiográficas, y la seriedad de las complicaciones, algunos hospitales han instaurado un sistema de alerta que analiza cada uno de los electrocardiogramas realizados y emite una alerta cuando se obtienen valores anormales de este parámetro²³. Una alternativa válida para la prevención de estos eventos, según una declaración de la Asociación Americana del Corazón, consiste en una valoración exhaustiva de los factores de riesgo asociados a prolongación en el intervalo QT presentes en los pacientes, con el fin de detectar de manera rápida aquellos casos en los que sea necesario realizar una monitorización electrocardiográfica más estricta y, además, minimizar el aumento del riesgo al elegir la farmacoterapia del paciente²⁰.

Diferentes análisis señalan que, debido a la extensa lista de fármacos que tienen riesgo de prolongación del intervalo QT, la monitorización electrocardiográfica no es factible en todos los pacientes tratados con estos medicamentos; pero en los casos de pacientes que presentan algún tipo de arritmia durante el internamiento, o múltiples factores de riesgo, es una práctica que debería instaurarse en todas las ocasiones, puesto que se considera la mejor manera de prevenir eventos adversos^{10,24}.

El uso de más de un fármaco que prolonga el intervalo QT es un factor de riesgo. En una investigación reciente se observó que la prolongación del intervalo QT se atribuyó en el 48% de los casos a la medicación e involucró dos o más medicamentos de riesgo en el 25% de los casos^{25,26}. El alto valor del promedio de fármacos de riesgo prescritos por paciente detectado en nuestro estudio podría estar relacionado con los resultados de incidencia de la prolongación del intervalo QT. En todo caso, se deben evaluar otras alternativas de tratamiento.

Otro factor que se debe considerar al prescribir fármacos que prolongan el intervalo QT es la relación que existe entre la concentración plasmática de los mismos y la forma en que esto incide sobre el riesgo. En la muestra analizada, 14 (12%) pacientes presentaron aclaramientos menores a 30 ml/min, a 3 de ellos, además, se les prescribieron dosis mayores a las recomendadas o requeridas según su tasa de filtración²⁷.

La medición del intervalo QT de los pacientes se realizó tanto de manera manual como automática; estas últimas no siempre son precisas y requieren de la confirmación manual para validar los resultados, especialmente cuando se presentan pacientes con anomalías electrocardiográficas, tales como repolarización temprana y arritmias, dentro de las cuales se encuentra la fibrilación auricular^{28,29}.

Otra limitación que tiene la determinación automática del intervalo QT es la corrección del mismo, ya que, aunque el método de corrección del intervalo más utilizado es la fórmula de Bazett, investigaciones previas confirman que la corrección con este método debe ser cuestionada, y en su lugar se fomenta el uso de la fórmula de Fridericia como estándar de corrección¹¹. La inferioridad que tiene la fórmula de Bazett para corregir el intervalo QT ya ha sido ampliamente documentada en distintos estudios. Dentro de las diferentes poblaciones, es esperable que ciertas fórmulas se adapten mejor que otras en función de la frecuencia cardíaca y otras características como el sexo, la etnia y la edad³⁰.

Bibliografía

- Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22. DOI: 10.1056/NEJMra032426
- Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:473.
- Sandau K, Funk M, Auerbach A, Barsness G, Blum K, Cvach M, *et al*. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:273-344. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527
- Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive Summary. *Circulation*. 2016;8:746-837. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178104
- Digby G, Pérez Riera A, Barbosa Barros R, Simpson C, Redfeard D, Methot M, *et al*. Acquired long QT interval: A case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol*. 2011;34:577-82. DOI: 10.1002/clc.20945
- Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, *et al*. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: A systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-18. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724
- FDA. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. ICH Guidelines [Internet]. 2005;11:116-20 [consultado 21/06/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/files/drugs/public/E14-Clinical-Evaluation-of-QT-QTc-Interval-Prolongation-and-Proarrhythmic-Potential-for-Non-Antiarrhythmic-Drugs.pdf>
- Johnson J, Grifoni C, Bos J, Saber-Ayad M, Ommen S, Nistri S, *et al*. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Digit Health*. 2011;32(9):1114-20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr021
- Credible. A trusted partner providing reliable information on medicines [página web] [consultado 21/06/2021]. Disponible en: www.crediblemeds.com

En los pacientes que presentaron un QRS \geq 120 ms se determinó que es necesario emplear la fórmula de Rautaharju para la corrección del intervalo QT, ya que se observó que hay una diferencia estadísticamente significativa entre esta fórmula y las fórmulas de Bazett y Fridericia. Lo anterior puede atribuirse a que la fórmula de Rautaharju es la única que contempla la fluctuación de la frecuencia cardíaca a la hora de hacer la corrección^{15,16}.

Debido a que este estudio es descriptivo y se realizó en forma retrospectiva mediante el análisis de las historias clínicas, presenta limitaciones en cuanto a la pérdida de información y de pacientes, cuyos expedientes no incluían la información requerida. Además, es importante indicar que debido a que se realizó en un solo centro hospitalario con una población pequeña, la información obtenida no es generalizable a otras poblaciones o centros.

Con el análisis de los resultados de esta investigación se puede comprobar que el riesgo para la prolongación del intervalo QT inducido por fármacos parece ser frecuente y es necesario implementar estrategias que permitan una mejor monitorización del intervalo QT y su correspondiente corrección QTc con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas con la prolongación de este intervalo. Es importante controlar aquellos factores de riesgo que sean prevenibles, como la elección de una farmacoterapia que no aumente el riesgo, la sobredosificación de medicamentos de riesgo o niveles de electrolitos anormales.

Además, se vuelve necesaria la instauración de protocolos institucionales que fomenten la realización de seguimiento por medio de electrocardiogramas a los pacientes que tengan riesgo o padezcan de enfermedades asociadas a los desórdenes electrocardiográficos, ya que la posibilidad de TdP y otras taquicardias ventriculares complejas puede anticiparse mediante la detección de un intervalo QT creciente^{21,31}.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

El estudio permite dimensionar la importancia del monitoreo y el desarrollo de un protocolo para el adecuado manejo de los pacientes con riesgo de aumentar el intervalo QT durante el internamiento, considerando que más del 50% de los pacientes ya tenían riesgo al momento de internarse y un 56% recibieron al menos un medicamento que aumenta ese riesgo.

Este estudio refuerza la idea de implementar una estrategia de monitorización del intervalo QT en el Hospital Clínica Bíblica para disminuir complicaciones y días de estadía hospitalaria de los pacientes.

10. Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:424-32. DOI: 10.1007/s11096-017-0446-2
11. Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264
12. Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, Van Gelderen EM. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J Electrocardiol*. 2012;45:571-81. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.07.017
13. Saluja D, Guyotte JA, Reiffel JA. An Improved QT Correction Method for use in Atrial Fibrillation and a Comparison with the Assessment of QT in Sinus Rhythm. *J Atr Fibrillation*. 2008;1:14-24. DOI: 10.4022/jafib.9
14. Riad FS, Razak E, Saba S, Shalaby A, Nemeč J. Recent heart rate history affects QT interval duration in atrial fibrillation. *PLoS One*. 2017;12:1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0172962
15. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:109-15. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.016
16. Fernandes F, Da Silva Paulino A, Sedda B, Da Silva E, Martins R, Oliveira A. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. 2019;27:229-34. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.11.003
17. Tisdale JE. Prevalence and significance of acquired QT interval prolongation in hospitalized patients. *Heart Rhythm*. 2017;14:979-80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.036
18. Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*. 2013;28:243-9. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.10.014
19. Birda C, Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Kumari S. Prevalence, and prognostic significance of prolonged QTc interval in emergency medical patients: A prospective observational study. *Int J Crit Ill Inj Sci*. 2018;8(1):28. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_59_17
20. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, et al. Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479-87. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
21. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.001
22. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med*. 2018;18:91-3. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001
23. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, Morlan BV, Tarrell RF, Caraballo PJ, et al. Prevalence and Outcome of High-Risk QT Prolongation Recorded in the Emergency Department from an Institution-Wide QT Alert System. *J Emerg Med*. 2018;54:8-15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.08.073
24. Rizzo C, Monitillo F, Iacoviello M. 12-lead electrocardiogram features of arrhythmic risk: A focus on early repolarization. *World J Cardiol*. 2016;8:447. DOI: 10.4330/wjc.v8.i8.447
25. Buss V, Lee K, Naunton M, Peterson G, Kosari S. Identification of Patients At-Risk of QT Interval Prolongation during Medication Reviews: A Missed Opportunity? *J Clin Med*. 2018;7:533. DOI: 10.3390/jcm7120533
26. Schächtele S, Tümen T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One*. 2016;11:e0155649. DOI: 10.1371/journal.pone.0155649
27. Malik R, Waheed S, Parashara D, Perez J, Waheed S. Association of QT interval with mortality by kidney function: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Heart*. 2017;4:e000683. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000683
28. Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:420-7. DOI: 10.1111/bcp.12726
29. Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1183-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.723
30. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1928-33. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.08.044
31. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

The risk of treatment-induced QT interval prolongation

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento

José Miguel Chaverri-Fernández¹, José Pablo Díaz-Madriz²,
Esteban Zavaleta-Monestel², Eugenia Cordero-García¹, Abigail Fallas-Mora³,
Rocío Escalona-Rodríguez³

¹Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacodependence, Universidad de Costa Rica, Costa Rica. ²Pharmacy Department, Hospital Clínica Bíblica, Costa Rica. ³Hospital Clínica Bíblica-Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

Author of correspondence

Eugenia Cordero-García
Facultad de Farmacia,
Universidad de Costa Rica
Apartado Postal 2060-1000
San Pedro de Montes de Oca,
San José, Costa Rica.

Email:
eugenia.corderogarcia@ucr.ac.cr

Received 7 July 2021;
Accepted 24 December 2021.
Early Access date (03/22/2022).
DOI: 10.7399/fh.11791

How to cite this paper

Chaverri-Fernández JM, Díaz-Madriz JP, Zavaleta-Monestel E, Cordero-García E, Fallas-Mora A, Escalona-Rodríguez R. The risk of treatment-induced QT interval prolongation. *Farm Hosp.* 2022;46(3):116-20.

Abstract

Objective: QT interval prolongation can increase patients' hospital stay and mortality rate. This study aims to determine the incidence of drug-induced QT interval prolongation and establish which QT interval measurement method is the most appropriate for electrocardiographic monitoring.

Method: A retrospective observational study was conducted of patients admitted to the Clínica Bíblica Hospital during 2018. The electronic medical records of patients hospitalized for longer than 48 hours and whose drug regimen included at least one drug potentially able to prolong the QT interval were reviewed. Manually-measured QT intervals were corrected using Fridericia's and Rautaharju's formulae, while automatically-measured QT intervals were corrected with Bazett's formula. Risk was assessed using the RISQ-PATH scale.

Results: Of the 141 patients analyzed, 23 had arrhythmia as per their clinical history and 14 suffered a complication during their stay in hospital. A total of 113 (80%) had a high RISQ-PATH score and only 64 were subjected to an electrocardiogram on admission. Patients received a mean of three potentially QT interval prolonging drugs. Most of the QT intervals measured automatically were shorter than those obtained manually. Of all corrections, the longest QTc interval values were obtained with Bazett's formula, and the shortest with Rautaharju's formula. None of the patients developed TdP or complex ventricular tachycardia.

Resumen

Objetivo: La prolongación del intervalo QT puede aumentar la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad de los pacientes. Esta investigación determina la incidencia de prolongación del intervalo QT debido al uso de medicamentos y evalúa el método más apropiado para realizar el monitoreo electrocardiográfico.

Método: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínica Bíblica durante el año 2018. Se revisaron los expedientes de los pacientes con hospitalización superior a 48 horas cuya historia clínica incluyera al menos tratamiento con un medicamento que prolongara el intervalo QT y que las medidas manuales del intervalo QT fueran corregidas con la fórmula Fridericia y Rautaharju, y las medidas automáticas con la fórmula Bazett. La valoración del riesgo se realizó con la escala RISQ-PATH.

Resultados: De los 141 pacientes analizados, 23 tenían una arritmia previa en su historia clínica y 14 de ellos sufrieron complicaciones durante la hospitalización. Un total de 113 (80%) pacientes tenían un valor alto RISQ-PATH y sólo a 64 se les realizó un electrocardiograma al ingreso. En promedio, los pacientes recibieron tres medicamentos que aumentaban el intervalo QT. La mayoría de los QT obtenidos automáticamente fueron más cortos que aquellos obtenidos en forma manual. De todas las correcciones, los valores del intervalo QT más largos se obtuvieron con la fórmula de Bazett, y los más cortos con la fórmula Rautaharju. No ocurrieron eventos como taquicardia ventricular compleja o *torsade de pointes* durante el estudio.

KEYWORDS

Prolonged QT interval; Clinical pharmacy services; Hospital Pharmacy Service; Cardiovascular agents.

PALABRAS CLAVE

Intervalo QT prolongado; Farmacia clínica; Farmacia hospitalaria; Medicina cardiovascular.



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

Conclusions: Every effort should be made to implement strategies conducive to more effective monitoring of the QT interval to prevent QT interval prolongation related complications in hospitalized patients.

Introduction

QT interval prolongation may result in a lengthening of the patients' hospital stay and in an increase in morbidity and mortality¹⁻³. Moreover, many drugs are available which are able to prolong the QT interval and increase the risk of torsade de pointes (TdP) tachycardia, particularly if they are used in patients with additional risk factors^{2,4,5}.

Several procedures have been developed to prevent QT interval prolongation, which are based on drug therapy, potentially correctable factors and structural diseases or hereditary genetic arrhythmias^{6,7}. When a prolonged QT interval is detected, the patient must be evaluated and all the medicines in their drug regimen able to prolong the QT interval must be discontinued^{6,8}. The reduction of the incidence of QT interval prolongation at hospital level requires pharmacotherapeutic and electrocardiographic monitoring and an assessment of the risk factors presented by each patient. Implementation of a protocol aimed at preventing QT interval prolongation and the complications associated to it is also necessary.

This study seeks to determine the incidence of patients at risk of presenting with treatment-associated QT interval prolongation in a private hospital in Costa Rica, evaluate the drugs prescribed to treat the condition and the most common clinical risk factors faced by patients. Moreover, an analysis was made to determine which QT interval measurement method (manual or automatic) and which of the available adjustment or correction formulae (QTc) are best suited to electrocardiographically monitor hospitalized patients.

Methods

A retrospective observational study was carried out of patients admitted to the Clínica Bíblica Hospital, a 78-bed private center located in San José, Costa Rica.

An analysis was conducted of the clinical records of all patients over 18 years of age hospitalized for over 48 hours and administered at least one drug from list 1 (medicines associated with QT interval prolongation) or two or more drugs from lists 2 and 3 of the CredibleMeds classification⁹. These lists enumerate medicines capable of prolonging the QT interval that are clearly associated with TdP (list 1); medicines capable of prolonging the QT interval but where an association with TdP has not been demonstrated (list 2); and drugs that have been shown to result in TdP only under certain usage conditions (list 3) such as the administration of excessive doses, hypokalemia, concomitant use of drugs inhibiting the metabolism of QT interval prolonging medicines, and TdP-inducing electrolytic disorders.

Patients with pacemakers and those whose clinical records lacked the information minimally required for our analyses were excluded from the study. Data was gathered both from the patients' electronic medical records and from paper-based records by a group of pharmacy students supervised by their professors and by clinical pharmacists. The MPH Hospitalized Patients Management System, the SIH Integrated Hospital Management System and the SIFA Pharmacy System were reviewed.

The following information was obtained: (1) general characteristics (age, sex, diagnosis on admission, length of hospital stay); (2) drugs associated to QT interval prolongation (active ingredient, route, dose); (3) existing drug-drug interactions; (4) clinical factors associated to QT interval prolongation (RISQ-PATH score)¹⁰; (4) electrocardiographic data (ECG result, QTc value [obtained manually or automatically], among others) and (5) management in the event of arrhythmias and electrocardiographic disorders. The RISQ-PATH score was used with a cutoff value of 10 points. Patients with higher scores were classified as patients at a high risk of suffering QT interval prolongation during their stay in hospital¹⁰. The assessment of risk was carried out using the RISQ-PATH scale.

QT values had been measured in duplicate using standard resting 12-lead ECGs (paper speed: 25 mm/s and a gain setting of 10 mm/mV). Electrocardiographic data (QRS, QT, RR) were determined both automatically and manually (using the tangent method) in leads II or V, as required, to carry out a comparison that made it possible to determine whether the

Conclusiones: Es necesario implementar estrategias que permitan una mejor monitorización del intervalo QT con el fin de prevenir las complicaciones derivadas en los pacientes hospitalizados.

difference between the values obtained with both methods (manual or automatic) was statistically significant (unpaired Student's t test).

Manually-measured QT intervals were corrected to QTc using Fridericia's (if QRS < 120 ms) and Rautaharju's (if QRS > 120 ms) formulae and automatically-measured QT intervals were corrected using Bazett's formula^{11,12}. In addition to the foregoing, the variability between the manual and automatic methods was analyzed. In the case of patients with atrial fibrillation, the same correction formulae were applied, with the RR interval variant, which was duly corrected^{13,14}.

Drug-drug interactions were analyzed using the Micromedex and UpToDate databases.

A paired Student's t test was carried out to determine whether there was a significant difference between the QT interval as measured on admission and the QT interval as measured on the follow-up ECG. Data was analyzed using the latest version of Microsoft Excel as well as SPSS v25 for Windows.

The lead investigators guaranteed the ethical use of data as well as the anonymity of all information. Both the Clínica Bíblica Hospital and the Ethical-Scientific Committee of the University of Costa Rica gave their authorization for the performance of this research.

Results

Between January and December 2018, a total of 540 patients were admitted to the Clínica Bíblica Hospital, of whom 141 fulfilled the inclusion criteria. Of them, 30 (21.2%) were either currently afflicted by some kind of arrhythmia or electrocardiographic disorder (17; 12%) or had experienced such conditions in the past (23; 16.3%). Fourteen of the latter (9.9%) experienced a complication of their arrhythmia during their stay in hospital. Electrocardiographic disorders included atrial fibrillation, left branch bundle block, extrasystole, trigeminy and a side effect potentially associated with the use of digoxin. The characteristics of patients included in the study can be seen in table 1.

Of the total of high-risk patients (113), only 64 (56.6%) were subjected to an ECG on being admitted to the hospital. For 25 (39.0%) of them, at least one follow-up ECG was found which allowed a comparison of the QT interval before and after indication of a pharmacological therapy. In this population, it was found that 10 (15.6%) patients presented with a delta QT value (difference between the follow-up QT and the QT on admission) of ≥ 30 ms. Four of these patients (40%) exhibited a difference of over 60 ms, which is considered a severe QT interval prolongation, denoting a much higher risk of experiencing life-threatening cardiac events.

On the other hand, 62 (54.8%) of the 113 patients were considered high risk even before being treated in hospital; 22 (35.5%) of them presented with QT interval prolongation during their stay in hospital and in 5 (8.0%) of them the risk was associated with the use of such drugs as quinolones (moxifloxacin and ciprofloxacin) and fluconazole, which are clearly connected with the development of TdP.

The medicines associated with an increased risk of QT interval prolongation, and which were prescribed to hospitalized patients included levosulpiride (58%), ondansetron (56%), amiodarone (19%), metronidazole (8%) and quetiapine (2%). The mean number of high-risk drugs prescribed per patient was 3 (1-10), with 8% of patients receiving as part of their therapy six or more drugs related to QT interval prolongation of any grade and to the appearance of complex ventricular arrhythmias (Table 2).

Twenty-seven patients (19.1%) experienced over four clinically significant drug-drug interactions apt to increase the risk of QT interval prolongation. The most involved drugs included ondansetron, levosulpiride and amiodarone. No instances of TdP or complex ventricular tachycardia were observed, and none of the patients died while in hospital.

A comparison of the manual measurement of the QT interval with the values provided by electrocardiography showed a significant difference between both ($p = 0.0004$). The corrected QT interval (QTc) obtained using both methods were also compared, with manually obtained values being superior to automatically-obtained ones.

Table 1. Characteristics of the population included in the study

Characteristic	n (%)
Age (SD) – years	66 ± 19
Male sex	65 (46)
RISQ-PATH score	
High risk (≥ 10 points)	113 (80)
Low risk (< 10 points)	28 (20)
Risk factors	
Age ≥ 65 years	79 (56)
Female sex	76 (54)
Smoker	15 (11)
BMI ≥ 30 kg/m ²	30 (21)
Heart disease (ischemic)	12 (9)
Hypertension	68 (48)
Arrhythmia	23 (16)
Prolonged QTc [QTc ≥ 450 (♂) / 470 (♀) ms]	22 (16)
Thyroid disorders	22 (16)
Hepatic failure	1 (1)
Neurological disorders*	1 (1)
Diabetes	29 (21)
Potassium ≤ 3.5 mmol/L	14 (10)
Calcium < 2.15 mmol/L	0 (0)
CRP > 5 mg/L	95 (65)
Glomerular filtration rate ≤ 30 mL/min	14 (10)

*Stroke.

BMI: body mass index (kg/m²); QTc: corrected QT interval; SD: standard deviation.

When corrected using Bazett's formula, QTc intervals were longer than when Rautaharju's formula was used ($p \leq 0,0001$). No significant difference was found between corrections with the Bazett and the Fridericia formulas, but a significant difference was observed between corrections made with Fridericia's formula and those where Rautaharju's formula was used ($p \leq 0,0001$).

Discussion

QT interval prolongation tends to be closely connected with the appearance of ventricular arrhythmias such as TdP, which could even result in sudden death. Similarly, this electrocardiographic alteration has been associated to longer hospital stays and to increased mortality due to cardiovascular events¹⁵⁻¹⁸.

The incidence of QT interval prolongation is generally high among hospitalized patients. In an analysis of 422 elderly adult hospitalized patients, the alteration was identified in 32% of cases¹⁷, while another study conducted at the emergency room of a third-level hospital, 95 (34.1%) of 279 patients subjected to an ECG presented with QT interval prolongation, with 15% of them exhibiting a QT interval over 500 ms¹⁹. In line with the literature, the present study found that 31% of ECGs performed on admission revealed some degree of QT interval prolongation.

This study made use of the RISQ-PATH score to stratify patients according to their level of risk. The score was developed based on a systematic review of clinical evidence with respect to the risk factors most associated with QT interval prolongation. This score provides a sensitivity of 96% and a negative predictive value of 98%, which demonstrates its utility in identifying cases where a follow-up ECG is not required¹⁰.

Eighty percent of patients in the analyzed sample presented with a high QT interval prolongation risk, which depended on their individual characteristics and the pharmacological therapy prescribed. Fifty-six percent of patients (62) were found to have a high QT interval prolongation risk before

Table 2. Arrhythmias occurring during hospitalization and treatment

Types of arrhythmia	n (%)
Total number of arrhythmias and electrocardiographic alterations	30
Atrial fibrillation	23 (77)
High response*	9 (40)
Moderate response**	10 (43)
Low response***	4 (17)
Other disorders****	7 (23)
Drug treatment prescribed to manage arrhythmia	
Amiodarone	20 (67)
Magnesium sulphate	8 (27)
Calcium gluconate	4 (13)
Digoxin	7 (23)
Nitroglycerin	1 (3)
Anticoagulation treatment	1 (3)
Electrical resynchronization therapy	4 (13)
Pacemaker implantation	2 (7)
Undetermined therapy	9 (39)

*High response: heart rate ≥ 100 beats/min. **Moderate response: heart rate 51-99 beats/min. ***Low response: heart rate ≤ 50 beats/min. ****Definition: Right branch bundle block, left branch bundle block, ventricular tachycardia, sinus tachycardia or ventricular extrasystole.

their admission, i.e. prior to their therapy being prescribed. This shows the importance of identifying patients at risk as early as possible²⁰.

Several studies have shown that the likelihood of developing TdP as a result of the administration of drugs that increase the risk of QT interval prolongation is significantly higher in hospitalized patients. This can be explained by the fact that this patient population tends to be older than average, which was the case of the patients in this study, where mean age was 66 years. Moreover, this kind of patient usually presents with additional risk factors such as electrolytic disorders and hepatic and renal dysfunction²¹.

Hypokalemia is a risk factor that was observed in 10% of the patients analyzed. The presence of hypokalemia on admission by itself trebles the risk of QT interval prolongation²². Only half of the patients in this study were subjected to an ECG on admission, two of them presenting with a prolonged QT interval with values of 486 and 606 ms.

Given the high incidence of this kind of electrocardiographic alterations and the severity of the resulting complications, some hospitals have introduced an alert system capable of analyzing each of the ECGs performed and raises an alarm when abnormal values are obtained²³. According to the American Heart Association, a useful way of preventing these events is to carry out an exhaustive analysis of the risk factors associated with QT interval prolongation in order to rapidly identify cases where stricter electrocardiographic monitoring may be required and to minimize the incidence of risk when selecting the patients' medication²⁰.

Different analyses have pointed out that, because of the long list of drugs associated with a risk of QT interval prolongation, electrocardiographic monitoring it not feasible in all patients treated with these drugs. However, in patients presenting with some kind of arrhythmia during their hospital stay, or in those with multiple risk factors, such monitoring should be performed in all cases as it is considered to be the most efficient way of preventing adverse events^{10,24}.

The use of more than one QT interval prolonging drug is a risk factor. In a recent study, 48% QT interval prolongation events were attributable

to the medication and involved two or more high risk medicines in 25% of cases^{25,26}. The high number of drugs that were on average prescribed to the patients in this study could be related to the observed incidence of QT interval prolongation. At any event, other treatment alternatives should be evaluated.

Another factor that should be borne in mind when prescribing QT interval prolonging medicines is the relationship between the drugs' plasma concentration and the effect this concentration has on risk. Fourteen patients (12%) of the sample analyzed presented with clearance rates below 30 mL/min, with three patients being prescribed higher doses than recommended or required as a function of the patients' glomerular filtration rate²⁷.

Measurements of the QT interval were made both manually and automatically. The latter methods are not always accurate and require manual validation of the results obtained, particularly in patients with electrocardiographic abnormalities such as early repolarization and arrhythmia (including atrial fibrillation)^{28,29}.

Another limitation associated with automatic determination of the QT interval has to do with correcting potential prolongations. Indeed, even if the most commonly used method is Bazett's formula, previous studies have questioned the value of this method, suggesting that Fridericia's method should be the correction method of choice¹¹. The shortcomings of Bazett's formula have been extensively documented in other studies. It is to be expected for some formulae to be more appropriate than others depending on specific characteristics of the studied population such as their heart rate, their sex, their ethnicity, and their age³⁰.

In patients with a QRS complex ≥ 120 ms, it was deemed necessary to use Rautaharju's formula to correct the QT interval as a statistically significant difference was observed between Rautaharju's formula and Bazett's and Fridericia's formulae. This could be attributable to the fact that Rautaharju's is the only formula that takes heart rate fluctuations into consideration when making the correction^{15,16}.

The fact that this is a descriptive study conducted in a retrospective manner based on the analysis of clinical records constitutes a limitation as many of the patients' clinical records did not include the required information. Moreover, it must be noted that this study was conducted in one single

hospital serving a small population, which means that the information obtained cannot be generalized to other populations or health centers.

The results obtained from this study indicate that the risk of drug-induced QT interval prolongation is fairly common, making it necessary to implement strategies conducive to more effectively monitoring and correcting the QT interval (QTc) in order to prevent the complications associated with prolongation. Every effort should be made to mitigate preventable risk factors avoiding QT interval prolonging drugs, excessive dosing of high-risk drugs or abnormal electrolyte levels.

In addition, institutional protocols must be implemented that promote ECG-based monitoring of patients at risk or who suffer from diseases associated to electrocardiographic disorders as the onset of TdP and other ventricular tachycardias may be prevented if a growing QT interval is detected on time^{21,31}.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The present study provides the reader with an idea of the great importance of QT interval monitoring and of the development of a protocol aimed at appropriately managing patients at risk of QT interval prolongation during their hospital stay. It must be taken into consideration that over 50% of patients in the study already exhibited risk factors at the time of admission and 56% received at least one drug previously shown to increase the QT interval prolongation risk.

The study emphasizes the need of implementing a QT interval monitoring strategy at the Clínica Bíblica Hospital to reduce complications and shorten the patients' length of hospitalization.

Bibliography

- Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med*. 2004;350:1013-22. DOI: 10.1056/NEJMra032426
- Li M, Ramos LG. Drug-Induced QT Prolongation and Torsades de Pointes. *Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42:473.
- Sandau K, Funk M, Auerbach A, Barsness G, Blum K, Cvach M, et al. Update to Practice Standards for Electrocardiographic Monitoring in Hospital Settings: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2017;136:273-344. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000527
- Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive Summary. *Circulation*. 2016;8:746-837. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.178104
- Digby G, Pérez Riera A, Barbosa Barros R, Simpson C, Redfearn D, Methot M, et al. Acquired long QT interval: A case series of multifactorial QT prolongation. *Clin Cardiol*. 2011;34:577-82. DOI: 10.1002/clc.20945
- Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: A systematic review. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:1-18. DOI: 10.1161/JAHA.117.007724
- FDA. Clinical Evaluation of QT/QTc Interval prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. ICH Guidelines [Internet]. 2005;11:116-20 [accessed 06/21/2021]. Available at: <https://www.fda.gov/files/drugs/published/E14-Clinical-Evaluation-of-QT-QTc-Interval-Prolongation-and-Proarrhythmic-Potential-for-Non-Antiarrhythmic-Drugs.pdf>
- Johnson J, Grifoni C, Bos J, SaberAyad M, Ommen S, Nistri S, et al. Prevalence and clinical correlates of QT prolongation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Digit Health*. 2011;32(9):1114-20. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr021
- Credible. A trusted partner providing reliable information on medicines [Web page] [accessed 06/21/2021]. Available at: www.crediblemeds.com
- Vandael E, Vandenberg B, Vandenberghe J, Spriet I, Willems R, Foulon V. Development of a risk score for QTc-prolongation: the RISQ-PATH study. *Int J Clin Pharm*. 2017;39:424-32. DOI: 10.1007/s11096-017-0446-2
- Vandenberg B, Vandael E, Robyns T, Vandenberghe J, Garweg C, Foulon V, et al. Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003264. DOI: 10.1161/JAHA.116.003264
- Malik M, Hnatkova K, Kowalski D, Keirns JJ, Van Gelderen EM. Importance of subject-specific QT/RR curvatures in the design of individual heart rate corrections of the QT interval. *J Electrocardiol*. 2012;45:571-81. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.07.017
- Saluja D, Guyotte JA, Reiffel JA. An Improved QT Correction Method for use in Atrial Fibrillation and a Comparison with the Assessment of QT in Sinus Rhythm. *J Atr Fibrillation*. 2008;1:14-24. DOI: 10.4022/jafb.9
- Riad FS, Razak E, Saba S, Shalaby A, Nemej J. Recent heart rate history affects QT interval duration in atrial fibrillation. *PLoS One*. 2017;12:1-14. DOI: 10.1371/journal.pone.0172962
- Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc*. 2019;118:109-15. DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.016
- Fernandes F, Da Silva Paulino A, Sedda B, Da Silva E, Martins R, Oliveira A. Assessment of the risk of QT-interval prolongation associated with potential drug-drug interactions in patients admitted to Intensive Care Units. *Saudi Pharm J*. 2019;27:229-34. DOI: 10.1016/j.jsps.2018.11.003
- Tisdale JE. Prevalence and significance of acquired QT interval prolongation in hospitalized patients. *Hear Rhythm*. 2017;14:979-80. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.036
- Armahizer MJ, Seybert AL, Smithburger PL, Kane-Gill SL. Drug-drug interactions contributing to QT prolongation in cardiac intensive care units. *J Crit Care*. 2013;28:243-9. DOI: 10.1016/j.jcic.2012.10.014
- Birda C, Kumar S, Bhalla A, Sharma N, Kumari S. Prevalence, and prognostic significance of prolonged QTc interval in emergency medical patients: A prospective observational study. *Int J Crit Ill Inj Sci*. 2018;8(1):28. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_59_17

20. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, Mourad NA, Trujillo TN, Overholser BR, *et al.* Development and Validation of a Risk Score to Predict QT Interval Prolongation in Hospitalized Patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:479-87. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000152
21. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibler WB, Kligfield P, Menon V, *et al.* Prevention of Torsade de Pointes in Hospital Settings. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:934-47. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.01.001
22. Akoglu H. User's guide to correlation coefficients. *Turkish J Emerg Med*. 2018;18:91-3. DOI: 10.1016/j.tjem.2018.08.001
23. Anderson HN, Bos JM, Haugaa KH, Morlan BW, Tarrell RF, Caraballo PJ, *et al.* Prevalence and Outcome of High-Risk QT Prolongation Recorded in the Emergency Department from an Institution-Wide QT Alert System. *J Emerg Med*. 2018;54:8-15. DOI: 10.1016/j.jemermed.2017.08.073
24. Rizzo C, Monitillo F, Iacoviello M. 12-lead electrocardiogram features of arrhythmic risk: A focus on early repolarization. *World J Cardiol*. 2016;8:447. DOI: 10.4330/wjc.v8.i8.447
25. Buss V, Lee K, Naunton M, Peterson G, Kosari S. Identification of Patients At-Risk of QT Interval Prolongation during Medication Reviews: A Missed Opportunity? *J Clin Med*. 2018;7:533. DOI: 10.3390/jcm7120533
26. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-Prescription of QT-Interval Prolonging Drugs: An Analysis in a Large Cohort of Geriatric Patients. *PLoS One*. 2016;11:e0155649. DOI: 10.1371/journal.pone.0155649
27. Malik R, Waheed S, Parashara D, Perez J, Waheed S. Association of QT interval with mortality by kidney function: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Heart*. 2017;4:e000683. DOI: 10.1136/openhrt-2017-000683
28. Thomas SHL, Behr ER. Pharmacological treatment of acquired QT prolongation and torsades de pointes. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;81:420-7. DOI: 10.1111/bcp.12726
29. Schläpfer J, Wellens HJ. Computer-Interpreted Electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:1183-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.07.723
30. Pourmand A, Mazer-Amirshahi M, Chistov S, Sabha Y, Vukomanovic D, Almulhim M. Emergency department approach to QTc prolongation. *Am J Emerg Med*. 2017;35:1928-33. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.08.044
31. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC, *et al.* 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2019;140:e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España

Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain

Estela Moreno-Martínez¹, Javier de la Serna-Torroba²,
Vicente Escudero-Vilaplana³, José Ángel Hernández-Rivas⁴,
Marina Sánchez-Cuervo⁵, Raquel Sánchez-Hernández⁶

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ⁶AbbVie Spain S. L. U., Madrid, España.

Autor para correspondencia

Raquel Sánchez Hernández
Market Access Value Proposition
Manager Hematología
Avda. Burgos, 91
28050 Madrid, España.

Correo electrónico:
raquel.sanchezhernandez@abbvie.com

Recibido el 26 de agosto de 2021;
aceptado el 28 de enero de 2022.
Early Access date (04/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11829

Cómo citar este trabajo

Moreno-Martínez E, De la Serna-Torroba J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R. Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España. *Farm Hosp.* 2022;46(3):121-32.

Resumen

Objetivo: Venetoclax en combinación con obinutuzumab ha mostrado frente a la inmunoterapia mejoras significativas en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión) en pacientes con leucemia linfocítica crónica que no han recibido tratamiento previo. El objetivo de este estudio fue evaluar su eficiencia en España a partir de un análisis de coste-utilidad.

Método: A partir de un modelo de análisis de la supervivencia adaptado al contexto español y basado en tres estados de salud (supervivencia libre de progresión, supervivencia tras progresión y muerte), se llevó a cabo una simulación de la evolución de los pacientes candidatos a iniciar una primera línea de tratamiento para un horizonte temporal de toda la vida. Venetoclax en combinación con obinutuzumab se comparó frente a las opciones terapéuticas más utilizadas para estos pacientes en el momento del diseño del estudio: clorambucil en combinación con obinutuzumab, ibrutinib, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y bendamustina en combinación con rituximab. Los datos de eficacia para estimar las curvas de supervivencia fueron derivados del estudio CLL14 y

Abstract

Objective: Venetoclax in combination with obinutuzumab has significantly improved efficacy versus immunochemotherapy (progression-free survival) in patients with chronic lymphocytic leukaemia who have not received prior treatment. The objective of this study was to evaluate its efficiency in Spain using a cost-utility analysis.

Method: Using a partitioned-survival analysis model adapted to the Spanish context and based on three health states (progression-free survival, survival after progression, and death), a simulation of the evolution of patients who were candidates for initiating first-line treatment was conducted for a lifetime time horizon. Venetoclax in combination with obinutuzumab was compared to the most commonly used therapeutic options for these patients at the time of study design: chlorambucil in combination with obinutuzumab, ibrutinib, fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and bendamustine in combination with rituximab. In order to estimate survival curves, efficacy data were derived from the CLL14 trial and a network meta-analysis. The

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfocítica crónica; Eficiencia; Evaluación económica; Calidad de vida; Venetoclax.

KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukaemia; Efficiency; Economic evaluation; Quality of life; Venetoclax.



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

de un metaanálisis en red. El análisis consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud incluyendo los costes sanitarios directos, en concreto los farmacológicos y su administración, y los asociados al manejo de la enfermedad y acontecimientos adversos. El uso de recursos fue validado por un grupo de expertos. Se emplearon datos de calidad de vida para estimar los años de vida ajustados por calidad obtenidos para cada alternativa. Se consideró un umbral de 25.000 €/años de vida ajustados por calidad. La robustez del modelo se evaluó mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: Venetoclax en combinación con obinutuzumab se mostró como una alternativa dominante frente al resto de alternativas de tratamiento, con un menor coste por paciente (-67.869 € frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab, -375.952 € frente a ibrutinib, -61.996 € frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y -77.398 € frente a bendamustina en combinación con rituximab) y una mayor ganancia en años de vida ajustados por calidad (0,551 años de vida ajustados por calidad ganados frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab e ibrutinib, 1,639 años de vida ajustados por calidad ganados frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y 1,186 años de vida ajustados por calidad ganados frente a bendamustina en combinación con rituximab). Entre el 68% y el 85% de las simulaciones realizadas en el análisis de sensibilidad mostraban a venetoclax en combinación con obinutuzumab con un menor coste y un mayor número de años de vida ajustados por calidad ganados.

Conclusiones: Venetoclax en combinación con obinutuzumab se muestra como una alternativa eficiente y dominante como tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente frente a las alternativas disponibles y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) es un trastorno linfoproliferativo que se caracteriza por la expansión de células B CD5 + de apariencia madura en la sangre periférica, los tejidos linfoides secundarios y la médula ósea¹. La LLC es la forma más frecuente de leucemia en los adultos en los países occidentales, con una incidencia estimada en 4-5 casos por 100.000 habitantes-año y una prevalencia especialmente significativa en aquellas zonas donde la población está más envejecida². Más de la mitad de los pacientes muestran comorbilidades relacionadas con la edad, como hipertensión arterial, diabetes, artrosis o afectaciones cardiorrespiratorias³. La decisión de tratamiento se basa en la presencia o no de factores pronósticos adversos (deleción[17p], deleción[11q], mutación *TP53*, estado mutacional de *IGHV*) y en el estado funcional del paciente².

Durante los últimos años, se han logrado avances relevantes en la comprensión de la fisiopatología de la LLC y se ha progresado sustancialmente en el manejo clínico de la enfermedad gracias a la identificación de variables genéticas de mal pronóstico, particularmente aquellas asociadas con quimiorresistencia y a la progresión a formas altamente agresivas de LLC^{4,5}. En la actualidad, la quimioinmunoterapia está siendo desplazada por terapias biológicas, como los inhibidores del receptor del linfocito B y los inhibidores de BCL2^{6,7}.

La sobreexpresión de BCL2 contribuye a la evasión de la apoptosis, lo que hace que las células tumorales sean altamente dependientes de BCL2 para su supervivencia⁸. La alta expresión de BCL2 se observa de manera uniforme en todos los subtipos de LLC⁹. Venetoclax, el primer inhibidor selectivo de BCL2, restaura la capacidad de las células tumorales de iniciar el proceso de apoptosis y, administrado junto con obinutuzumab, presenta un mecanismo de acción complementario y sinérgico que proporciona altas tasas de eficacia y respuestas profundas, con una duración fija de un año de tratamiento^{5,10}. En el estudio CLL14, la supervivencia libre de progresión (SLP) a 2 años fue de 88,2% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 83,7-92,6%) en los pacientes tratados con venetoclax en combinación con obinutuzumab (VenO) frente al 64,1% (IC 95%: 83,7-92,6%) en el grupo control, tratados con clorambucilo en combinación con obinutuzumab (ClbO)⁵. Con una mediana de seguimiento de 28,1 meses, estos resultados mostraron un enlentecimiento del riesgo de progresión o muerte con VenO (*hazard ratio* [HR] = 0,35; IC 95%: 0,23-0,53; $p < 0,001$). En el momento del corte de datos del estudio, los resultados de supervivencia

analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System and included direct healthcare costs (i.e. pharmaceutical costs and their administration), and those associated with the management of the disease and adverse events. The resource use was validated by an expert group. Quality of life data were used to estimate the quality-adjusted life years obtained for each alternative. A threshold of €25,000/quality-adjusted life years was used. The robustness of the model was evaluated using deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

Results: Venetoclax in combination with obinutuzumab was shown to be a dominant alternative compared to the rest of the treatment alternatives, with a lower cost per patient (€-67,869 compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab, €-375,952 compared to ibrutinib, €-61,996 compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and €-77,398 compared to bendamustine in combination with rituximab). It also had a greater gain in quality-adjusted life years (0.551 quality-adjusted life years gained compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab and ibrutinib, 1.639 quality-adjusted life years gained compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and 1.186 quality-adjusted life years gained compared to bendamustine in combination with rituximab). Between 68% and 85% of the simulations performed in the sensitivity analysis showed that venetoclax in combination with obinutuzumab had lower costs and more quality-adjusted life years gained.

Conclusions: Venetoclax in combination with obinutuzumab is an efficient and dominant alternative for treating previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia compared to the available alternatives and from the perspective of the Spanish National Health System.

global (SG) eran inmaduros, no habiéndose alcanzado la mediana en ninguno de los grupos (menos del 10% de eventos en cada uno de los brazos)⁵. Estos resultados se confirmaron en el momento de corte posterior, con una mediana de seguimiento de 39,6 meses, donde la SLP fue de 81,9% en el brazo de VenO y de 49,5% en el brazo de ClbO. Estos resultados mostraron un enlentecimiento del riesgo de progresión o muerte con VenO (HR = 0,31; IC 95%: 0,22-0,44; $p < 0,001$)¹¹.

El objetivo de este estudio fue llevar a cabo un análisis de coste-utilidad para determinar si VenO, terapia indicada para pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo, sería una intervención eficiente para el Sistema Nacional de Salud (SNS) en comparación con las alternativas terapéuticas disponibles en España.

Métodos

Sujetos del estudio y comparadores

La población considerada en el análisis reflejó las características de los pacientes incluidos en el estudio clínico de fase 3 CLL14⁵, es decir, pacientes con LLC que no habían recibido tratamiento previo, un 33% mujeres y de 71,1 años de mediana.

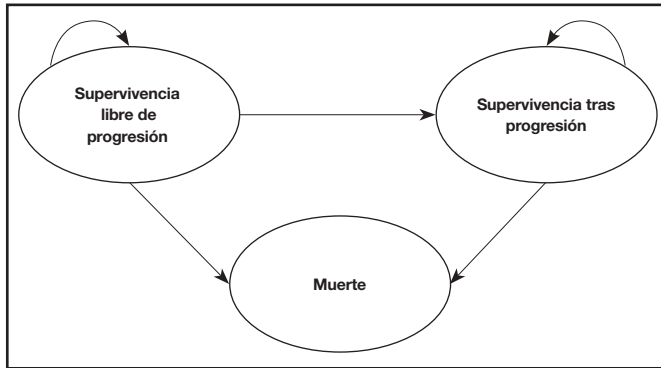
Asimismo, se comparó VenO frente a las alternativas más utilizadas en primera línea en pacientes con LLC en el momento del diseño del estudio: ClbO, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab (FCR), bendamustina en combinación con rituximab (BR) e ibrutinib.

Tipo de análisis

Se estimó el coste y la efectividad media por paciente asociados con cada alternativa terapéutica y se calculó la razón de coste-utilidad incremental de VenO frente al resto de comparadores para determinar el coste adicional de VenO para obtener un año de vida ajustado por calidad (AVAC).

El análisis se llevó a cabo desde la perspectiva del SNS, incluyendo los costes directos sanitarios (actualizados a euros del año 2020 empleando el histórico del índice de precios de consumo interanuales). El horizonte temporal se extendió a toda la vida del paciente. Se aplicó una tasa de descuento anual del 3% sobre costes y consecuencias clínicas¹². Se consideró como umbral de coste-efectividad 25.000 €/AVAC¹³.

Figura 1. Esquema simplificado del modelo.



La adaptación al contexto español se hizo posible tras consultar con un grupo de expertos seleccionados por su experiencia y su conocimiento de la práctica clínica, y que son coautores del presente trabajo. Tras completar cuestionarios individuales, se planteó un caso base para su validación.

Estructura del modelo

Se adaptó al entorno español un modelo de supervivencia participativa^{14,15}, previamente presentado en el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) que simulaba la evolución de los pacientes con LLC que no han recibido tratamiento previo a través de distintas situaciones clínicas (estados de salud). La figura 1 muestra el esquema simplificado del modelo, con tres estados de salud mutuamente excluyentes: estado de libre progresión, estado tras progresión y muerte. La proporción de pacientes vivos para cada ciclo del modelo (ciclos de 28 días) fue estimada a partir del área bajo la curva de la SG, y la proporción de pacientes vivos libres de progresión fue estimada a partir del área bajo la curva de la SLP. La proporción de pacientes vivos tras progresión fue estimada a partir de la diferencia entre la curva de la SG y de la SLP. Las curvas de SG y SLP fueron estimadas mediante curvas paramétricas a partir de la evidencia clínica. Para calcular lo mejor posible el coste farmacológico, el modelo consideró la información del tiempo en tratamiento para medir la discontinuación, que puede darse por la aparición de acontecimientos adversos (AA) o debido a la progresión de la enfermedad. Cabe destacar que los tratamientos VenO, ClbO, FCR y BR tienen una duración fija en el tiempo, mientras que la duración del tratamiento con ibrutinib es indefinida hasta progresión de

la enfermedad o toxicidad inaceptable. Tras discontinuación, se asumió que los pacientes pudieran recibir subsiguientes tratamientos.

Datos clínicos

Los datos de eficacia empleados en el modelo para VenO y ClbO fueron derivados del ensayo CLL14⁵. Dado que el periodo de seguimiento del estudio fue menor que el horizonte considerado en los estudios económicos (horizonte recomendado de toda la vida del paciente), fue necesario extrapolar las curvas de SLP, SG y tiempo en tratamiento mediante funciones de distribución paramétrica ajustadas a las curvas de Kaplan-Meier (KM). Para decidir qué distribución paramétrica se ajustaba mejor, se siguieron criterios de bondad de ajuste, que describen cómo de bien se ajusta una determinada distribución a un conjunto de observaciones (curvas de KM). En concreto, se siguieron el criterio de información de Akaike y bayesiano¹⁵ (Anexo 1). Las curvas parametrizadas fueron ajustadas según la mortalidad general de la población española¹⁶, evitando así que las curvas de supervivencia estimadas en el modelo estuvieran por encima de la supervivencia de la población general.

Para ibrutinib, FCR y BR como comparadores, ante la ausencia de evidencia directa frente a VenO, las curvas paramétricas fueron estimadas mediante HR frente a VenO (tratamiento de referencia), las cuales fueron obtenidas a partir de un metaanálisis en red bayesiano de efectos fijos¹⁷, lo que permitió realizar una comparación indirecta entre VenO e ibrutinib, FCR o BR. Para derivar la curva de SLP para ibrutinib, FCR y BR, se consideraron las correspondientes HR con respecto a VenO derivadas del metaanálisis en red realizado. En cuanto a la curva de SLP para VenO y ClbO, se consideró una distribución log-logística (Figura 2A).

Para la SG, no se consideraron diferencias entre VenO y ClbO según el ensayo CLL14 y corroborado por la opinión de expertos. Así, se consideró una distribución exponencial para su extrapolación. Para derivar la curva de SG para ibrutinib, FCR y BR, se consideraron las correspondientes HR con respecto a VenO derivadas de metaanálisis en red (Figura 2B).

El análisis consideró la información del tiempo en tratamiento para medir la discontinuación. Los tratamientos VenO, ClbO, FCR y BR tienen una duración de tiempo fija (12 ciclos para VenO y ClbO, 6 ciclos para FCR y BR), mientras que la duración de tratamiento con ibrutinib se considera indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se asumió una mediana de 60 meses en base al seguimiento a más largo plazo en el estudio RESONATE-2, en el que no se alcanzó la mediana de SLP⁴). Tras discontinuación, se asumió que los pacientes pudieran recibir subsiguientes tratamientos. Para ello se consideró una distribución log-logística para VenO y ClbO, mientras que para ibrutinib, FCR y BR se asumió la curva de SLP.

Figura 2. Curvas de supervivencia y tiempo hasta la necesidad del siguiente tratamiento.

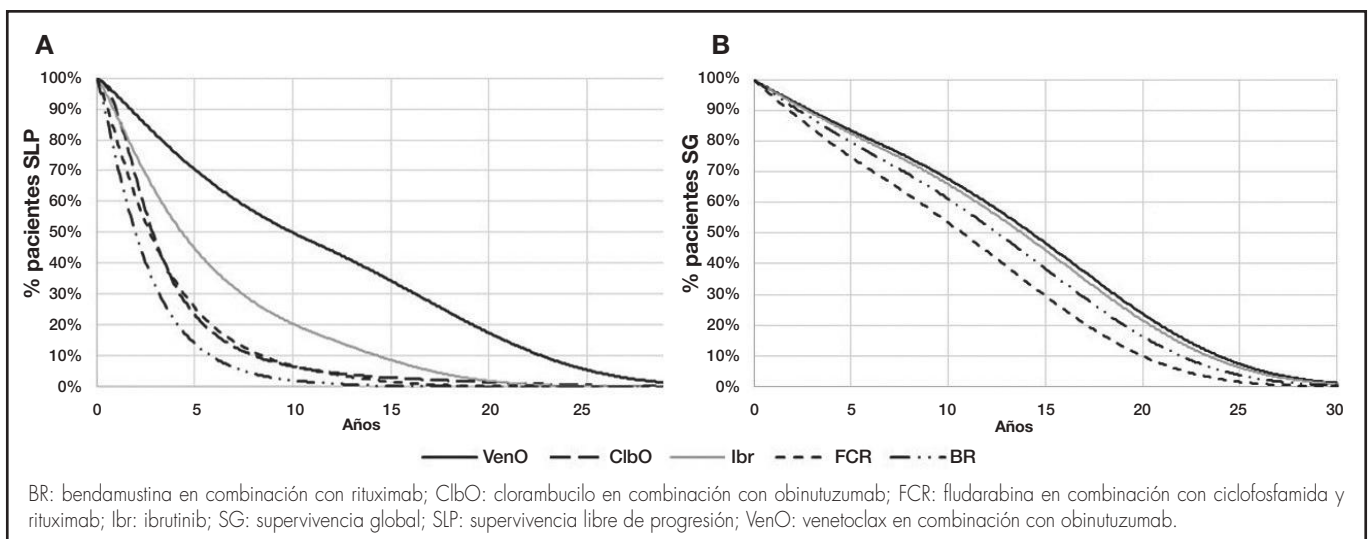


Tabla 1. Uso de recursos y costes del análisis

Coste farmacológico							
Tratamiento	Coste ²¹	Comentario	Tratamiento tras progresión				
			Caso base		Análisis sensibilidad		
VenO⁵	101.975 €	Coste de 12 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		90% lbr, 10% VenR		
Venetoclax	70.215 €	12 ciclos de tratamiento					
Obinutuzumab	31.760 €	6 ciclos de tratamiento					
lbrutinib^{4,22}	400.473 €	Coste hasta progresión (asumido 60 meses según RESONATE-2 ⁴)	100% Ven		100% VenR		
FCR²³	10.323 €	Coste de 6 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		-		
BR²³	12.499 €	Coste de 6 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		25% lbr, 75% VenR		
ClbO⁵	31.778 €	Coste de 12 ciclos de tratamiento	50% lbr, 50% VenR		25% lbr, 75% VenR		
Duración de los tratamientos tras progresión (meses)			lbr: 41,0 ²² ; VenR: 24,4 ²⁴ ; Ven: 16,0 ²⁵				
Coste de administración ²⁶							
Administración intravenosa		240,43 €	Administración subcutánea (primera)			30,13 €	
Coste, desutilidad y proporción de pacientes por acontecimiento adverso							
Acontecimiento adverso*	Coste ²⁶	Desutilidad y duración	VenO ⁵	ClbO ⁵	lbrutinib ²⁷	FCR ²⁸	BR ²³
Astenia	592,61 €	-0,115 ^{29,30} (35,3 días) ²⁹	2,80%	0,50%	-	-	-
Diarrea	454,65 €	-0,08 ^{19,31} (3,5 días) ³²	3,80%	0,50%	4,00%	-	7,00%
Disnea	178,52 €	-0,103 ^{29,30} (12,7 días) ²⁹	2,40%	0,50%	-	-	-
Neutropenia febril	2.749,45 €	-0,15 ^{30,32} (3,5 días) ³²	5,20%	3,70%	1,00%	-	-
Reacciones por infusión	892,10 €	-0,2 ³² (3,5 días) ³²	9,00%	10,30%	-	-	-
Leucopenia	1.628,28 €	-0,09** (14,0 días) ²⁹	2,40%	4,70%	-	24,00%	48,00%
Neutropenia	1.697,72 €	-0,09 ^{32,33} (3,5 días) ³²	52,80%	47,70%	12,00%	34,00%	59,00%
Neumonía	4.460,89 €	-0,195 ³⁴ (18,2 días) ³⁵	5,70%	4,20%	-	-	9,00%
Sepsis	6.866,85 €	-0,195 ³⁴ (7,0 días) ³⁵	4,20%	1,40%	-	-	1,00%
Trombocitopenia	942,87 €	-0,108 ³⁴ (23,2 días) ³⁵	13,70%	15,00%	-	7,00%	14,00%
Coste asociado al manejo de la enfermedad							
Recurso sanitario	Coste unitario ²⁶	ESTADO DE SALUD (unidades anuales)					
		Sin progresión			Tras progresión		
Hemograma completo	4,75 €	8			10		
Análisis de lactato-deshidrogenasa	5,66 €	7			8		
Radiografía de tórax	38,20 €	1			1		
Estudio de médula ósea	357,55 €	0			1		
Visita hematólogo	86,76 €	8			10		
Otras visitas a especialista	86,76 €	1			3		
Transfusión de sangre	428,29 €	0			1		
Tomografía axial computarizada (TAC)	162,66 €	2			2		
Bioquímica	1,69 €	8			9		
Pruebas función hepática	17,51 €	7			7		
Test inmunoglobulina en sangre	11,93 €	2			3		
Coste total anual		1.382 €			2.544 €		
Coste de cuidados terminales al final de la vida⁶	3.874,01 €	(aplicado en el ciclo anterior al fallecimiento)					

*Considerados acontecimientos adversos graves (neutropenia, neutropenia febril, neumonía, sepsis y trombocitopenia) y de grado 3-4 con al menos un 2% de diferencia entre VenO y ClbO identificados en el estudio CLL14. Se asume que ocurren en el primer ciclo del modelo.

**Asumido neutropenia.

BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; lbr: ibrutinib; Ven: venetoclax; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab; VenR: venetoclax en combinación rituximab.

Calidad de vida

Para la estimación de los AVAC se consideraron diferentes valores de utilidad en función del estado de salud de los pacientes. Los valores de utilidad se emplearon para representar la calidad de vida asociada con un estado de salud concreto en una escala de 0 (muerte) a 1 (salud perfecta). En concreto, se empleó una utilidad de 0,80 para el estado de salud SLP (NICE TA174) y de 0,68 para el estado de supervivencia tras progresión^{18,19}. Para representar la pérdida de utilidad (desutilidad) asociada a la creciente edad de los pacientes, las utilidades definidas se ajustaron por la utilidad según edad de la población general española, derivada de la Encuesta de Salud disponible del Instituto Nacional de Estadística para el año 2011/12²⁰. De forma adicional, el modelo también consideró la desutilidad a causa de los AA asociados a los tratamientos. Se asumió que la ocurrencia de AA, así como sus consecuencias tanto en la calidad de vida como económicas, se producen en el primer ciclo del análisis.

Uso de recursos y costes

El análisis consideró los costes sanitarios directos asociados al manejo de la LLC (Tabla 1). El coste farmacológico, incluyendo los tratamientos tras progresión, fue calculado a partir del precio de venta de laboratorio²¹. El uso de recursos y las asunciones realizadas fueron validadas mediante la opinión de expertos clínicos.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la incertidumbre de las variables utilizadas en el modelo y determinar la robustez de los resultados del caso base, se realizaron diversos análisis de sensibilidad.

En primer lugar, se obtuvieron los resultados variando la tasa de descuento del caso base a 0% y el 5%.

Ante las diferencias en cuanto al uso de recursos en el manejo de los pacientes indicadas por los expertos clínicos, se varió un $\pm 20\%$ el coste anual del manejo del paciente tanto en el estado libre de progresión como tras progresión. También se plantearon discrepancias en cuanto a la distribución de los siguientes tratamientos tras progresión de la enfermedad para las diferentes alternativas, excepto en el caso de FCR, para el que se mantuvo igual (Tabla 1).

Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad probabilístico modificando de forma simultánea los parámetros del modelo según una distribución establecida (Anexo 2). En concreto, se realizaron 1.000 simulaciones por el método de Monte-Carlo³⁶.

Resultados

Los resultados del caso base mostraron que VenO es una alternativa con un menor coste por paciente y una mayor ganancia en AVAC frente al resto

de alternativas de tratamiento (Tabla 2), lo que en términos de evaluación económica se conoce como alternativa dominante.

El menor coste de VenO frente a ClbO, FCR y BR fue debido principalmente a un menor coste farmacológico de los siguientes tratamientos administrados tras progresión. Frente a ibrutinib como comparador, el menor coste de VenO fue debido principalmente al menor coste de tratamiento como consecuencia de un menor tiempo en tratamiento con VenO.

Los análisis de sensibilidad llevados a cabo apoyaron estos resultados. Los resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos se muestran en la tabla 3. El análisis de sensibilidad probabilístico mostró cómo entre un 68% y un 85% de las simulaciones realizadas mostraban a VenO como alternativa dominante, con un menor coste y un mayor número de AVAC ganados (Figura 3).

Discusión

Este estudio evalúa la eficiencia de VenO en el entorno español como tratamiento de la LLC en pacientes no tratados previamente frente a los comparadores que se utilizan habitualmente en la práctica clínica y que tienen indicación para tal uso. Los resultados de este análisis se presentaron en el LXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH) y en el XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia (SETH)³⁷.

Un hecho que a tener en cuenta es que mientras que en el ensayo CLL14 sí se incluyeron pacientes con pronóstico citogenético desfavorable (pacientes con delección 17p y mutación *TP53*), lo que puede hacer más representativa la población del ensayo de la de los pacientes en vida real. En el ensayo pivotal de ibrutinib (RESONATE-2⁴) no se incorporó a dicha población, lo que podría considerarse una limitación metodológica del diseño.

En el presente estudio, VenO se considera como una alternativa dominante frente a todos los comparadores por obtener beneficios en AVAC incrementales y suponer un menor coste por paciente. Estos resultados se deben principalmente a la mayor SLP lograda con VenO en cuanto a la mayor efectividad obtenida, y al coste farmacológico en cuanto al menor coste. El coste de uso de VenO es sustancialmente menor al de ibrutinib al tener VenO una duración de tratamiento fija de un año, mientras que la de ibrutinib es indefinida hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (asumida una mediana de tratamiento de 60 meses en base al estudio RESONATE-2⁴, en el que no se alcanzó la mediana de SLP). Esto también es especialmente relevante desde el punto de vista presupuestario, ya que, además de ser eficiente, la combinación VenO puede generar ahorros en el gasto farmacéutico (un coste farmacológico de tratamiento por paciente de 101.975 € con VenO frente a 400.473 € con ibrutinib)³⁸, a la vez que permite una predictibilidad presupuestaria al tener una duración de tratamiento fija. Con respecto al resto de comparadores, VenO conlleva un menor coste por tratamientos tras la progresión de la enfermedad. Este

Tabla 2. Resultados del caso base

	VenO	ClbO	Ibr	FCR	BR
Coste total por paciente	162.897 €	237.587 €	538.849 €	232.574 €	248.208 €
Asociado al tratamiento	95.884 €	32.501 €	426.031 €	12.078 €	16.662 €
Asociado al seguimiento del paciente	17.973 €	24.414 €	21.759 €	19.272 €	23.100 €
Asociado a siguientes tratamientos	43.079 €	175.218 €	88.140 €	197.313 €	203.274 €
Otros costes*	5.960 €	5.455 €	2.919 €	3.912 €	5.172 €
AVAC	7,614	7,063	7,103	5,975	6,428
Coste incremental	Referencia	-74.690 €	-375.952 €	-69.677 €	-85.311 €
AVAC incrementales	Referencia	0,551	0,511	1,639	1,186
RCEI		-135.554 €/AVAC VenO DOMINANTE	-735.718 €/AVAC VenO DOMINANTE	-42.512 €/AVAC VenO DOMINANTE	-71.932 €/AVAC VenO DOMINANTE

*Acontecimientos adversos, coste al final de la vida, profilaxis del síndrome de lisis tumoral.

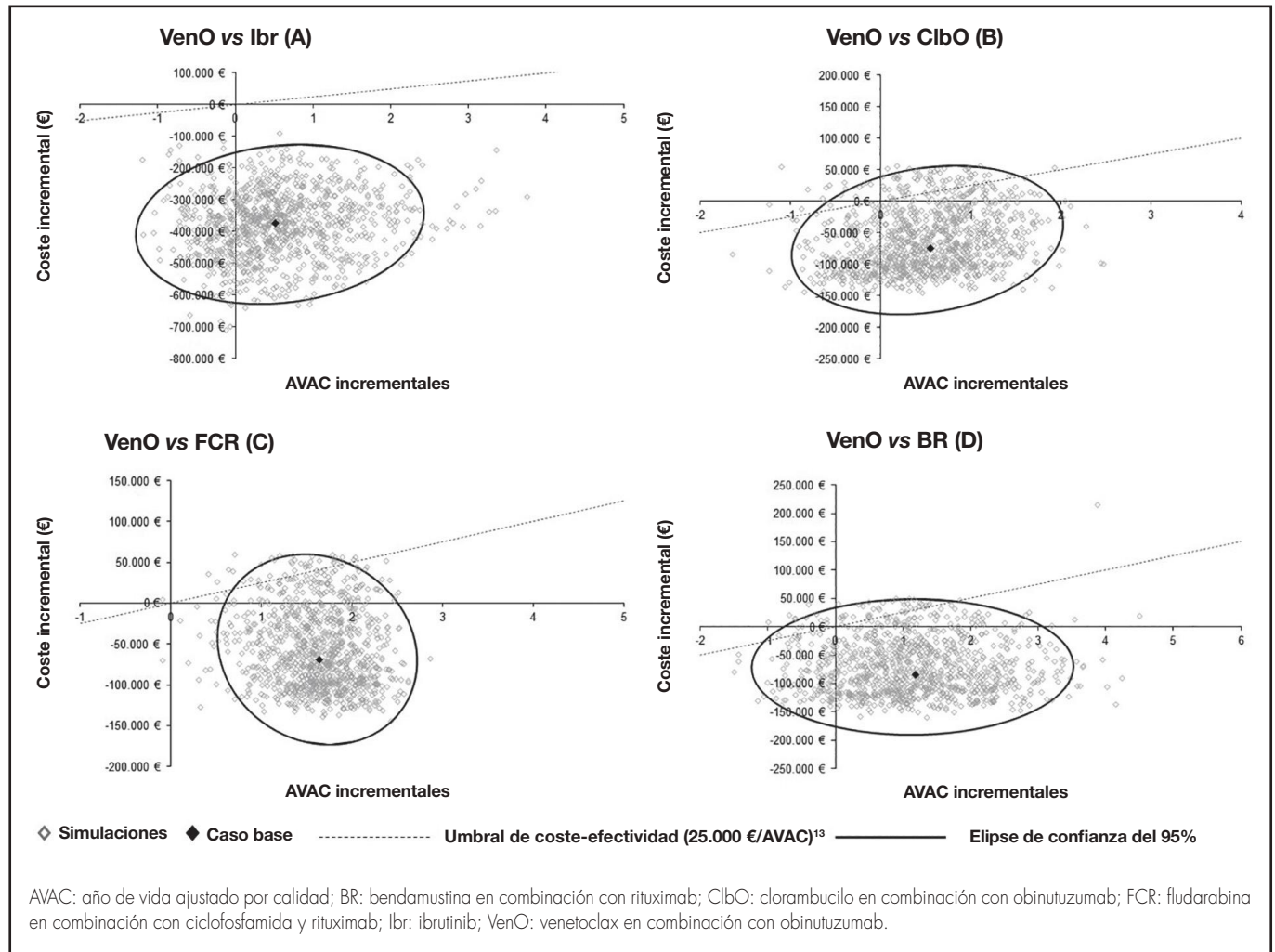
AVAC: año de vida ajustado por calidad; BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; Ibr: ibrutinib; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Tabla 3. Resultados de los análisis de sensibilidad determinísticos

	Coste incremental	AVAC incremental	RCEI	
VenO vs				
Tasa de descuento 0%				
ClbO	-105.645 €	0,723	-146.131 €	Dominante
FCR	-75.703 €	2,282	-33.177 €	Dominante
BR	-86.975 €	1,613	-53.908 €	Dominante
lbr	-436.534 €	0,706	-617.890 €	Dominante
VenO vs				
Tasa de descuento 5%				
ClbO	-59.368 €	0,468	-126.772 €	Dominante
FCR	-63.835 €	1,345	-47.458 €	Dominante
BR	-81.565 €	0,989	-82.474 €	Dominante
lbr	-342.614 €	0,421	-814.349 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente libre de progresión (-20%)				
ClbO	-76.223 €	0,551	-138.259 €	Dominante
FCR	-71.259 €	1,639	-43.475 €	Dominante
BR	-87.151 €	1,186	-73.460 €	Dominante
lbr	-377.024 €	0,511	-738.164 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente libre de progresión (+20%)				
ClbO	-73.158 €	0,551	-132.700 €	Dominante
FCR	-68.096 €	1,639	-41.545 €	Dominante
BR	-83.471 €	1,186	-70.358 €	Dominante
lbr	-374.881 €	0,511	-733.968 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente tras progresión (-20%)				
ClbO	-71.870 €	0,551	-130.363 €	Dominante
FCR	-67.836 €	1,639	-41.387 €	Dominante
BR	-82.446 €	1,186	-69.494 €	Dominante
lbr	-374.123 €	0,511	-732.486 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente tras progresión (+20%)				
ClbO	-77.511 €	0,551	-140.596 €	Dominante
FCR	-71.519 €	1,639	-43.634 €	Dominante
BR	-88.177 €	1,186	-74.324 €	Dominante
lbr	-377.781 €	0,511	-739.646 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente libre de progresión y tras progresión (-20%)				
ClbO	-73.402 €	0,551	-133.143 €	Dominante
FCR	-69.418 €	1,639	-42.352 €	Dominante
BR	-84.286 €	1,186	-71.045 €	Dominante
lbr	-375.195 €	0,511	-734.583 €	Dominante
VenO vs				
Coste del manejo del paciente libre de progresión y tras progresión (+20%)				
ClbO	-75.979 €	0,551	-137.816 €	Dominante
FCR	-69.937 €	1,639	-42.669 €	Dominante
BR	-86.337 €	1,186	-72.773 €	Dominante
lbr	-376.709 €	0,511	-737.549 €	Dominante
VenO vs				
Distribución de siguientes tratamientos tras progresión (Tabla 1)				
ClbO	-58.233 €	0,551	-105.628 €	Dominante
FCR	-73.357 €	1,639	-44.755 €	Dominante
BR	-65.630 €	1,186	-55.319 €	Dominante
lbr	-434.373 €	0,511	-850.446 €	Dominante

AVAC: año de vida ajustado por calidad; BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; lbr: ibrutinib; RCEI: razón de coste-efectividad incremental; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Figura 3. Análisis de sensibilidad probabilístico.



menor coste se debe a las altas tasas de respuestas profundas de VenO, entendiéndose éstas como el logro de la remisión completa y la negatividad de la enfermedad mínima residual, que evitan o retrasan el inicio de una segunda línea de tratamiento¹¹. El coste relacionado con el seguimiento del paciente también se considera menor para VenO respecto a las demás alternativas debido a que el paciente permanece más tiempo en el estado libre de progresión y libre de tratamiento.

A nivel internacional, se han realizado varios estudios de coste-efectividad para la LLC en pacientes que no han recibido tratamiento previo, pero la mayoría son anteriores a la aprobación de VenO y ninguno contempla esta terapia como comparador.

Soini *et al.* (2016) estudiaron la relación coste-efectividad de los tratamientos de primera línea para la LLC en pacientes no aptos para recibir dosis completas de fludarabina³⁹. ClbO demostró ser el tratamiento más coste-efectivo frente a las demás alternativas estudiadas, tales como clorambucilo en combinación con ofatumumab, clorambucilo en combinación con rituximab y BR.

Además, después de la aprobación de ibrutinib, diversos estudios internacionales han llevado a cabo análisis económicos sobre la eficiencia de ibrutinib como tratamiento en primera línea de la LLC^{40,42}. Aunque los resultados de estos estudios no son directamente aplicables a España, todos ellos muestran una concordancia asumiendo que ibrutinib ofrece unos resultados satisfactorios en términos de SLP y AVAC, pero no se considera rentable en ninguno de ellos.

El presente estudio tiene como limitación debido al tipo de análisis la necesidad de extrapolar los datos de supervivencia para un horizonte a más largo plazo que el seguimiento del ensayo. Sin embargo, la extrapolación se realizó a partir de las distribuciones con mejor bondad de ajuste a las curvas de KM del estudio CLL14. Sería deseable poder realizar análisis adicionales cuando se obtengan datos del seguimiento del estudio CLL14 a más largo plazo o incluso en estudios de evidencia en el mundo real.

Por otro lado, ante la ausencia de evidencia directa con el resto de comparadores, excepto con ClbO⁵, se llevó a cabo una comparación indirecta mediante un metaanálisis en red. Este tipo de análisis no están exentos de limitaciones, principalmente a nivel de similitud metodológica (heterogeneidad entre estudios). Pese a ello, es la única alternativa posible para comparar tratamientos que no disponen de ensayos clínicos que los hayan comparado de forma directa. Además, las diferencias metodológicas y la selección de pacientes entre los ensayos clínicos escogidos para cada tratamiento también se han identificado como una limitación del estudio. Para aumentar la validez externa de este análisis, todos los ensayos clínicos pivotaes para los tratamientos de la LLC deberían incluir el mismo tipo de pacientes (sin excluir aquellos con pronóstico desfavorable) y mostrar datos de eficacia y seguridad en un mismo horizonte temporal. En el momento del diseño del estudio CLL14, ClbO era el tratamiento estándar para este tipo de pacientes, si bien es cierto que, hoy en día, ibrutinib es considerado como el tratamiento estándar para el subgrupo de pacientes con LLC previamente no tratados y con la mutación del17p o TP53.

En conclusión, este estudio muestra que VenO se perfila como una alternativa eficiente y dominante para el tratamiento de la LLC en pacientes no tratados previamente en España. Según nuestro análisis, la introducción de VenO en el SNS podría reducir tanto los costes de tratamiento como los costes asociados al seguimiento del paciente y a los siguientes tratamientos tras progresión, además de mejorar la esperanza de vida y la calidad de vida de los pacientes españoles con LLC.

Financiación

El estudio se llevó a cabo con financiación de AbbVie España. No se realizaron honorarios ni pagos por autoría.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Ferrán Pérez Alcántara e Irene Ambattle Jiménez, de Oblikue Consulting, por su apoyo en el diseño del estudio, análisis de los datos y en la redacción del manuscrito. Estos servicios fueron financiados por AbbVie.

Conflicto de intereses

Estela Moreno Martínez ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie, Amgen, Astellas, Astrazeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi, Incyte Biosciences Iberia, Ipsen, Janssen, Merck SL, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi y Tesaro.

Javier de la Serna Torroba ha recibido honorarios por su participación en actividades formativas, ponencias y paneles de expertos de AbbVie, AstraZeneca, Beigene, Gilead, Janssen y Roche.

Vicente Escudero Vilaplana ha realizado actividades de apoyo a la formación u honorarios por ponencias o asesorías de AbbVie, Astellas, Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis y Pfizer.

Jose Ángel Hernández Rivas ha realizado asesorías y conferencias de Janssen, AbbVie, Gilead, Roche, BMS-Celgene, Takeda, AstraZeneca y Beigene.

Marina Sánchez Cuervo ha participado en asesorías de AbbVie.

Raquel Sánchez Hernández es empleada de AbbVie y puede ser propietario de acciones de AbbVie.

Presentación en congresos

LXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia y XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Congresos virtuales; 26 al 30 de octubre de 2020.

Aportación a la literatura científica

Es el primer estudio de coste-utilidad que evalúa la potencial eficiencia de la inclusión de venetoclax en combinación con obinutuzumab en la prestación farmacéutica del Sistema Nacional de Salud como una alternativa para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica en pacientes no tratados previamente en España.

Anexo 1

Distribuciones paramétricas evaluadas para la extrapolación de las curvas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global de VenO y ClbO, así como los criterios de información de Akaike y bayesiano

Distribución	SLP				SG	
	AIC		BIC		AIC	BIC
	VenO	ClbO	VenO	ClbO	VenO y ClbO	
Exponencial	779,68	1.796,62	786,39	1.803,32	1.023,74	1.035,88
Weibull	780,45	1.766,70	790,52	1.776,74	1.025,50	1.041,68
Gompertz	778,49	1.773,38	788,56	1.783,42	1.024,99	1.041,17
Log-logística	781,14	1.759,73	791,21	1.769,77	1.024,82	1.041,00
Log-normal	783,00	1.761,13	793,07	1.771,17	1.022,97	1.039,15
Gamma	780,61	1.763,38	790,68	1.773,43	1.025,41	1.041,59
Gamma generalizada	782,08	1.763,03	795,50	1.776,42	1.024,40	1.044,62

AIC: criterios de información de Akaike; BIC: criterios de información bayesiano; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Anexo 2

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
Características de la población					
Mujeres (%)	33%	0,023	Beta	142,6690	288,3310
Edad	71,08	0,390	Normal	71,0787	0,3897
Peso	70,00	0,774	Normal	70,0000	0,7736
Utilidades por estado de salud					
Utilidad estado sin progresión	0,80	0,080	Beta	19,2000	4,8000
Utilidad estado tras progresión	0,68	0,068	Beta	31,3200	14,7388

Anexo 2 (cont.)

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
Uso de recursos por estado de salud					
Sin progresión: Hemograma completo	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Análisis de lactato-deshidrogenasa	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Sin progresión: Radiografía de tórax	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Sin progresión: Visita hematólogo	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Otras visitas a especialista	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Sin progresión: Tomografía computarizada (TC)	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Sin progresión: Bioquímica	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Sin progresión: Pruebas función hepática	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Sin progresión: Test inmunoglobulina en sangre	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Tras progresión: Hemograma completo	0,767	0,077	Gamma	100,0000	0,0077
Tras progresión: Análisis de lactato-deshidrogenasa	0,613	0,061	Gamma	100,0000	0,0061
Tras progresión: Radiografía de tórax	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Estudio de médula ósea	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Visita hematólogo	0,767	0,077	Gamma	100,0000	0,0077
Tras progresión: Otras visitas a especialista	0,230	0,023	Gamma	100,0000	0,0023
Tras progresión: Transfusión de sangre	0,077	0,008	Gamma	100,0000	0,0008
Tras progresión: Tomografía computarizada (TC)	0,153	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Tras progresión: Bioquímica	0,690	0,069	Gamma	100,0000	0,0069
Tras progresión: Pruebas función hepática	0,537	0,054	Gamma	100,0000	0,0054
Tras progresión: Test inmunoglobulina en sangre	0,230	0,023	Gamma	100,0000	0,0023
Costes					
Hemograma completo	4,75 €	0,475	Gamma	100,0000	0,0475
Análisis de lactato-deshidrogenasa	5,66 €	0,566	Gamma	100,0000	0,0566
Radiografía de tórax	38,20 €	3,820	Gamma	100,0000	0,3820
Estudio de médula ósea	357,55 €	35,755	Gamma	100,0000	3,5755
Visita hematólogo	86,76 €	8,676	Gamma	100,0000	0,8676
Otras visitas a especialista	86,76 €	8,676	Gamma	100,0000	0,8676
Transfusión de sangre	428,29 €	42,829	Gamma	100,0000	4,2829
Cuidados terminales al final de la vida	3.874,01 €	387,401	Gamma	100,0000	38,7401
Tomografía axial computarizada (TAC)	162,66 €	16,266	Gamma	100,0000	1,6266
Bioquímica	1,69 €	0,169	Gamma	100,0000	0,0169
Pruebas función hepática	17,51 €	1,751	Gamma	100,0000	0,1751
Test inmunoglobulina en sangre	11,93 €	1,193	Gamma	100,0000	0,1193
Coste por administración					
Administración intravenosa	240,43 €	24,043	Gamma	100,0000	2,4043
Administración subcutánea	30,13 €	3,013	Gamma	100,0000	0,3013
Duración tratamientos tras progresión					
Ibrutinib (meses)	41,0	4,100	Gamma	100,0000	0,4100
Venetoclax en combinación con rituximab (meses)	24,4	2,440	Gamma	100,0000	0,2440
Venetoclax monoterapia (meses)	16,0	1,600	Gamma	100,0000	0,1600

Anexo 2 (cont.)

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
Proporción de pacientes con acontecimientos adversos					
VenO: Astenia	2,80%	0,011	Gamma	6,1070	0,0046
VenO: Diarrea	3,80%	0,013	Gamma	8,3742	0,0045
VenO: Disnea	2,40%	0,011	Gamma	5,2131	0,0046
VenO: Neutropenia febril	5,20%	0,015	Gamma	11,6287	0,0045
VenO: Reacciones por infusión	9,00%	0,020	Gamma	20,9670	0,0043
VenO: Leucopenia	2,40%	0,011	Gamma	5,2131	0,0046
VenO: Neutropenia	52,80%	0,034	Gamma	237,1525	0,0022
VenO: Neumonía	5,70%	0,016	Gamma	12,8144	0,0044
VenO: Sepsis	4,20%	0,014	Gamma	9,2944	0,0045
VenO: Trombocitopenia	13,70%	0,024	Gamma	33,6547	0,0041
ClbO: Astenia	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Diarrea	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Disnea	0,50%	0,005	Gamma	1,0754	0,0046
ClbO: Neutropenia febril	3,70%	0,013	Gamma	8,2222	0,0045
ClbO: Reacciones por infusión	10,30%	0,021	Gamma	24,5730	0,0042
ClbO: Leucopenia	4,70%	0,014	Gamma	10,5540	0,0045
ClbO: Neutropenia	47,70%	0,034	Gamma	195,1778	0,0024
ClbO: Neumonía	4,20%	0,014	Gamma	9,3820	0,0045
ClbO: Sepsis	1,40%	0,008	Gamma	3,0385	0,0046
ClbO: Trombocitopenia	15,00%	0,024	Gamma	37,7647	0,0040
FCR: Leucopenia	24,00%	0,021	Gamma	127,5789	0,0019
FCR: Neutropenia	34,00%	0,024	Gamma	208,1212	0,0016
FCR: Trombocitopenia	7,00%	0,013	Gamma	30,4086	0,0023
BR: Diarrea	7,00%	0,015	Gamma	21,0000	0,0033
BR: Leucopenia	48,00%	0,030	Gamma	257,5385	0,0019
BR: Neutropenia	59,00%	0,029	Gamma	401,4878	0,0015
BR: Neumonía	9,00%	0,017	Gamma	27,5934	0,0033
BR: Sepsis	1,00%	0,006	Gamma	2,8182	0,0035
BR: Trombocitopenia	14,00%	0,021	Gamma	45,4186	0,0031
Ibrutinib: Diarrea	4,00%	0,017	Gamma	5,6667	0,0071
Ibrutinib: Neutropenia febril	1,00%	0,009	Gamma	1,3737	0,0073
Ibrutinib: Neutropenia	12,00%	0,028	Gamma	18,5455	0,0065
Desutilidades y duración por acontecimiento adverso					
Astenia	0,115	0,012	Gamma	100,0000	0,0012
Diarrea	0,080	0,005	Gamma	256,0000	0,0003
Disnea	0,103	0,010	Gamma	100,0000	0,0010
Neutropenia febril	0,150	0,015	Gamma	100,0000	0,0015
Reacciones por infusión	0,200	0,020	Gamma	100,0000	0,0020
Leucopenia	0,090	0,009	Gamma	100,0000	0,0009
Neutropenia	0,090	0,002	Gamma	3164,0625	0,0000
Neumonía	0,195	0,004	Gamma	2500,0000	0,0001
Sepsis	0,195	0,004	Gamma	2500,0000	0,0001
Trombocitopenia	0,108	0,012	Gamma	81,0000	0,0013
Duración astenia (días)	35,33	3,533	Gamma	100,0000	0,3533
Duración diarrea (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración disnea (días)	12,70	1,270	Gamma	100,0000	0,1270
Duración neutropenia febril (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración reacciones por infusión (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración leucopenia (días)	14,00	1,400	Gamma	100,0000	0,1400
Duración neutropenia (días)	3,50	0,350	Gamma	100,0000	0,0350
Duración neumonía (días)	18,21	1,821	Gamma	100,0000	0,1821
Duración sepsis (días)	7,00	0,700	Gamma	100,0000	0,0700
Duración trombocitopenia (días)	23,20	2,320	Gamma	100,0000	0,2320

Anexo 2 (cont.)

Parámetros y distribuciones del análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Valor determinístico	Error estándar	Distribución	Parámetro 1	Parámetro 2
Coste del manejo de acontecimientos adversos					
Astenia	592,61 €	59,261	Gamma	100,0000	5,9261
Diarrea	454,65 €	45,465	Gamma	100,0000	4,5465
Disnea	178,52 €	17,852	Gamma	100,0000	1,7852
Neutropenia febril	2.749,45 €	274,945	Gamma	100,0000	27,4945
Reacciones por infusión	892,10 €	89,210	Gamma	100,0000	8,9210
Leucopenia	1.628,28 €	162,828	Gamma	100,0000	16,2828
Neutropenia	1.697,72 €	169,772	Gamma	100,0000	16,9772
Neumonía	4.460,89 €	446,089	Gamma	100,0000	44,6089
Sepsis	6.866,85 €	686,685	Gamma	100,0000	68,6685
Trombocitopenia	942,87 €	94,287	Gamma	100,0000	9,4287

BR: bendamustina en combinación con rituximab; ClbO: clorambucilo en combinación con obinutuzumab; FCR: fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab; VenO: venetoclax en combinación con obinutuzumab.

Bibliografía

- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):16096. DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Avances en cáncer hematológico [Internet]. 2020 [consultado 19/10/2021]. Disponible en: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/online/files/basic.html/page4.html>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v78-84. DOI: 10.1093/annonc/mdv303
- Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, *et al.* Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;30(3):787-98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, *et al.* Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281
- Guías de tratamiento de LLC. Versión diciembre 2021. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLC). Disponible en: https://www.gellic.es/images/pdf/guias_gellicv1.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
- Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, Rosenberg SH, Fairbrother WJ, Amiot M, *et al.* Found in Translation: How Preclinical Research Is Guiding the Clinical Development of the BCL2-Selective Inhibitor Venetoclax. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1376-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0797
- Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(11):11221. DOI: 10.1172/JCI28281
- Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, *et al.* Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(26):2765-75. DOI: 10.1182/blood-2019-01-896290
- Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, *et al.* High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;135(11):866-70. DOI: 10.1182/blood.2019003451
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746-61. DOI: 10.1002/hec.3633
- Bagust A, Beale S. Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):343-51. DOI: 10.1177/0272989X13497998
- Latimer NR. Response to "Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation: An Alternative Approach" by Bagust and Beale. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):279-82. DOI: 10.1177/0272989X13511302
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [Internet]. 2020 [consultado 05/05/2020]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=27153>
- Sudhapalli P, Piena M, Palaka A, Mato A, Van de Wetering G, Manzoor B, *et al.* Systematic literature review and network meta-analysis comparing therapies for treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia. Póster presentado de forma virtual en el XXV Congreso de la European Hematology Association, junio-octubre 2020 [Internet]. 2020 [consultado 02/12/2021]. Disponible en: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294643/kavita.sail.systematic.literature.review.and.network.meta-analysis.comparing.html>
- Hornberger J, Reyes C, Shewade A, Lerner S, Friedmann M, Han L, *et al.* Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(2):225-34. DOI: 10.3109/10428194.2011.605918
- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, *et al.* Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(1):50. DOI: 10.1186/1477-7525-8-50
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud (ENSE) 2011/12 [Internet]. [consultado 08/05/2021]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portal Farma. BotPLUS [Internet]. 2020 [consultado 28/05/2020]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, *et al.* Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):3133. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110847
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, *et al.* First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, *et al.* Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269-77. DOI: 10.1200/JCO.18.01580

25. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AW, Stilgenbauer S, Jones JA, *et al.* Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4371-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761
26. Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSalud. Barcelona: Oblikue Consulting, SL. Información económica del sector sanitario [Internet]. 2020 [consultado 30/05/2020]. Disponible en: <http://esalud.oblikue.com/>
27. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, *et al.* Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018;103(9):1502-10. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328
28. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
29. National Institute for Health and Care Excellence. TA306: Pixantrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [Internet]. 2014 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
30. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326
31. National Institute for Health and Care Excellence. TA216: Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2011 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216>.
32. National Institute for Health and Care Excellence. TA344: Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344>
33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):84. DOI: 10.1186/1477-7525-6-84
34. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013;14(5):749-59. DOI: 10.1007/s10198-012-0419-2
35. National Institute for Health and Care Excellence. TA359: Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-previously-treated-idelalisib>
36. Briggs AH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(5):479-500. DOI: 10.2165/00019053-200017050-00006
37. Moreno Martínez E, De la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Eficiencia de Venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo en España. *Haematologica.* 2020;(Supl 3):S221.
38. Moreno Martínez E, De la Serna Torroba J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Análisis del impacto presupuestario de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo. *Haematologica.* 2020;105(Supl 3):S214.
39. Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther.* 2016;38(4):889-904.e14. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.005
40. Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(2):e131-42. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.005
41. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of first-line vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;136(17):1946-55. DOI: 10.1182/blood.2020004922
42. Barnes JJ, Divi V, Begaye A, Wong R, Coutre S, Owens DK, *et al.* Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p. *Blood Adv.* 2018;2(15):1946-56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015461



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain

Análisis coste-utilidad de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de primera línea de la leucemia linfocítica crónica en España

Estela Moreno-Martínez¹, Javier de la Serna-Torroba²,
Vicente Escudero-Vilaplana³, José Ángel Hernández-Rivas⁴,
Marina Sánchez-Cuervo⁵, Raquel Sánchez-Hernández⁶

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain. ²Servicio de Hematología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain. ⁴Servicio de Hematología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, Spain. ⁵Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ⁶AbbVie Spain S. L. U., Madrid, Spain.

Author of correspondence

Raquel Sánchez Hernández
Market Access Value Proposition
Manager Hematooncología
Avda. Burgos, 91
28050 Madrid, Spain.

Email:

raquel.sanchezhernandez@abbvie.com

Received 26 August 2021;
Accepted 28 January 2022.
Early Access date (04/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11829

How to cite this paper

Moreno-Martínez E, De la Serna-Torroba J, Escudero-Vilaplana V, Hernández-Rivas JA, Sánchez-Cuervo M, Sánchez-Hernández R.
Cost-utility analysis of venetoclax in combination with obinutuzumab as first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia in Spain.
Farm Hosp. 2022;46(3):121-32.

Abstract

Objective: Venetoclax in combination with obinutuzumab has significantly improved efficacy versus immunochemotherapy (progression-free survival) in patients with chronic lymphocytic leukaemia who have not received prior treatment. The objective of this study was to evaluate its efficiency in Spain using a cost-utility analysis.

Method: Using a partitioned-survival analysis model adapted to the Spanish context and based on three health states (progression-free survival, survival after progression, and death), a simulation of the evolution of patients who were candidates for initiating first-line treatment was conducted for a lifetime time horizon. Venetoclax in combination with obinutuzumab was compared to the most commonly used therapeutic options for these patients at the time of study design: chlorambucil in combination with obinutuzumab, ibrutinib, fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and bendamustine in combination with rituximab. In order to estimate survival curves, efficacy data were derived from the CLL14 trial and a network meta-analysis. The

Resumen

Objetivo: Venetoclax en combinación con obinutuzumab ha mostrado frente a la inmunoterapia mejoras significativas en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión) en pacientes con leucemia linfocítica crónica que no han recibido tratamiento previo. El objetivo de este estudio fue evaluar su eficiencia en España a partir de un análisis de coste-utilidad.

Método: A partir de un modelo de análisis de la supervivencia adaptado al contexto español y basado en tres estados de salud (supervivencia libre de progresión, supervivencia tras progresión y muerte), se llevó a cabo una simulación de la evolución de los pacientes candidatos a iniciar una primera línea de tratamiento para un horizonte temporal de toda la vida. Venetoclax en combinación con obinutuzumab se comparó frente a las opciones terapéuticas más utilizadas para estos pacientes en el momento del diseño del estudio: clorambucilo en combinación con obinutuzumab, ibrutinib, fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y bendamustina en combinación con rituximab. Los datos de eficacia para estimar las curvas de supervivencia fueron derivados del estudio CLL14 y

KEYWORDS

Chronic lymphocytic leukaemia; Efficiency; Economic evaluation; Quality of life; Venetoclax.

PALABRAS CLAVE

Leucemia linfocítica crónica; Eficiencia; Evaluación económica; Calidad de vida; Venetoclax.



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.

analysis was conducted from the perspective of the Spanish National Healthcare System and included direct healthcare costs (i.e. pharmacological costs and their administration), and those associated with the management of the disease and adverse events. The resource use was validated by an expert group. Quality of life data were used to estimate the quality-adjusted life years obtained for each alternative. A threshold of €25,000/quality-adjusted life years was used. The robustness of the model was evaluated using deterministic and probabilistic sensitivity analyses.

Results: Venetoclax in combination with obinutuzumab was shown to be a dominant alternative compared to the rest of the treatment alternatives, with a lower cost per patient (€-67,869 compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab, €-375,952 compared to ibrutinib, €-61,996 compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and €-77,398 compared to bendamustine in combination with rituximab). It also had a greater gain in quality-adjusted life years (0.551 quality-adjusted life years gained compared to chlorambucil in combination with obinutuzumab and ibrutinib, 1.639 quality-adjusted life years gained compared to fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab, and 1.186 quality-adjusted life years gained compared to bendamustine in combination with rituximab). Between 68% and 85% of the simulations performed in the sensitivity analysis showed that venetoclax in combination with obinutuzumab had lower costs and more quality-adjusted life years gained.

Conclusions: Venetoclax in combination with obinutuzumab is an efficient and dominant alternative for treating previously untreated patients with chronic lymphocytic leukaemia compared to the available alternatives and from the perspective of the Spanish National Health System.

Introduction

Chronic lymphocytic leukaemia (CLL) is a lymphoproliferative disorder characterized by the expansion of mature-appearing CD5+ B cells in the peripheral blood, secondary lymphoid tissues, and bone marrow¹. CLL is the most common form of leukaemia in adults in Western countries, with an estimated incidence of 4 to 5 cases per 100,000 population-years and a particularly significant prevalence in areas in which the population is older². More than half of these patients have age-related comorbidities, such as hypertension, diabetes, osteoarthritis, or cardiorespiratory involvement³. The treatment decision is based on the presence or absence of adverse prognostic factors (deletion [17p], deletion [11q], *TP53* mutation, *IGHV* mutational status) and on the functional status of the patient².

In recent years, significant advances have been made in understanding the pathophysiology of CLL, and substantial progress has been made in the clinical management of the disease due to the identification of poor prognostic genetic variables, particularly those associated with chemoresistance and progression to highly aggressive forms of CLL^{4,5}. Currently, chemoimmunotherapy is being displaced by biologic therapies, such as B-lymphocyte receptor inhibitors and BCL2 inhibitors^{6,7}.

Overexpression of BCL2 contributes to the evasion of apoptosis, making tumour cells highly dependent on BCL2 for their survival⁸. High expression of BCL2 is observed uniformly across all CLL subtypes⁹. Venetoclax, the first selective BCL2 inhibitor, restores the ability of tumour cells to initiate the process of apoptosis and, administered together with obinutuzumab, has a complementary and synergistic mechanism of action that provides high efficacy rates and profound responses, with a fixed duration of 1 year of treatment^{5,10}. In the CLL14 trial, 2-year progression-free survival (PFS) was 88.2% [95% confidence interval (CI): 83.7%-92.6%] in patients treated with venetoclax in combination with obinutuzumab (VenO) vs 64.1% (95% CI: 83.7%-92.6%) in the control group treated with chlorambucil in combination with obinutuzumab (ClbO)⁵. After a median follow-up of 28.1 months, these results showed a slow-down in the risk of progression or death with VenO (hazard ratio [HR] = 0.35; 95% CI: 0.23-0.53; $P < 0.001$). At data cutoff, the results of overall survival (OS) were immature, with the median not having been reached in either group (less than 10% of events in each arm)⁵. These results were confirmed at the subsequent cutoff time, after a median follow-up of 39.6 months, where PFS was 81.9% in the VenO arm and

de un metaanálisis en red. El análisis consideró la perspectiva del Sistema Nacional de Salud incluyendo los costes sanitarios directos, en concreto los farmacológicos y su administración, y los asociados al manejo de la enfermedad y acontecimientos adversos. El uso de recursos fue validado por un grupo de expertos. Se emplearon datos de calidad de vida para estimar los años de vida ajustados por calidad obtenidos para cada alternativa. Se consideró un umbral de 25.000 €/años de vida ajustados por calidad. La robustez del modelo se evaluó mediante análisis de sensibilidad determinísticos y probabilísticos.

Resultados: Venetoclax en combinación con obinutuzumab se mostró como una alternativa dominante frente al resto de alternativas de tratamiento, con un menor coste por paciente (-67.869 € frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab, -375.952 € frente a ibrutinib, -61.996 € frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y -77.398 € frente a bendamustina en combinación con rituximab) y una mayor ganancia en años de vida ajustados por calidad (0,551 años de vida ajustados por calidad ganados frente a clorambucilo en combinación con obinutuzumab e ibrutinib, 1,639 años de vida ajustados por calidad ganados frente a fludarabina en combinación con ciclofosfamida y rituximab, y 1,186 años de vida ajustados por calidad ganados frente a bendamustina en combinación con rituximab). Entre el 68% y el 85% de las simulaciones realizadas en el análisis de sensibilidad mostraban a venetoclax en combinación con obinutuzumab con un menor coste y un mayor número de años de vida ajustados por calidad ganados.

Conclusiones: Venetoclax en combinación con obinutuzumab se muestra como una alternativa eficiente y dominante como tratamiento de pacientes con leucemia linfocítica crónica no tratados previamente frente a las alternativas disponibles y desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

49.5% in the ClbO arm. These results showed a slow-down in the risk of progression or death with VenO (HR = 0.31; 95% CI: 0.22-0.44; $P < 0.001$)¹¹.

The aim of this study was to conduct a cost-utility analysis to determine whether VenO, which is a therapy indicated for previously untreated patients with CLL, would be an efficient intervention within the Spanish National Health System (NHS) compared to the therapeutic alternatives available in Spain.

Methods

Study participants and comparators

The characteristics of the study population were matched to those of the patients included in the CLL14 Phase 3 clinical trial⁵ (i.e., patients with CLL who had not received prior treatment, 33% female, and a median age of 71.1 years).

At the time of study design, VenO was also compared to the most commonly used first-line alternative treatments in CLL patients: ClbO, fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab (FCR), bendamustine in combination with rituximab (BR), and ibrutinib.

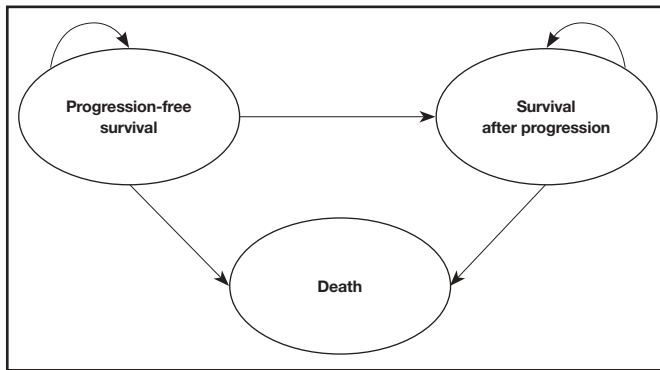
Type of analysis

It was estimated the mean cost and effectiveness per patient associated with each therapeutic alternative and calculated the incremental cost-utility ratio of VenO vs the other comparators to determine the additional cost of VenO to obtain 1 quality-adjusted life year (QALY).

The analysis was conducted from the perspective of the Spanish NHS, and included direct health care costs (updated to 2020 euros using the historical year-on-year consumer price index). The time horizon was extended to the patient's lifetime. An annual discount rate of 3% was applied to costs and clinical results¹². The cost-effectiveness threshold was considered to be €25,000/QALY¹³.

The adaptation to the Spanish context was facilitated after consultation with an expert group selected based on their experience and knowledge of clinical practice. (i.e. the co-authors of the present study). After completing individual questionnaires, a base case was proposed for validation.

Figure 1. Simplified outline of the model.



Structure of the model

A partitioned survival model^{14,15} was adapted to the Spanish setting. A model previously presented at the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), and that simulated the evolution of patients with CLL who have not received previous treatment across different clinical situations (health states). Figure 1 shows a simplified schematic of the model, with three mutually exclusive health states: progression-free state, state after progression, and death. The proportion of patients who were alive for each cycle of the model (28-day cycles) was estimated from the area under the OS curve, and the proportion of patients who were alive free of progression was estimated from the area under the PFS curve. The proportion of patients who were alive after progression was estimated by the difference between the OS and PFS curves. The OS and PFS curves were estimated using parametric curves based on clinical evidence. To obtain the best estimate of the pharmacological cost, the model considered time-on-treatment information to measure discontinuation, which can occur due to adverse events (AEs) or disease progression. It should be noted that treatments with VenO, ClbO, FCR, and BR have a fixed duration, whereas the duration of treatment with ibrutinib is indefinite until disease progression or unacceptable toxicity. After discontinuation, patients were assumed to be able to receive subsequent treatments.

Clinical data

The efficacy data used in the VenO and ClbO model were derived from the CLL14 trial⁵. Because the study follow-up period was shorter than

the horizon used in the economic studies (i.e. the recommended horizon being the patient's lifetime), the PFS, OS, and time-on-treatment curves had to be extrapolated using parametric distribution functions fitted to Kaplan-Meier (KM) curves. A goodness-of-fit criteria was followed in order to decide which parametric distribution was the best fit. This criteria described how well a given distribution fits a set of observations (KM curves). Specifically, the Akaike and Bayesian information criteria¹⁵ were followed (Appendix 1). The parameterized curves were adjusted according to the overall mortality of the Spanish population¹⁶, thus preventing the survival curves estimated in the model from being above the survival of the general population.

In the absence of direct evidence on ibrutinib, FCR, and BR as comparators compared to VenO, the parametric curves were estimated using HRs vs VenO (reference treatment). These were obtained from a Bayesian fixed-effect network meta-analysis¹⁷. This approach allowed an indirect comparison of VenO vs ibrutinib, FCR, or BR. To derive the PFS curve for ibrutinib, FCR and BR, it was assumed the corresponding HRs relative to VenO derived from the network meta-analysis. A log-logistic distribution for the PFS curve for VenO and ClbO was used (Figure 2A).

Regarding OS, it was assumed that there were no differences between VenO and ClbO based on the results of the CLL14 trial and corroborated by expert opinion. Thus, an exponential distribution was assumed for the purposes of extrapolation. To derive the OS curve for ibrutinib, FCR and BR, it was used the HRs relative to VenO derived from network meta-analyses (Figure 2B).

The analysis used time-on-treatment information to measure discontinuation. VenO, ClbO, FCR, and BR treatments have a fixed time duration (12 cycles for VenO and ClbO, 6 cycles for FCR and BR), whereas the duration of treatment with ibrutinib is considered to be indefinite until disease progression or unacceptable toxicity (a median of 60 months was assumed based on longer-term follow-up in the RESONATE-2 study, in which the median PFS was not reached⁴). After discontinuation, it was assumed that patients were able to receive subsequent treatments. For this purpose, a log-logistic distribution was assumed for VenO and ClbO, whereas the PFS curve was assumed for ibrutinib, FCR, and BR.

Quality of life

For the estimation of QALYs, different utility values were assumed depending on the health status of the patients. The utility values were used to represent the quality of life associated with a particular health status on a scale from 0 (death) to 1 (perfect health). Specifically, a utility of 0.80 was used for PFS health status (NICE TA174) and 0.68 for survival-after-progression status^{18,19}. To represent the loss of utility (disutility) associated with increasing

Figure 2. Survival curves and time to need for next treatment.

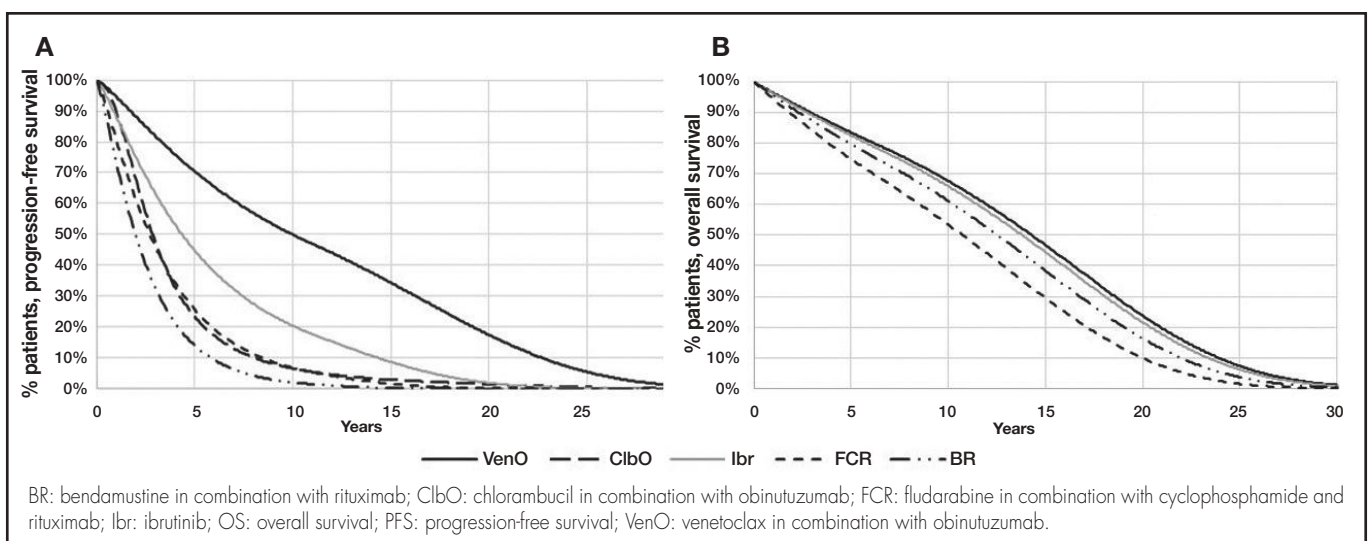


Table 1. Resource use and costs of analysis

Pharmacological cost							
Treatment	Cost ²¹	Comment	Treatment after progression				
			Base case	Sensitivity analysis			
VenO⁵	€ 101,975	Cost, 12 treatment cycles	50% lbr, 50% VenR	90% lbr, 10% VenR			
Venetoclax	€ 70,215	12 treatment cycles					
Obinutuzumab	€ 31,760	6 treatment cycles					
Ibrutinib^{4,22}	€ 400,473	Cost until progression (assuming 60 months following RESONATE-2 ⁴)	100% Ven	100% VenR			
FCR²³	€ 10,323	Cost, 6 treatment cycles	50% lbr, 50% VenR	–			
BR²³	€ 12,499	Cost, 6 treatment cycles	50% lbr, 50% VenR	25% lbr, 75% VenR			
ClbO⁵	€ 31,778	Cost, 12 treatment cycles	50% lbr, 50% VenR	25% lbr, 75% VenR			
Treatment duration after progression (mo)			lbr: 41.0 ²² ; VenR: 24.4 ²⁴ ; Ven: 16.0 ²⁵				
Cost by administration route ²⁶							
Intravenous administration		€ 240.43	Subcutaneous administration (first)		€ 30.13		
Cost, disutility, and percentage of patients with adverse events							
Adverse event*	Cost ²⁶	Disutility and duration	VenO ⁵	ClbO ⁵	Ibrutinib ²⁷	FCR ²⁸	BR ²³
Weakness	€ 592.61	-0.115 ^{29,30} (35.3 days) ²⁹	2.80%	0.50%	–	–	–
Diarrhoea	€ 454.65	-0.08 ^{19,31} (3.5 days) ³²	3.80%	0.50%	4.00%	–	7.00%
Dyspnoea	€ 178.52	-0.103 ^{29,30} (12.7 days) ²⁹	2.40%	0.50%	–	–	–
Febrile neutropenia	€ 2,749.45	-0.15 ^{30,32} (3.5 days) ³²	5.20%	3.70%	1.00%	–	–
Infusion reactions	€ 892.10	-0.2 ³² (3.5 days) ³²	9.00%	10.30%	–	–	–
Leukopenia	€ 1,628.28	-0.09 ^{**} (14.0 days) ²⁹	2.40%	4.70%	–	24.00%	48.00%
Neutropenia	€ 1,697.72	-0.09 ^{32,33} (3.5 days) ³²	52.80%	47.70%	12.00%	34.00%	59.00%
Pneumonia	€ 4,460.89	-0.195 ³⁴ (18.2 days) ³⁵	5.70%	4.20%	–	–	9.00%
Sepsis	€ 6,866.85	-0.195 ³⁴ (7.0 days) ³⁵	4.20%	1.40%	–	–	1.00%
Thrombocytopenia	€ 942.87	-0.108 ³⁴ (23.2 days) ³⁵	13.70%	15.00%	–	7.00%	14.00%
Costs associated with disease management							
Health resources	Unit cost ²⁶	HEALTH STATE (annual units)					
		Without progression	After progression				
Complete blood count	€ 4.75	8	10				
Lactate dehydrogenase test	€ 5.66	7	8				
Chest X-ray	€ 38.20	1	1				
Bone marrow study	€ 357.55	0	1				
Haematologist visit	€ 86.76	8	10				
Other specialist visits	€ 86.76	1	3				
Blood transfusion	€ 428.29	0	1				
Computed axial tomography (CAT) scan	€ 162.66	2	2				
Biochemistry	€ 1.69	8	9				
Liver function tests	€ 17.51	7	7				
Blood immunoglobulin test	€ 11.93	2	3				
Total annual cost		€ 1,382	€ 2,544				
Costs of terminal care at end-of-life⁶	€ 3,874.01	(applied in the cycle before death)					

*Considered to be serious adverse events (neutropenia, febrile neutropenia, pneumonia, sepsis, and thrombocytopenia) and grade 3-4 with at least 2% difference between VenO and ClbO identified in the CLL14 study. Assumed to occur in the first cycle of the model.

**Assumed neutropenia.

BR: bendamustine in combination with rituximab; ClbO: chlorambucil in combination with obinutuzumab; FCR: fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab; lbr: ibrutinib; Ven: venetoclax; VenO: venetoclax in combination with obinutuzumab; VenR: venetoclax in combination rituximab.

patient age, the defined utilities were adjusted by the utility according to the age of the general Spanish population derived from the Spanish National Health Survey (available from the Spanish National Institute of Statistics for 2011/12)²⁰. The model also addressed disutility due to treatment-associated AEs. It was assumed that AEs, as well as their effects on quality of life and economic effects, occur in the first cycle of the analysis.

Resource use and costs

The analysis addressed the direct healthcare costs associated with the management of CLL (Table 1). The pharmacological cost, including treatments after progression, was calculated based on the laboratory selling price²¹. The use of resources and assumptions made were validated by clinical expert opinion.

Sensitivity analysis

Several sensitivity analyses were performed to assess the uncertainty of the variables used in the model and to determine the robustness of the base case results.

Firstly, results were obtained by varying the base case discount rate (0% and 5%).

Given the differences in resource use in patient management indicated by the clinical experts, the annual cost of patient management in both the progression-free state and after progression was varied by $\pm 20\%$. Discrepancies were also noted regarding the distribution of subsequent treatments after disease progression for each alternative treatment, except in the case of FCR, where it remained the same (Table 1).

A probabilistic sensitivity analysis was also performed by simultaneously modifying the model parameters according to an established distribution (Appendix 2). Specifically, 1000 simulations were performed using the Monte-Carlo method³⁶.

Results

The base case results showed that the costs per patient were lower and the gains in QALYs were greater with VenO than with other treatment alternatives (Table 2). In terms of economic assessment, VenO was the dominant alternative.

The lower cost of VenO vs ClbO, FCR, and BR was mainly due to a lower pharmacological cost of the subsequent treatments administered after

progression. The lower cost of VenO vs ibrutinib as a comparator was mainly due to the shorter duration of time on treatment with VenO.

The sensitivity analyses supported these results. Table 3 shows the results of the deterministic sensitivity analyses. The probabilistic sensitivity analysis showed that 68% to 85% of the simulations performed identified VenO as the dominant alternative, with lower costs and more QALYs gained (Figure 3).

Discussion

This study assessed the efficiency of VenO in the Spanish setting as a treatment for CLL in previously untreated patients against comparators that are commonly used in clinical practice and are indicated for such pathology. The results of this analysis were presented at the LXII National Congress of the Spanish Society of Haematology and Chemotherapy (SEHH) and at the XXXVI National Congress of the Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis (SETH)³⁷.

The modelled population was based on the CLL14 trial population, which included patients with unfavourable cytogenetic prognosis (including patients with 17p deletion and TP53 mutation). It is noteworthy that these patients were not excluded from the baseline study population, what can make the study population more representative of the real clinical practice. The pivotal ibrutinib trial, RESONATE-2⁴, excluded patients with 17p deletion, which was thus a methodological limitation of the study design.

In the present study, VenO was considered to be the dominant alternative to all comparators because of the increased number of QALYs obtained and lower cost per patient. These results are mainly due to VenO achieving greater PFS due to its increased effectiveness and its lower pharmacological costs. The cost of using VenO was substantially lower than that of ibrutinib because VenO has a fixed treatment duration of 1 year, whereas ibrutinib has an indefinite treatment duration until disease progression or unacceptable toxicity (a median treatment duration of 60 months was assumed based on the RESONATE-2⁴ study, in which the median PFS was not reached). This is also particularly relevant from a budgetary point of view because, in addition to being efficient, the VenO combination can generate savings in pharmaceutical expenditures (the pharmacological cost of treatment per patient is €101,975 with VenO compared to €400,473 with ibrutinib)³⁸, while providing budgetary predictability due to the fixed duration of treatment. Compared to the other comparators, VenO has lower treatment costs after disease progression. This lower cost is due to the high

Table 2. Base case results

	VenO	ClbO	lbr	FCR	BR
Total cost per patient	€ 162,897	€ 237,587	€ 538,849	€ 232,574	€ 248,208
Associated with treatment	€ 95,884	€ 32,501	€ 426,031	€ 12,078	€ 16,662
Associated with patient follow-up	€ 17,973	€ 24,414	€ 21,759	€ 19,272	€ 23,100
Associated with subsequent treatments	€ 43,079	€ 175,218	€ 88,140	€ 197,313	€ 203,274
Other costs*	€ 5,960	€ 5,455	€ 2,919	€ 3,912	€ 5,172
QALYs	7.614	7.063	7.103	5.975	6.428
Incremental cost	Reference	€ -74,690	€ -375,952	€ -69,677	€ -85,311
Incremental QALYs	Reference	0.551	0.511	1.639	1.186
ICER		€ -135.554/AVAC VenO DOMINANT	€ -735.718/AVAC VenO DOMINANT	€ -42.512/AVAC VenO DOMINANT	€ -71.932/AVAC VenO DOMINANT

*Adverse events, end-of-life cost, tumour lysis syndrome prophylaxis.

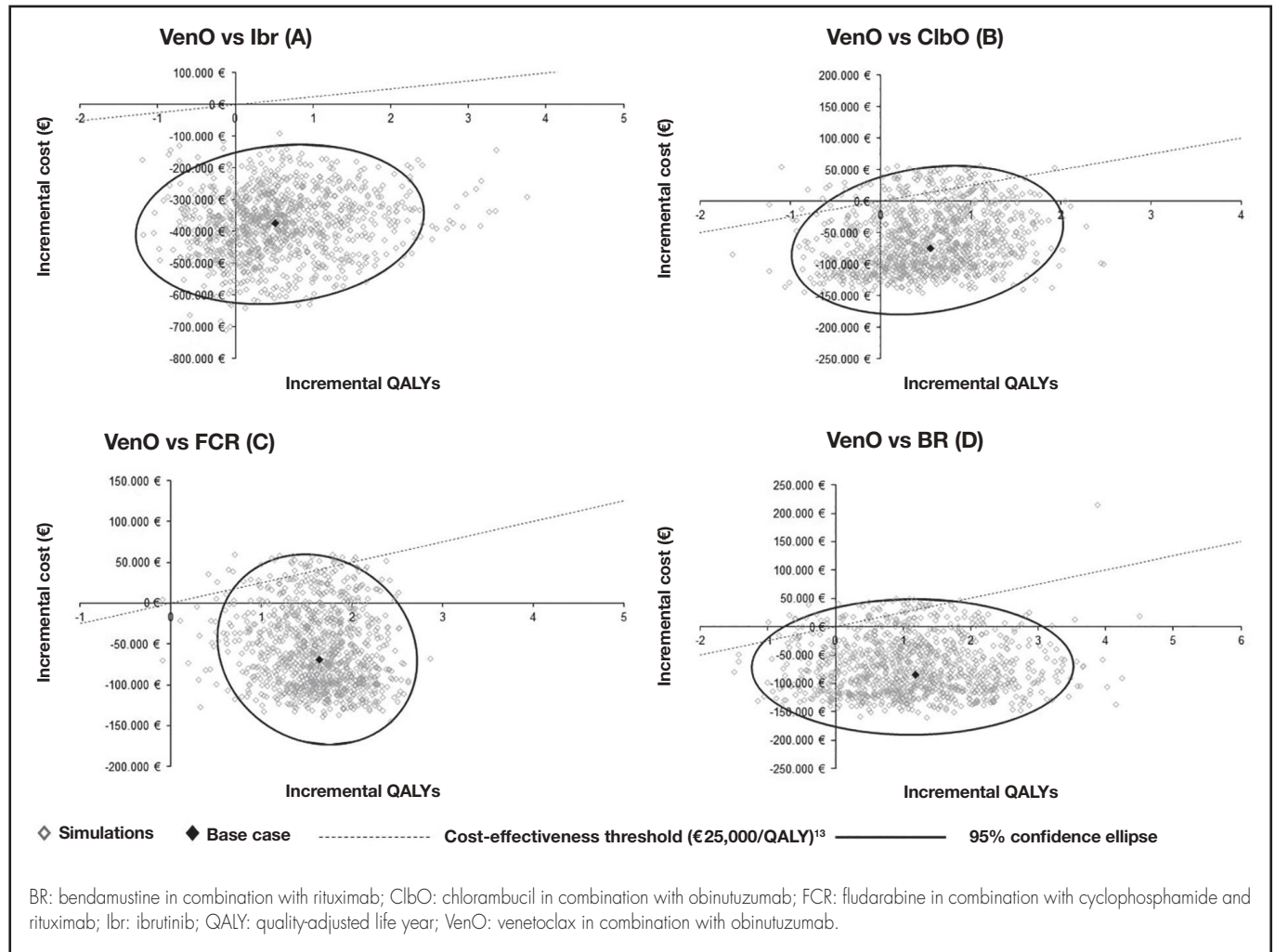
BR: bendamustine in combination with rituximab; ClbO: chlorambucil in combination with obinutuzumab; FCR: fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab; lbr: ibrutinib; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life year; VenO: venetoclax in combination with obinutuzumab.

Table 3. Results of the deterministic sensitivity analysis

	Incremental cost	Incremental QALY	ICER	
VenO vs				
Discount rate, 0%				
ClbO	€ -105,645	0.723	€ -146,131	Dominant
FCR	€ -75,703	2.282	€ -33,177	Dominant
BR	€ -86,975	1.613	€ -53,908	Dominant
lbr	€ -436,534	0.706	€ -617,890	Dominant
VenO vs				
Discount rate, 5%				
ClbO	€ -59,368	0.468	€ -126,772	Dominant
FCR	€ -63,835	1.345	€ -47,458	Dominant
BR	€ -81,565	0.989	€ -82,474	Dominant
lbr	€ -342,614	0.421	€ -814,349	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management free of progression, (-20%)				
ClbO	€ -76,223	0.551	€ -138,259	Dominant
FCR	€ -71,259	1.639	€ -43,475	Dominant
BR	€ -87,151	1.186	€ -73,460	Dominant
lbr	€ -377,024	0.511	€ -738,164	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management free of progression, (+20%)				
ClbO	€ -73,158	0.551	€ -132,700	Dominant
FCR	€ -68,096	1.639	€ -41,545	Dominant
BR	€ -83,471	1.186	€ -70,358	Dominant
lbr	€ -374,881	0.511	€ -733,968	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management after progression, (-20%)				
ClbO	€ -71,870	0.551	€ -130,363	Dominant
FCR	€ -67,836	1.639	€ -41,387	Dominant
BR	€ -82,446	1.186	€ -69,494	Dominant
lbr	€ -374,123	0.511	€ -732,486	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management after progression, (+20%)				
ClbO	€ -77,511	0.551	€ -140,596	Dominant
FCR	€ -71,519	1.639	€ -43,634	Dominant
BR	€ -88,177	1.186	€ -74,324	Dominant
lbr	€ -377,781	0.511	€ -739,646	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management free of progression and after progression, (-20%)				
ClbO	€ -73,402	0.551	€ -133,143	Dominant
FCR	€ -69,418	1.639	€ -42,352	Dominant
BR	€ -84,286	1.186	€ -71,045	Dominant
lbr	€ -375,195	0.511	€ -734,583	Dominant
VenO vs				
Cost of patient management free of progression and after progression, (+20%)				
ClbO	€ -75,979	0.551	€ -137,816	Dominant
FCR	€ -69,937	1.639	€ -42,669	Dominant
BR	€ -86,337	1.186	€ -72,773	Dominant
lbr	€ -376,709	0.511	€ -737,549	Dominant
VenO vs				
Distribution of subsequent treatments after progression, (Table 1)				
ClbO	€ -58,233	0.551	€ -105,628	Dominant
FCR	€ -73,357	1.639	€ -44,755	Dominant
BR	€ -65,630	1.186	€ -55,319	Dominant
lbr	€ -434,373	0.511	€ -850,446	Dominant

BR: bendamustine in combination with rituximab; ClbO: chlorambucil in combination with obinutuzumab; FCR: fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab; lbr: ibrutinib; ICER: incremental cost-effectiveness ratio; QALY: quality-adjusted life year; VenO: venetoclax in combination with obinutuzumab.

Figure 3. Probabilistic sensitivity analysis.



rates of deep response achieved with VenO. Deep response is understood as the achievement of complete remission and undetectable minimal residual disease, which avoids or delays the initiation of a second line of treatment¹¹. Costs related to patient follow-up are also lower with VenO than with the other alternatives because the patient remains longer in progression-free and treatment-free states.

Several cost-effectiveness studies on CLL in previously untreated patients have been conducted in other countries, but most of these studies were conducted prior to the approval of VenO and none have used this therapy as a comparator.

Soini *et al.* (2016) studied the cost-effectiveness of first-line treatments for CLL in patients ineligible for full-dose fludarabine³⁹. The most cost-effective treatment was ClbO vs the other alternatives studied, such as chlorambucil in combination with ofatumumab, chlorambucil in combination with rituximab, and BR.

Furthermore, after the approval of ibrutinib, several studies conducted in other countries conducted economic analyses on its efficiency as first-line treatment for CLL^{40,42}. Although the results of these studies are not directly applicable to Spain, all of them seem to agree that ibrutinib offers reasonable results in terms of PFS and QALYs, but it is not considered to be cost-effective.

Due to the type of analysis, the present study is limited by the need to extrapolate survival data to a longer-term horizon than the trial follow-up period. However, the extrapolation was based on the distributions with the best goodness-of-fit to the KM curves in the CLL study¹⁴. It would be relevant

to perform additional analyses when longer-term CLL14 study follow-up data are obtained or to conduct real-world evidence studies.

On the other hand, in the absence of direct evidence related to the other comparators, except for ClbO⁵, an indirect comparison was performed by means of a network meta-analysis. This type of analysis is not free of limitations, which are mainly at the level of methodological similarity (i.e. heterogeneity between studies). Nevertheless, it is the only possible alternative in order to be able to compare treatments that have not been directly compared in clinical trials. Other limitations are the differences in methodology and the patient selection procedure between the clinical trials chosen for each treatment. To increase the external validity of this type of analysis, all pivotal clinical trials for CLL treatments should include the same type of patients (not excluding those with unfavourable prognosis) and demonstrate efficacy and safety data over the same time horizon. At the time the CLL14 study was designed, ClbO was the standard treatment for this type of patient, although currently ibrutinib is considered to be the standard treatment for previously untreated CLL patients with the 17p deletion or TP53 mutation.

In conclusion, this study shows that VenO is emerging as an efficient and dominant alternative for the treatment of CLL in previously untreated patients in Spain. According to our analysis, the introduction of VenO in the Spanish NHS could reduce treatment costs, costs associated with patient follow-up, and the costs of subsequent treatments after progression, as well as improve the life expectancy and quality of life of Spanish patients with CLL.

Funding

The study was conducted with funding from AbbVie Spain. No honoraria or authorship payments were made.

Acknowledgments

The authors would like to thank Ferrán Pérez Alcántara and Irene Ambatlle Jiménez of Oblikue Consulting for their support in study design, data analysis, and drafting the manuscript. These services were funded by AbbVie.

Conflicts of interest

Estela Moreno Martínez has received honoraria for her participation in training activities, lectures, and expert panels from AbbVie, Amgen, Astellas, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Fresenius Kabi, Incyte Biosciences Iberia, Ipsen, Janssen, Merck SL, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pierre Fabre, Roche, Sanofi and Tesaro.

Javier de la Serna Torroba has received honoraria for his participation in training activities, lectures, and expert panels from AbbVie, AstraZeneca, Beigene Gilead, Janssen and Roche.

Vicente Escudero Vilaplana has conducted training support activities or received fees for lectures or consulting services from AbbVie, Astellas,

Bristol-Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis and Pfizer.

José Ángel Hernández Rivas has been a consultant and lecturer for Janssen, AbbVie, Gilead, Roche, BMS-Celgene, Takeda, AstraZeneca and Beigene.

Marina Sánchez Cuervo has participated in consultancies for AbbVie.

Raquel Sánchez Hernández is an employee of AbbVie and may own AbbVie stock.

Presentation at Congresses

LXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia and XXXVI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Virtual; October 26-30, 2020.

Contribution to the scientific literature

This is the first cost-utility study to assess the potential efficiency of including venetoclax in combination with obinutuzumab in the pharmaceutical provision of the Spanish National Health System as an alternative for the treatment of chronic lymphocytic leukaemia in previously untreated patients in Spain.

Annex 1

Parametric distributions assessed to extrapolate the PFS and OS curves for VenO and ClbO, and the Akaike (AIC) and Bayesian (BIC) information criteria

Distribución	PLS				OS	
	AIC		BIC		AIC	BIC
	VenO	ClbO	VenO	ClbO	VenO and ClbO	
Exponential	779.68	1,796.62	786.39	1,803.32	1,023.74	1,035.88
Weibull	780.45	1,766.70	790.52	1,776.74	1,025.50	1,041.68
Gompertz	778.49	1,773.38	788.56	1,783.42	1,024.99	1,041.17
Log-logistic	781.14	1,759.73	791.21	1,769.77	1,024.82	1,041.00
Log-normal	783.00	1,761.13	793.07	1,771.17	1,022.97	1,039.15
Gamma	780.61	1,763.38	790.68	1,773.43	1,025.41	1,041.59
Generalized gamma	782.08	1,763.03	795.50	1,776.42	1,024.40	1,044.62

AIC: Akaike information criteria; BIC: Bayesian information criteria; ClbO: chlorambucil in combination with obinutuzumab; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; VenO: venetoclax in combination with obinutuzumab.

Annex 2

Probabilistic sensitivity analysis: parameters and distributions

Variable	Deterministic value	Standard error	Distribution	Parameter 1	Parameter 2
Characteristics of the population					
Women (%)	33%	0.023	Beta	142.6690	288.3310
Age	71.08	0.390	Normal	71.0787	0.3897
Weight	70.00	0.774	Normal	70.0000	0.7736
Utilities by health state					
Utility status without progression	0.80	0.080	Beta	19.2000	4.8000
Utility status after progression	0.68	0.068	Beta	31.3200	14.7388

Annex 2 (cont.)

Probabilistic sensitivity analysis: parameters and distributions

Variable	Deterministic value	Standard error	Distribution	Parameter 1	Parameter 2
Resource use by health state					
Without progression: Complete blood count	0.613	0.061	Gamma	100.0000	0.0061
Without progression: Lactate dehydrogenase test	0.537	0.054	Gamma	100.0000	0.0054
Progression free: Chest X-Ray	0.077	0.008	Gamma	100.0000	0.0008
Progression free: Haematologist visit	0.613	0.061	Gamma	100.0000	0.0061
Progression free: Other specialist visits	0.077	0.008	Gamma	100.0000	0.0008
Progression free: Computed axial tomography (CAT) scan	0.153	0.015	Gamma	100.0000	0.0015
Progression free: Biochemistry	0.613	0.061	Gamma	100.0000	0.0061
Progression free: Liver function tests	0.537	0.054	Gamma	100.0000	0.0054
Progression free: Blood immunoglobulin test	0.153	0.015	Gamma	100.0000	0.0015
After progression: Complete blood count	0.767	0.077	Gamma	100.0000	0.0077
After progression: Lactate dehydrogenase assay	0.613	0.061	Gamma	100.0000	0.0061
After progression: Chest X-ray	0.077	0.008	Gamma	100.0000	0.0008
After progression: Bone marrow study	0.077	0.008	Gamma	100.0000	0.0008
After progression: Haematologist visit	0.767	0.077	Gamma	100.0000	0.0077
After progression: Other specialist visits	0.230	0.023	Gamma	100.0000	0.0023
After progression: Blood transfusion	0.077	0.008	Gamma	100.0000	0.0008
After progression: Computed axial tomography (CAT) scan	0.153	0.015	Gamma	100.0000	0.0015
After progression: Biochemistry	0.690	0.069	Gamma	100.0000	0.0069
After progression: Liver function tests	0.537	0.054	Gamma	100.0000	0.0054
After progression: Blood immunoglobulin test	0.230	0.023	Gamma	100.0000	0.0023
Costs					
Complete blood count	€4.75	0.475	Gamma	100.0000	0.0475
Lactate dehydrogenase test	€5.66	0.566	Gamma	100.0000	0.0566
Chest X-ray	€38.20	3.820	Gamma	100.0000	0.3820
Bone marrow study	€357.55	35.755	Gamma	100.0000	3.5755
Haematologist visit	€86.76	8.676	Gamma	100.0000	0.8676
Other specialist visits	€86.76	8.676	Gamma	100.0000	0.8676
Blood transfusion	€428.29	42.829	Gamma	100.0000	4.2829
Terminal care at end of life	€3,874.01	387.401	Gamma	100.0000	38.7401
Computed axial tomography (CAT) scan	€162.66	16.266	Gamma	100.0000	1.6266
Biochemistry	€1.69	0.169	Gamma	100.0000	0.0169
Liver function tests	€17.51	1.751	Gamma	100.0000	0.1751
Blood immunoglobulin test	€11.93	1.193	Gamma	100.0000	0.1193
Cost by administration route					
Intravenous administration	€240.43	24.043	Gamma	100.0000	2.4043
Subcutaneous administration	€30.13	3.013	Gamma	100.0000	0.3013
Treatment duration after progression					
Ibrutinib (mo)	41.0	4.100	Gamma	100.0000	0.4100
Venetoclax in combination con rituximab (mo)	24.4	2.440	Gamma	100.0000	0.2440
Venetoclax monotherapy (mo)	16.0	1.600	Gamma	100.0000	0.1600

Annex 2 (cont.)

Probabilistic sensitivity analysis: parameters and distributions

Variable	Deterministic value	Standard error	Distribution	Parameter 1	Parameter 2
Percentage of patients with adverse events					
VenO: Weakness	2.80%	0.011	Gamma	6.1070	0.0046
VenO: Diarrhoea	3.80%	0.013	Gamma	8.3742	0.0045
VenO: Dyspnoea	2.40%	0.011	Gamma	5.2131	0.0046
VenO: Febrile neutropenia	5.20%	0.015	Gamma	11.6287	0.0045
VenO: Infusion reactions	9.00%	0.020	Gamma	20.9670	0.0043
VenO: Leukopenia	2.40%	0.011	Gamma	5.2131	0.0046
VenO: Neutropenia	52.80%	0.034	Gamma	237.1525	0.0022
VenO: Pneumonia	5.70%	0.016	Gamma	12.8144	0.0044
VenO: Sepsis	4.20%	0.014	Gamma	9.2944	0.0045
VenO: Thrombocytopenia	13.70%	0.024	Gamma	33.6547	0.0041
ClbO: Weakness	0.50%	0.005	Gamma	1.0754	0.0046
ClbO: Diarrhoea	0.50%	0.005	Gamma	1.0754	0.0046
ClbO: Dyspnoea	0.50%	0.005	Gamma	1.0754	0.0046
ClbO: Febrile neutropenia	3.70%	0.013	Gamma	8.2222	0.0045
ClbO: Infusion reactions	10.30%	0.021	Gamma	24.5730	0.0042
ClbO: Leukopenia	4.70%	0.014	Gamma	10.5540	0.0045
ClbO: Neutropenia	47.70%	0.034	Gamma	195.1778	0.0024
ClbO: Pneumonia	4.20%	0.014	Gamma	9.3820	0.0045
ClbO: Sepsis	1.40%	0.008	Gamma	3.0385	0.0046
ClbO: Thrombocytopenia	15.00%	0.024	Gamma	37.7647	0.0040
FCR: Leukopenia	24.00%	0.021	Gamma	127.5789	0.0019
FCR: Neutropenia	34.00%	0.024	Gamma	208.1212	0.0016
FCR: Thrombocytopenia	7.00%	0.013	Gamma	30.4086	0.0023
BR: Diarrhoea	7.00%	0.015	Gamma	21.0000	0.0033
BR: Leukopenia	48.00%	0.030	Gamma	257.5385	0.0019
BR: Neutropenia	59.00%	0.029	Gamma	401.4878	0.0015
BR: Pneumonia	9.00%	0.017	Gamma	27.5934	0.0033
BR: Sepsis	1.00%	0.006	Gamma	2.8182	0.0035
BR: Thrombocytopenia	14.00%	0.021	Gamma	45.4186	0.0031
Ibrutinib: Diarrhoea	4.00%	0.017	Gamma	5.6667	0.0071
Ibrutinib: Febrile neutropenia	1.00%	0.009	Gamma	1.3737	0.0073
Ibrutinib: Neutropenia	12.00%	0.028	Gamma	18.5455	0.0065
Disutilities and duration by adverse event					
Weakness	0.115	0.012	Gamma	100.0000	0.0012
Diarrhoea	0.080	0.005	Gamma	256.0000	0.0003
Dyspnoea	0.103	0.010	Gamma	100.0000	0.0010
Febrile neutropenia	0.150	0.015	Gamma	100.0000	0.0015
Infusion reactions	0.200	0.020	Gamma	100.0000	0.0020
Leukopenia	0.090	0.009	Gamma	100.0000	0.0009
Neutropenia	0.090	0.002	Gamma	3164.0625	0.0000
Pneumonia	0.195	0.004	Gamma	2500.0000	0.0001
Sepsis	0.195	0.004	Gamma	2500.0000	0.0001
Thrombocytopenia	0.108	0.012	Gamma	81.0000	0.0013
Weakness, duration (d)	35.33	3.533	Gamma	100.0000	0.3533
Diarrhoeal, duration (d)	3.50	0.350	Gamma	100.0000	0.0350
Dyspnoea, duration (d)	12.70	1.270	Gamma	100.0000	0.1270
Febrile neutropenia, duration (d)	3.50	0.350	Gamma	100.0000	0.0350
Infusion reactions, duration (d)	3.50	0.350	Gamma	100.0000	0.0350
Leukopenia, duration (d)	14.00	1.400	Gamma	100.0000	0.1400
Neutropenia, duration (d)	3.50	0.350	Gamma	100.0000	0.0350
Pneumonia, duration (d)	18.21	1.821	Gamma	100.0000	0.1821
Sepsis, duration (d)	7.00	0.700	Gamma	100.0000	0.0700
Thrombocytopenia, duration (d)	23.20	2.320	Gamma	100.0000	0.2320

Annex 2 (cont.)

Probabilistic sensitivity analysis: parameters and distributions

Variable	Deterministic value	Standard error	Distribution	Parameter 1	Parameter 2
Cost of managing adverse events					
Weakness	€ 592.61	59.261	Gamma	100.0000	5.9261
Diarrhoea	€ 454.65	45.465	Gamma	100.0000	4.5465
Dyspnoea	€ 178.52	17.852	Gamma	100.0000	1.7852
Febrile neutropenia	€ 2,749.45	274.945	Gamma	100.0000	27.4945
Infusion reactions	€ 892.10	89.210	Gamma	100.0000	8.9210
Leukopenia	€ 1,628.28	162.828	Gamma	100.0000	16.2828
Neutropenia	€ 1,697.72	169.772	Gamma	100.0000	16.9772
Pneumonia	€ 4,460.89	446.089	Gamma	100.0000	44.6089
Sepsis	€ 6,866.85	686.685	Gamma	100.0000	68.6685
Thrombocytopenia	€ 942.87	94.287	Gamma	100.0000	9.4287

BR: bendamustine in combination with rituximab; ClbO: chlorambucil in combination with obinutuzumab; FCR: fludarabine in combination with cyclophosphamide and rituximab; VenO: venetoclax in combination with obinutuzumab.

Bibliography

- Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):16096. DOI: 10.1038/nrdp.2016.96
- Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Avances en cáncer hematológico [Internet]. 2020 [accessed 10/19/2021]. Available at: <https://www.sehh.es/images/stories/recursos/2020/01/publicaciones/docs/02/online/files/basic.html/page4.html>
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M, *et al.* Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015;26(suppl 5):v78-84. DOI: 10.1093/annonc/mdv303
- Burger JA, Barr PM, Robak T, Owen C, Ghia P, Tedeschi A, *et al.* Long-term efficacy and safety of first-line ibrutinib treatment for patients with CLL/SLL: 5 years of follow-up from the phase 3 RESONATE-2 study. *Leukemia.* 2020;30(3):787-98. DOI: 10.1038/s41375-019-0602-x
- Fischer K, Al-Sawaf O, Bahlo J, Fink AM, Tandon M, Dixon M, *et al.* Venetoclax and Obinutuzumab in Patients with CLL and Coexisting Conditions. *N Engl J Med.* 2019;380(23):2225-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1815281
- Guías de tratamiento de LLC. Versión diciembre 2021. Grupo Español de Leucemia Linfocítica Crónica (GELLCC). Available at: https://www.gellcc.es/images/pdf/guias_gellccv1.pdf
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic lymphocytic Leukemia/Small lymphocytic Lymphoma. Version 2.2022. Available at: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1478>
- Levenson JD, Sampath D, Souers AJ, Rosenberg SH, Fairbrother WJ, Amiot M, *et al.* Found in Translation: How Preclinical Research Is Guiding the Clinical Development of the BCL2-Selective Inhibitor Venetoclax. *Cancer Discov.* 2017;7(12):1376-93. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-0797
- Del Gaizo Moore V, Brown JR, Certo M, Love TM, Novina CD, Letai A. Chronic lymphocytic leukemia requires BCL2 to sequester prodeath BIM, explaining sensitivity to BCL2 antagonist ABT-737. *J Clin Invest.* 2007;117(11):1122-1. DOI: 10.1172/JCI28281
- Flinn IW, Gribben JG, Dyer MJS, Wierda W, Maris MB, Furman RR, *et al.* Phase 1b study of venetoclax-obinutuzumab in previously untreated and relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2019;133(26):2765-75. DOI: 10.1182/blood-2019-01-896290
- Al-Sawaf O, Lilienweiss E, Bahlo J, Robrecht S, Fink AM, Patz M, *et al.* High efficacy of venetoclax plus obinutuzumab in patients with complex karyotype and chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;135(11):866-70. DOI: 10.1182/blood.2019003451
- López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, *et al.* Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit.* 2010;24(2):154-70. DOI: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011
- Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Serrano-Aguilar P. Estimating a cost-effectiveness threshold for the Spanish NHS. *Health Econ.* 2018;27(4):746-61. DOI: 10.1002/hec.3633
- Bagust A, Beale S. Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):343-51. DOI: 10.1177/0272989X13497998
- Latimer NR. Response to "Survival Analysis and Extrapolation Modeling of Time-to-Event Clinical Trial Data for Economic Evaluation: An Alternative Approach" by Bagust and Beale. *Med Decis Mak.* 2014;34(3):279-82. DOI: 10.1177/0272989X13511302
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Tablas de mortalidad por año, sexo, edad y funciones [Internet]. 2020 [accessed 05/05/2020]. Available at: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=27153>
- Sudhapalli P, Piena M, Palaka A, Mato A, Van de Wetering G, Manzoor B, *et al.* Systematic literature review and network meta-analysis comparing therapies for treatment-naive patients with chronic lymphocytic leukemia. Póster presentado de forma virtual en el XXV Congreso de la European Hematology Association, junio-octubre 2020 [Internet]. 2020 [accessed 12/02/2021]. Available at: <https://library.ehaweb.org/eha/2020/eha25th/294643/kavita.sail.systematic.literature.review.and.network.meta.analysis.comparing.html>
- Hornberger J, Reyes C, Shewade A, Lerner S, Friedmann M, Han L, *et al.* Cost-effectiveness of adding rituximab to fludarabine and cyclophosphamide for the treatment of previously untreated chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2012;53(2):225-34. DOI: 10.3109/10428194.2011.605918
- Beusterien KM, Davies J, Leach M, Meiklejohn D, Grinspan JL, O'Toole A, *et al.* Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8(1):50. DOI: 10.1186/1477-7525-8-50
- Instituto Nacional de Estadística (INE). Encuesta Nacional de Salud (ENSE) 2011/12 [Internet]. [accessed 05/08/2021]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>
- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Portal Farma. BotPLUS [Internet]. 2020 [accessed 05/28/2020]. Available at: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Byrd JC, Furman RR, Coutre S, Flinn IW, Burger JA, Blum KA, *et al.* Up to 7 Years of Follow-up of Single-Agent Ibrutinib in the Phase 1b/2 PCYC-1102 Trial of First Line and Relapsed/Refractory Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma. *Blood.* 2018;132(Suppl 1):3133. DOI: 10.1182/blood-2018-99-110847
- Eichhorst B, Fink AM, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, *et al.* First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10): an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928-42. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30051-1
- Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, *et al.* Fixed Duration of Venetoclax-Rituximab in Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia Eradicates Minimal Residual Disease and Prolongs Survival: Post-Treatment Follow-Up of the MURANO Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(4):269-77. DOI: 10.1200/JCO.18.01580

25. Davids MS, Hallek M, Wierda W, Roberts AWW, Stilgenbauer S, Jones JA, *et al.* Comprehensive Safety Analysis of Venetoclax Monotherapy for Patients with Relapsed/Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4371-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3761
26. Gisbert R, Brosa M. Healthcare cost database eSalud. Barcelona: Oblikue Consulting, SL. Información económica del sector sanitario [Internet]. 2020 [accessed 05/30/2020]. Available at: <http://esalud.oblikue.com/>
27. Barr PM, Robak T, Owen C, Tedeschi A, Bairey O, Bartlett NL, *et al.* Sustained efficacy and detailed clinical follow-up of first-line ibrutinib treatment in older patients with chronic lymphocytic leukemia: extended phase 3 results from RESONATE-2. *Haematologica.* 2018;103(9):1502-10. DOI: 10.3324/haematol.2018.192328
28. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, Fink A, Busch R, Mayer J, *et al.* Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9747):1164-74. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61381-5
29. National Institute for Health and Care Excellence. TA306: Pixastrone monotherapy for treating multiply relapsed or refractory aggressive non-Hodgkin's B-cell lymphoma [Internet]. 2014 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta306>
30. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer.* 2006;95(6):683-90. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603326
31. National Institute for Health and Care Excellence. TA216: Bendamustine for the first-line treatment of chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2011 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta216>.
32. National Institute for Health and Care Excellence. TA344: Ofatumumab in combination with chlorambucil or bendamustine for untreated chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta344>
33. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes.* 2008;6(1):84. DOI: 10.1186/1477-7525-6-84
34. Tolley K, Goad C, Yi Y, Maroudas P, Haiderali A, Thompson G. Utility elicitation study in the UK general public for late-stage chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Health Econ.* 2013;14(5):749-59. DOI: 10.1007/s10198-012-0419-2
35. National Institute for Health and Care Excellence. TA359: Idelalisib for treating chronic lymphocytic leukaemia [Internet]. 2015 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta359/documents/leukaemia-chronic-lymphocytic-previously-treated-idelalisib>
36. Briggs AH. Handling Uncertainty in Cost-Effectiveness Models. *Pharmacoeconomics.* 2000;17(5):479-500. DOI: 10.2165/00019053-200017050-00006
37. Moreno Martínez E, De la Serna Torroja J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Eficiencia de Venetoclax en combinación con obinutuzumab en el tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo en España. *Haematologica.* 2020;(Supl 3):S221.
38. Moreno Martínez E, De la Serna Torroja J, Escudero Vilaplana V, Hernández Rivas J, Sánchez Cuervo M, Sánchez Hernández R. Análisis del impacto presupuestario de venetoclax en combinación con obinutuzumab como tratamiento de pacientes con LLC que no hayan recibido tratamiento previo. *Haematologica.* 2020;105(Supl 3):S214.
39. Soini E, Hautala A, Poikonen E, Becker U, Kytälä M, Martikainen J. Cost-effectiveness of First-line Chronic Lymphocytic Leukemia Treatments When Full-dose Fludarabine Is Unsuitable. *Clin Ther.* 2016;38(4):889-904.e14. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.005
40. Sinha R, Redekop WK. Cost-Effectiveness of Ibrutinib Compared With Obinutuzumab With Chlorambucil in Untreated Chronic Lymphocytic Leukemia Patients With Comorbidities in the United Kingdom. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2018;18(2):e131-42. DOI: 10.1016/j.clml.2017.12.005
41. Patel KK, Isufi I, Kothari S, Davidoff AJ, Gross CP, Huntington SF. Cost-effectiveness of first-line vs third-line ibrutinib in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2020;136(17):1946-55. DOI: 10.1182/blood.2020004922
42. Barnes JJ, Divi V, Begaye A, Wong R, Coutre S, Owens DK, *et al.* Cost-effectiveness of ibrutinib as first-line therapy for chronic lymphocytic leukemia in older adults without deletion 17p. *Blood Adv.* 2018;2(15):1946-56. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017015461



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad

Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles

Alberto Artilles-Medina¹, Marina Sánchez-Cuervo², Victoria Gómez-Dos Santos¹, Emilio J. Sanz-Álvarez³, Ana Álvarez-Díaz², Francisco Javier Burgos-Revilla¹

¹Departamento de Urología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Universidad de Alcalá de Henares (UAH), Madrid, España. ²Departamento de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³Departamento de Farmacología, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, España.

Autor para correspondencia

Alberto Artilles Medina
Departamento de Urología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. M-607, km. 9,100
28034 Madrid, España.

Correo electrónico:
alberc.artiles@gmail.com

Recibido el 7 de octubre de 2021;
aceptado el 13 de enero de 2022.
Early Access date (05/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.11854

Cómo citar este trabajo

Artilles-Medina A, Sánchez-Cuervo M, Gómez-Dos Santos V, Sanz-Álvarez EJ, Álvarez-Díaz A, Burgos-Revilla FJ. Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad. *Farm Hosp*. 2022;46(3):133-45.

Resumen

Objetivo: Analizar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, uso fuera de indicación y medicamentos extranjeros) para tumores sólidos, y evaluar el nivel de evidencia que avala dichas solicitudes, así como la efectividad y seguridad de los medicamentos más frecuentes.

Método: Estudio transversal que incluyó las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales durante el período 2018-2019 en un centro representativo español de tercer nivel. Se recogieron datos sobre principios activos, indicaciones clínicas y nivel de evidencia aportado en la solicitud. Asimismo, la respuesta tumoral fue evaluada mediante criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours versión 1.1, supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La seguridad fue evaluada con la versión 5.0 de los criterios de toxicidad Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute de Estados Unidos.

Resultados: Un total de 2.273 medicamentos en situaciones especiales fueron aprobados entre enero de 2018 y diciembre de 2019. El 19% (431) se aprobaron para el tratamiento de tumores sólidos. De estos 431, 291 (67,5%) solicitudes fueron de medicamentos fuera de indicación, 76 (18%) extranjeros y 64 (15%) en uso compasivo. La mayoría son

Abstract

Objective: To analyse the applications for drugs in special situations (compassionate use, off-label use and foreign drugs) for solid tumours, and to assess the level of evidence supporting these applications, as well as the effectiveness and safety of most frequent drugs.

Method: We performed a cross-sectional study of all applications for drugs in special situations during 2018 and 2019 in a representative third-level centre. We collected data about generic names of drugs, clinical indications, and level of evidence provided on the application form. Furthermore, tumour response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1., Progression Free Survival and Overall Survival. Safety was evaluated with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

Results: 2,273 drugs in special situations were approved between January 2018 and December 2019. In 431 cases (19%), they were used to treat solid tumours. Out of 431, 291 (67.5%) applications were off-label drugs, 76 (18%) foreign drugs, and 64 (15%) were compassionate use of drugs. Most of them were supported by phase 3 (47%) or phase 2 (33%)

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Ensayos clínicos;
Uso compasivo; Acceso ampliado;
Medicamentos en investigación; Uso fuera de indicación.

KEYWORDS

Evidence-based medicine; Clinical trials; Compassionate use;
Expanded access; Investigational drugs; Off-label use.



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.

avaladas por estudios clínicos aleatorizados en fase III (47%) o fase II (33%). La mayor parte de los efectos adversos fueron de grado 1 y solo en 6/67 casos el tratamiento fue interrumpido por toxicidad.

Conclusiones: Un porcentaje importante de medicamentos en usos especiales se prescriben a pacientes oncológicos. La mayoría de las solicitudes fueron avaladas por algún estudio clínico aleatorizado. La experiencia en vida real mostró un perfil de efectividad y tolerancia similar al descrito en los estudios clínicos aleatorizados.

Introducción

La demora en la aprobación y comercialización de nuevos productos farmacéuticos, especialmente en el ámbito de la oncología médica, puede suponer que algunos medicamentos prometedores no se autoricen, a pesar de que existan pruebas que avalan su uso. Por este motivo ha surgido la categoría de los medicamentos en situaciones especiales, que constituyen una opción de tratamiento que permite el uso de medicamentos que aún no cuentan con la autorización de las agencias reguladoras¹. No obstante, no existe demasiada literatura especializada que aborde en detalle el grado de evidencia clínica aportado para avalar el uso de medicamentos fuera de indicación en la práctica clínica².

A lo largo de los años, el uso compasivo de medicamentos ha evolucionado mucho y se ha convertido en un proceso muy complejo en el que participan compañías farmacéuticas, agencias reguladoras, médicos, pacientes y grupos de defensa de pacientes³. Los medicamentos en situaciones especiales engloban el uso de medicamentos no autorizados y el uso de medicamentos fuera de las indicaciones autorizadas. Dichos usos incluyen los siguientes:

1. Uso fuera de indicación (UFI): el uso de un medicamento autorizado para una indicación diferente de las que figuran en la ficha técnica del producto.
2. Uso compasivo (UC): el uso de medicamentos en investigación (no autorizados aún) en pacientes para los que no existe otro tratamiento autorizado satisfactorio y no pueden participar en ensayos clínicos aleatorizados (ECA).
3. Medicamentos extranjeros (ME): el uso de medicamentos no autorizados en España, pero autorizados en otros países⁴.

La legislación española limita el uso de cada uno de estos medicamentos a circunstancias excepcionales en las que no existe otra alternativa terapéutica en el mercado. En España, el proceso de aprobación de medicamentos no autorizados (UC o ME) como medicamento en situaciones especiales requiere una serie de pasos que deben realizarse secuencialmente: a) el consentimiento informado del paciente; b) la solicitud por parte del médico especialista; c) la aprobación del director médico del centro sanitario, y d) la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴. En algunos casos, también se requiere la aprobación del promotor o de la empresa farmacéutica. En el caso de los medicamentos con UFI, la autorización de la AEMPS no es necesaria. El médico debe justificar y registrar la necesidad de su uso en la historia clínica, e informar al paciente de los posibles riesgos y beneficios.

La Directiva 2001/83/CE1 (artículo 6) exige que, antes de poder comercializar un medicamento en la Comunidad Europea, éste debe estar autorizado por la agencia reguladora⁵. El artículo 6 únicamente describe dos requisitos generales para el uso compasivo de medicamentos: 1) enfermedad crónica, gravemente debilitante, o enfermedad potencialmente mortal en pacientes que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado, y 2) el medicamento debe estar en proceso de solicitud de autorización de comercialización centralizada o estar en fase de investigación en algún estudio clínico³. Los programas de uso compasivo (PUC) están coordinados por los estados miembros de la Unión Europea, que establecen sus propias normas y procedimientos⁶.

Una revisión de la literatura que investigó el uso compasivo de medicamentos en 28 países de la Unión Europea concluyó que 20 disponían de un PUC (71%). De los 28 estados miembros, 18 contaban con normativas nacionales y los procesos estaban bien definidos⁷.

clinical trials. The majority of adverse effects were grade 1 and only in 6/67 cases the treatment was discontinued due to toxicity.

Conclusions: A significant number of drugs in special situations are prescribed to Oncology patients. The majority of applications of these drugs was supported by clinical trials. The real-life experience showed an effectiveness and tolerance profile similar to those described in randomised clinical trials.

Antes de ofrecer un PUC, se debe considerar la inclusión del paciente en un ECA. Dichos estudios son el mejor modo de obtener datos fiables e interpretables sobre la eficacia y la seguridad de un medicamento⁵.

En 2014, el número de solicitudes de acceso ampliado para nuevos medicamentos en investigación recibido por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos se había duplicado respecto a 2005, y el 99,7% de ellas fueron aceptadas⁸. Los medicamentos antineoplásicos representaron aproximadamente una cuarta parte de dichas solicitudes.

Los objetivos de este estudio son los siguientes:

- Analizar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos en un hospital terciario español de referencia y describir aquellos aprobados (nombres genéricos) y sus indicaciones.
- Evaluar el nivel de evidencia clínica que avalaba dichas solicitudes.
- Evaluar la efectividad y seguridad de los medicamentos más utilizados.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal de todas las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales tramitadas en un hospital terciario representativo por el National Health and Medical Research Council (NHMRC) y el National Institute for Clinical Excellence (NICE): estudios en animales y experimentales, informe de casos o series de casos, estudios observacionales y ECA divididos por fases.

Variables

Se recogieron datos sobre los nombres genéricos de los medicamentos, las indicaciones y el nivel de evidencia aportado, basado en el tipo de estudio, y su correlación con los niveles de evidencia clínica establecidos por el National Health and Medical Research Council (NHMRC) y el National Institute for Clinical Excellence (NICE): estudios en animales y experimentales, informe de casos o series de casos, estudios observacionales y ECA divididos por fases.

Se analizaron determinadas características de los pacientes, como la edad y el estado funcional según la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). La respuesta tumoral se evaluó mediante la versión 1.1 de los criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La seguridad se evaluó mediante la versión 5.0 del CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos. También se recogieron datos sobre el tiempo transcurrido hasta la aparición de un efecto adverso y la necesidad de cambio de tratamiento. Por último, se compararon los datos procedentes de nuestro estudio en vida real con los datos publicados en diversos ECA.

Recogida de datos y aprobación de medicamentos

Los datos se obtuvieron de la base de datos de medicamentos en situaciones especiales registrada por el centro de información de medicamentos del departamento de farmacia del hospital (*software* PKusos: <https://www.pkusos.com/service/pkusos/>)⁹.

Antes de autorizar un medicamento para su uso en situaciones especiales, un equipo multidisciplinar evaluó la evidencia disponible sobre su uso en dicha situación. Cada solicitud presentada se estudió individualmente. Un comité hospitalario evaluó cada caso para determinar si la solicitud cumplía los requisitos para medicamento en situaciones especiales. Por último, se recopilaron los datos de los medicamentos antineoplásicos que el comité hospitalario había aprobado.

Tabla 1. Frecuencia de las indicaciones clínicas (tipos de tumores) de los medicamentos en situaciones especiales aprobados y nivel de evidencia aportado en el momento de solicitud

Tipo de tumor	n (%)
Carcinoma hepatocelular	58 (13,4%)
Cáncer de pulmón	57 (13,2%)
Cáncer de mama	52 (12,0%)
Cáncer gástrico	33 (7,6%)
Tumor neuroendocrino	26 (6,0%)
Carcinoma de células escamosas	25 (5,8%)
Sarcoma	20 (4,6%)
Adenocarcinoma endometrial	17 (3,9%)
Melanoma	14 (3,2%)
Osteosarcoma	14 (3,2%)
Cáncer de cérvix	12 (2,7%)
Glioblastoma	12 (2,7%)
Adenocarcinoma de páncreas	10 (2,3%)
Cáncer colorrectal	9 (2,0%)
Cáncer de próstata resistente a la castración	9 (2,0%)
Cáncer de ovario	7 (1,6%)
Carcinoma urotelial	4 (0,9%)
Carcinoma de las células renales	3 (0,6%)
Otros	49 (11,3%)
Tipo de estudio	n (%)
Ensayo en fase I	12 (3,2%)
Ensayo en fase II	120 (32,8%)
Ensayo en fase III	172 (47,1%)
Estudio observacional	11 (3,0%)
Serie de casos	31 (8,5%)
Investigación experimental/en animales	2 (0,5%)
Informe de casos	17 (4,6%)

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata (StataCorp, Texas). Las figuras y los gráficos se crearon con Microsoft Excel (Microsoft, Washington). Las variables categóricas se expresan como frecuencias y porcentajes, y las variables continuas se expresan como medias (desviación estándar [DE]) o medianas (rangos intercuartílicos [IQR]), dependiendo de la distribución de la variable. La supervivencia se analizó mediante las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Entre enero de 2018 y diciembre de 2019 se aprobaron un total de 2.273 medicamentos en situaciones especiales (el 99,5% de todas las solicitudes). Un total de 431 (19%) solicitudes estaban destinadas a tratar tumores sólidos.

En cuanto a la distribución de los servicios peticionarios, el departamento que solicitó medicamentos en situaciones especiales con más frecuencia fue el de oftalmología (440 solicitudes; 19,3%), seguido de oncología (431 solicitudes; 18,9%) y hematología (289 solicitudes; 12,7%).

La tabla 1 muestra las indicaciones clínicas de los medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos y el nivel de evidencia aportado en el momento de la solicitud.

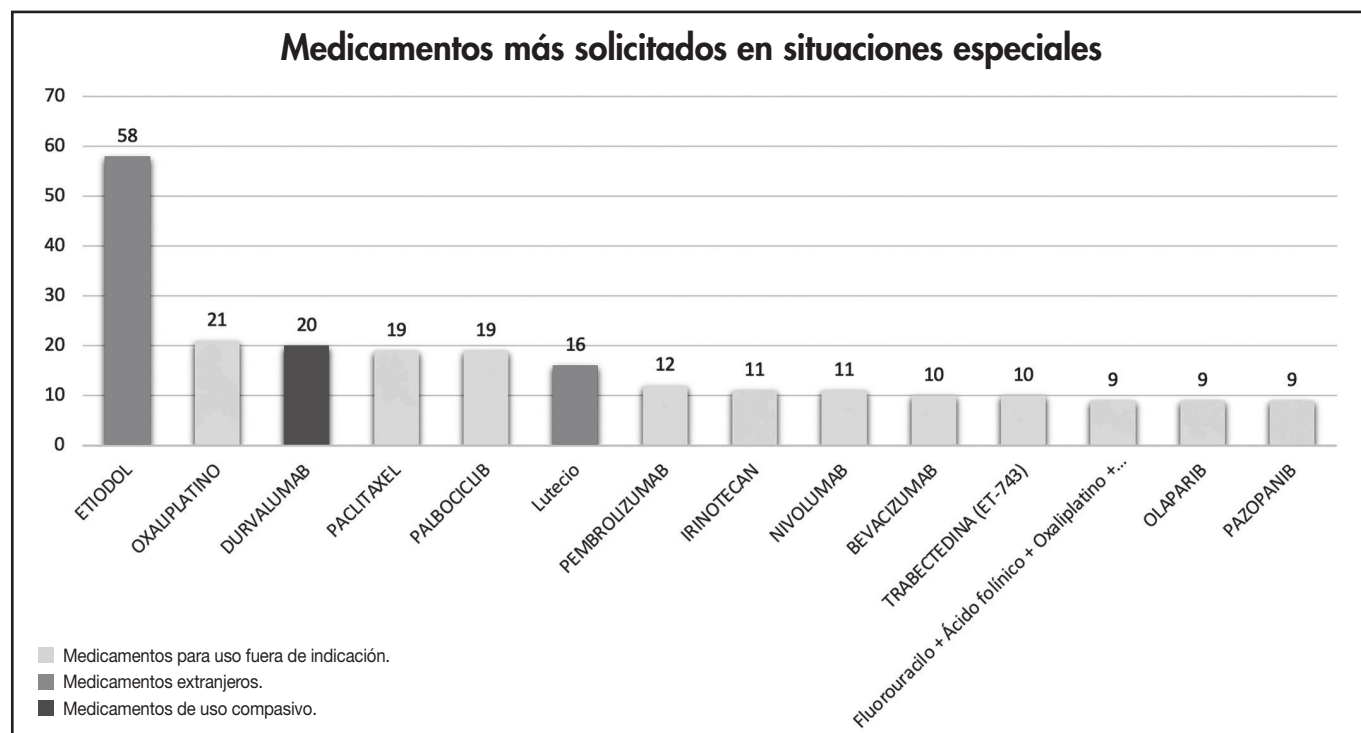
Las patologías tratadas con más frecuencia con este tipo de medicamentos fueron el carcinoma hepatocelular (13,4%), el cáncer de pulmón (13,2%) y el cáncer de mama (12%). En 365 casos (84,9%) fue posible obtener información sobre el nivel de evidencia que avalaba la solicitud. La mayoría de los medicamentos en situaciones especiales estaban avalados por ensayos en fase III (47%) o en fase II (33%) (Tabla 1).

De las 431 solicitudes, 291 (67,5%) fueron para UFI, 76 (18%) para ME y 64 (15%) para UC. La tabla 2 resume los datos de los medicamentos empleados para tumores sólidos.

La figura 1 muestra los medicamentos más utilizados (nombres genéricos) para tumores sólidos durante el periodo de 2018 y 2019. El etiodol, el oxaliplatino y el durvalumab fueron los medicamentos más prescritos como ME, UFI y UC, respectivamente.

La tabla 3 muestra los datos de efectividad y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales más prescritos durante el periodo de estudio.

Figura 1. Frecuencia de los medicamentos en situaciones especiales aprobados para el tratamiento de tumores sólidos.



Se detectaron datos o valores perdidos (seguimiento en otros hospitales, fallecimiento antes de la tomografía computarizada de reevaluación, etc.). Según los criterios RECIST, presentaron respuestas completas o parciales el 28,6% de los pacientes con cáncer gástrico tratados con oxaliplatino, el 40% de los pacientes diagnosticados de carcinoma de células escamosas

tratados con paclitaxel, el 7,7% de los pacientes con cáncer de mama tratados con palbociclib, y el 33,33% de los pacientes con cáncer de cérvix tratados con pembrolizumab. La mayoría de los efectos tóxicos se clasificaron como grado 1 según la escala de CTCAE 5.0, y solo en 6 de los 67 casos se interrumpió el tratamiento debido a los efectos adversos.

Tabla 2. Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
Usos fuera de indicación (UFI)						
Oxaliplatino	21	UFI	Cáncer gástrico (n = 20)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Paclitaxel	19	UFI	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (n = 6)*	Angiosarcoma (n = 5)* Carcinoma microcítico de pulmón (n = 4)* Melanoma (n = 2)*	- Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello: estudio en fase II - Angiosarcoma: estudio en fase II - Melanoma: estudio en fase III	Oncología médica
Palbociclib	19	UFI	Cáncer de mama (n = 17)*	Liposarcoma Glioblastoma	- Cáncer de mama: serie de casos - Liposarcoma: estudio en fase II	Oncología médica
Pembrolizumab	12	UFI	Cáncer de cuello uterino (n = 4)*	Linfoepitelioma nasofaríngeo Carcinoma de la vesícula biliar	- Cáncer del cuello uterino: estudio en fase II - Linfoepitelioma nasofaríngeo: estudio en fase I	Oncología médica
Irinotecán	11	UFI	Cáncer microcítico de pulmón (CPM) (n = 6)*	Glioblastoma (n = 3)* Sarcoma indiferenciado	CPM: estudio en fase III	Oncología médica
Nivolumab	11	UFI	Melanoma	Cáncer colorrectal	- Melanoma: estudio en fase III - CCR: estudio en fase II	Oncología médica
Bevacizumab	10	UFI	Adenocarcinoma endometrial	Glioblastoma Astrocitoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Trabectedina (ET-743)	10	UFI	Sarcoma	Tumor fibroso	- Sarcoma: estudio en fase II - Tumor fibroso: estudio observacional	Oncología médica
Docetaxel-Fluorouracilo-Ácido folínico-Oxaliplatino	9	UFI	Cáncer gástrico	Adenocarcinoma de esófago Adenocarcinoma de páncreas	Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Olaparib	9	UFI	Cáncer de mama	Cáncer de ovario Adenocarcinoma de páncreas	- Cáncer de mama: estudio en fase III - Adenocarcinoma de páncreas: estudio en fase II	Oncología médica
Pazopanib	9	UFI	Condrosarcoma	Liposarcoma GIST	- Condrosarcoma: informe de un caso - Liposarcoma: estudio en fase II	Oncología médica
Doxorubicina liposomal no pegilada	8	UFI	Cáncer de mama (quimioterapia adyuvante)		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica

Tabla 2 (cont.). Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
Usos fuera de indicación (UFI)						
Capecitabina	7	UFI	Tumor neuroendocrino	Carcinoma adrenocortical Colangiocarcinoma	– TNE: serie de casos – Carcinoma corticosuprarrenal: estudio en fase II	Oncología médica
Fotemustina	7	UFI	Glioblastoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Trastuzumab emtansina	7	UFI	Cáncer de mama		Estudio en fase III	Oncología médica
Cisplatino + Doxorubicina	6	UFI	Carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario o colorrectal		Uso protocolizado	Oncología médica
Everolimus	6	UFI	Adenocarcinoma endometrial		Estudio en fase II	Oncología médica
Ifosfamida	6	UFI	Osteosarcoma	Neoplasia maligna de la vaina de los nervios periféricos	Estudio en fase II	Oncología médica
Imatinib	6	UFI	Cáncer de pulmón (mutación del gen <i>KIT</i>)	Tumor desmoide	Cáncer de pulmón: informe de casos	Oncología médica
Docetaxel	5	UFI	Sarcoma	Adenocarcinoma endometrial	Estudio en fase II	Oncología médica
Enzalutamida	5	UFI	CPRC	Cáncer de mama	Cáncer de mama: estudio en fase II	Oncología médica Oncología radioterápica
Paclitaxel con albúmina	5	UFI	Colangiocarcinoma	Cáncer de mama	Colangiocarcinoma: estudio en fase II	Oncología médica
Procarbazina + Lomustina + Vincristina	5	UFI	Glioblastoma	Oligodendroglioma	Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Carboplatino	4	UFI	CPRC	Tumor de células germinales Tumor de los nervios periféricos	– CPRC: estudio en fase II – Tumor de células germinales: estudio en fase II	Oncología médica
Encorafenib	4	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina + Capecitabina	4	UFI	Adenocarcinoma de páncreas		Estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina + Docetaxel	4	UFI	Osteosarcoma		Estudio observacional	Oncología médica
Sorafenib	4	UFI	Osteosarcoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Capecitabina + Temozolomida	3	UFI	Tumor neuroendocrino	Cáncer colorrectal	Serie de casos	Oncología médica
Cetuximab	3	UFI	Carcinoma escamoso cutáneo		Estudio en fase II y estudio observacional	Oncología médica
Cisplatino	3	UFI	Astrocitoma anaplásico	Condrosarcoma	Astrocitoma: estudio en fase II	Oncología médica
Gemcitabina + Dacarbazina	3	UFI	Sarcoma de tejidos blandos		Estudio en fase II	Oncología médica
Irinotecán + Temozolomida	3	UFI	Rabdomiosarcoma	Sarcoma de Ewing	Estudio observacional	Oncología médica

Tabla 2 (cont.). Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
Usos fuera de indicación (UFI)						
Pertuzumab	3	UFI	Cáncer de mama		Estudio en fase III	Oncología médica
Temozolomida	3	UFI	Tumor mesenquimal maligno	Sarcoma de Ewing	Estudio observacional y estudio en fase I	Oncología médica
Trifluridina/Tipiracilo	3	UFI	Cáncer gástrico		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Dacarbazina	2	UFI	Sarcoma de tejidos blandos		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Gemcitabina	2	UFI	Angiosarcoma		Serie de casos	Oncología médica
Ipilimumab	2	UFI	Carcinoma de células renales	Cáncer colorrectal	– Carcinoma células renales: estudio en fase III – CCR: estudio en fase II	Oncología médica
Mitomicina-C	2	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase III y estudio observacional	Oncología médica
Sulindac	2	UFI	Fibromatosis musculoesquelética		Estudio observacional	Oncología médica
Topotecán	2	UFI	Sarcoma de Ewing	Rabdomiosarcoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Trametinib	2	UFI	Melanoma	Cáncer de ovario	– Melanoma: estudio en fase III – Cáncer de ovario: estudio en fase II/III	Oncología médica
Trastuzumab	2	UFI	Cáncer colorrectal	Carcinoma seroso uterino	– CCR: estudio en fase II – Carcinoma seroso uterino: estudio en fase II	Oncología médica
Abiraterona	1	UFI	Carcinoma de glándulas salivales		Serie de casos	Oncología médica
Doxorubicina (Adriamicina)	1	UFI	Tumor fibroso solitario		Experimental (estudio preclínico)	Oncología médica
Alectinib	1	UFI	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase III	Oncología médica
Carboplatino + Vinorelbina	1	UFI	Sarcoma		Informe de casos	Oncología médica
Ciclofosfamida	2	UFI	Sarcoma de Ewing	Condrosarcoma	Estudio en fase II	Oncología médica
Crizotinib I	1	UFI	Cáncer de pulmón		Experimental (estudio preclínico)	Oncología médica
Dabrafenib	1	UFI	Melanoma		Estudio en fase III	Oncología médica
Dexrazoxane	1	UFI	Sarcoma		Estudio en fase II	Oncología médica
Doxorubicina liposomal pegilada	1	UFI	Tumor desmoide		Estudio observacional	Oncología médica
Erlotinib	1	UFI	Cordoma		Serie de casos	Oncología médica
Etopósido	1	UFI	Carcinoma pilomatricial		Informe de casos	Oncología médica
Lenvatinib	1	UFI	Adenocarcinoma endometrial		Estudio en fase II	Oncología médica
Lomustina + Cisplatino + Vincristina	1	UFI	Meduloblastoma		Estudio en fase III	Oncología médica

Tabla 2 (cont.). Medicamentos extranjeros, fuera de indicación y en uso compasivo aprobados para el tratamiento de tumores sólidos entre 2018 y 2019

Medicamento (nombre genérico)	Número de solicitudes	Tipo	Uso	Otros usos	Pruebas aportadas	Departamento
Usos fuera de indicación (UFI)						
Nivolumab + Ipilimumab	1	UFI	Cáncer colorrectal		Estudio en fase II	Oncología médica
Pemetrexed	1	UFI	Carcinoma urotelial		Estudio en fase II	Oncología médica
Sirolimus	1	UFI	Condrosarcoma		Serie de casos	Oncología médica
Tivozanib	1	UFI	Carcinoma de células renales		Estudio en fase III	Oncología médica
Vinorelbina	1	UFI	Rabdomiosarcoma		Estudio en fase III	Oncología médica
Medicamentos para uso compasivo (UC)						
Durvalumab	20	UC	Cáncer de pulmón (CPNM) (n = 18)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Irinotecán nanoliposomal (nal-IRI)	6	UC	Adenocarcinoma pancreático (n = 6)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Niraparib	6	UC	Carcinoma seroso de ovario (n = 6)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Lorlatinib	5	UC	Cáncer de pulmón (CPNM) (n = 5)*		Estudio en fase II	Oncología médica
Lurbinectedin	4	UC	Cáncer de pulmón (CPM) (n = 4)*		Estudio en fase II	Oncología médica
Abemaciclib	3	UC	Cáncer de mama		Estudio en fase II	Oncología médica
Atezolizumab	3	UC	Carcinoma urotelial		Estudio en fase II y estudio en fase III	Oncología médica
Brigatinib	3	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase I y estudio preclínico	Oncología médica
Capmatinib	3	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase II	Oncología médica
Cemiplimab	3	UC	Carcinoma escamoso cutáneo		Estudio en fase I	Oncología médica, Dermatología
Rovalpituzumab tesirina	2	UC	Cáncer de pulmón (CPM)		Estudio en fase I	Oncología médica
Neratinib	1	UC	Carcinoma seroso de ovario		Estudio observacional	Oncología médica
Osimertinib	1	UC	Cáncer de pulmón (CPNM)		Estudio en fase III	Oncología médica
Sapanisertib	1	UC	Cáncer de mama		-	Oncología médica
SFX-01	1	UC	Cáncer de mama		-	Oncología médica
Talazoparib	1	UC	Cáncer de mama BRCA+		-	Oncología médica
Tazemetostat	1	UC	Sarcoma		Estudio en fase I	Oncología médica
Medicamentos extranjeros (ME)						
Etiadol	58	ME	Carcinoma hepatocelular (n = 58)*		Uso protocolizado	Radiología
Lutecio	16	ME	Tumor neuroendocrino (n = 9)*		Estudio en fase III	Oncología médica
Actinomicina D	2	ME	Rabdomiosarcoma (n = 2)*		Estudio en fase III	Oncología médica

CCR: cáncer colorrectal; CNMP: carcinoma no microcítico de pulmón; CPM: cáncer microcítico de pulmón; CPRC: cáncer de próstata resistente a la castración; GIST: tumor del estroma gastrointestinal; ME: medicamentos extranjeros; TNE: tumor neuroendocrino; UC: medicamentos para uso compasivo; UFI: uso fuera de indicación. Los casos marcados con un asterisco (*) indican que se analizaron los perfiles de eficacia y toxicidad (véase la Tabla 3). Se detectó la ausencia de algunos valores (por ejemplo, seguimiento en otros centros, fallecimiento antes de la evaluación con tomografía computarizada, etc.).

Tabla 3. Experiencia “en vida real” sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Uso	Edad	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Eficacia			Efectos adversos					
					Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos	Líneas sucesivas de quimioterapia
Oxaliplatino	Cáncer gástrico (n = 20)	69,4 (DE 12,3)	0: 6 (33,3%) 1: 12 (66,7%)	109,2 (DE 66,1)	RC: 0 RP: 4 (28,6%) EE: 5 (35,7%) PE: 5 (35,7%)	A los 12 m: 70% A los 24 m: 25%	P50: 10,5 A los 24 m: (70,0%)	14 (70,0%)	G1: 11 (78,6%) G2: 3 (21,4%) G3: 0	1 (7,1%)	87,9 (DE 91,5)	1 (7,1%)	4 (20,0%)
Paclitaxel	Angiosarcoma de tejidos blandos (n = 5)	65,8 (DE 11,6)	0: 1 (33,3%) 1: 1 (33,3%) 2: 1 (33,3%)	154,8 (DE 138,8)	RC: 0 RP: 0 EE: 1 (25,0%) PE: 3 (75,0%)	A los 12 m: 30% A los 24 m: 20%	P50: 5,4 A los 24 m: (40,0%)	2 (40,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	1 (50,0%)	130,5 (DE 125,2)	1 (50,0%)	1 (20,0%)
Paclitaxel	CPM (n = 4)	72 (DE 8,2)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	72,3 (DE 90,0)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 1 (100%)	A los 6 m: 0% A los 12 m: 0%	P50: 1,9 A los 24 m: (50,0%)	2 (50,0%)	G1: 2 (100%) G2: 0 G3: 0	Fatiga: 2 (100%)	49 (DE 49,5)	0	0
Paclitaxel	Melanoma (n = 2)	62 (DE 21,2)	0: 2 (100,0%)	-	-	-	P50: 1,5 A los 12 m: 0%	0	-	-	-	-	1 (50,0%)
Paclitaxel	Carcinoma de células escamosas (n = 6)	65,5 (DE 10,0)	0: 3 (50,0%) 1: 3 (50,0%)	155,2 (DE 84,0)	RC: 1 (20,0%) RP: 1 (20,0%) EE: 0 PE: 3 (60,0%)	A los 12 m: 33,3% A los 24 m: 33,3%	P50: 9,8 A los 24 m: (83,3%)	5 (83,3%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (20%) Erupción cutánea: 2 (40%) Neuropatía periférica: 2 (40%)	120,2 (DE 87,3)	1 (20,0%)	4 (66,7%)
Palbociclib	Cáncer de mama (n = 17)	60,5 (DE 12,3)	0: 12 (70,6%) 1: 4 (23,5%) 2: 1 (5,9%)	190,4 (DE 134,6)	RC: 0 RP: 1 (7,7%) EE: 0 PE: 12 (92,3%)	A los 12 m: 21,2% A los 24 m: 29,4%	P50: 17,3 A los 24 m: (76,5%)	13 (76,5%)	G1: 9 (69,2%) G2: 3 (23,1%) G3: 1 (7,7%)	3 (23,1%)	155,1 (DE 132,1)	3 (23,1%)	10 (58,8%)

Tabla 3 (cont.). Experiencia "en vida real" sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Uso	Edad	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Efectividad			Efectos adversos				
					Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos
Usos fuera de indicación (UFI)												
Pembrolizumab	Cáncer del cuello uterino (n = 4)	60,5 (DE 14,4)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	95,5 (DE 21,9)	RC: 0 RP: 1 (33,3%) EE: 0 PE: 2 (66,7%)	A los 12 m: 50% A los 24 m: 50%	0	-	-	-	0	
		66,7 (DE 12,1)	0: 1 (25,0%) 1: 3 (75,0%)	96 (DE 62,0)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 6 (100%)	A los 12 m: 0% A los 24 m: 20,8%	1 (16,7%)	G1: 1 (100,0%)	Hiponatremia: 1 (100,0%)	35	0	2 (33,3%)
Irinotecán	Glioma maligno (n = 3)	51 (DE 6,6)	0: 1 (33,3%) 1: 1 (33,3%) 2: 1 (33,3%)	41	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 1 (100%)	-	1 (33,3%)	G1: 1 (100,0%)	Diarrea: 1 (100,0%)	22	0	0
		Uso compasivo										
Durvalumab	CPNM (n = 18)	68,3 (DE 9,5)	0: 10 (58,8%) 1: 6 (35,3%) 2: 1 (5,9%)	272,5 (DE 144,8)	RC: 3 (20,0%) RP: 3 (20,0%) EE: 3 (20,0%) PE: 6 (40,0%)	A los 12 m: 73,3% A los 24 m: 76,6%	5 (27,8%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Hipertiroidismo: 1 (20,0%) Neumonitis inmunomediada: 1 (20,0%) Nefritis inmunomediada: 1 (20,0%) Diarrea: 1 (20,0%) Atrialgia: 1 (20,0%)	160,3 (DE 85,9)	2 (40,0%)	1 (6,7%)
		78,8 (DE 9,8)	0: 6 (100,0%)	54,8 (DE 48,9)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 3 (100%)	A los 6 m: 0% A los 12 m: 0%	3 (50,0%)	G1: 1 (33,3%) G2: 2 (66,7%) G3: 0	Pérdida de apetito: 1 (33,3%) Fatiga: 1 (33,3%) Diarrea: 1 (33,3%)	83,5 (DE 4,9)	0	1 (16,7%)
Niraparib	Cáncer ovárico (n = 6)	67,2 (DE 10,2)	0: 6 (100,0%)	347,3 (DE 39,5)	RC: 1 (25,0%) RP: 0 EE: 2 (50,0%) PE: 1 (25,0%)	A los 12 m: 80% A los 24 m: 100%	2 (40,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 0 G3: 1 (50,0%)	Trombocitopenia: 2 (100%)	35 (DE 5,7)	0	3 (50,0%)

Tabla 3 (cont.). Experiencia "en vida real" sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos en situaciones especiales prescritos con más frecuencia

Nombre del medicamento	Eficacia				Efectos adversos								
	Uso	Edad	Escala de ECOG	Duración del tratamiento, días	Respuesta según criterios RECIST	SLP	Supervivencia global	Tasa de efectos adversos	Toxicidad según CTCAE 5.0	Tipo de efectos adversos	Tiempo hasta aparición de efectos adversos, días	Cambio de tratamiento debido a los efectos adversos	Líneas sucesivas de quimioterapia
Uso compasivo													
Lorlatinib	CPNM (n = 5)	53,8 (DE 15,2)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	228,3 (DE 186,8)	RC: 0 RP: 1 (20,0%) EE: 1 (20,0%) PE: 3 (60,0%)	A los 12 m: 60%	P50: - A los 12 m: 60%	2 (40,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	Hipodbuminemia sérica: 1 (50,0%) Síntomas depresivos: 1 (50,0%)	331,5 (DE 427,8)	0	3 (60,0%)
Lurbinectedina	CPM (n = 4)	67,5 (DE 12,0)	0: 2 (50,0%) 1: 2 (50,0%)	72,5 (DE 35,1)	RC: 0 RP: 0 EE: 0 PE: 4 (100%)	A los 6 m: 0%	P50: 7,3 A los 12 m: 25%	2 (50,0%)	G1: 1 (50,0%) G2: 1 (50,0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (50,0%) Neumonitis: 1 (50,0%)	87 (DE 45,3)	0	1 (25,0%)
Medicamentos extranjeros (ME)													
Eitodal	Carcinoma hepatocelular (n = 58)*	69,2 (DE 11,8)	-	-	RC: 12 (60,0%) RP: 0 EE: 5 (25,0%) PE: 3 (15,0%)	A los 24 m: 46,4%	P50: - A los 12 m: 95%	6 (10,5%)	-	Fiebre: 2 (33,3%) Neumotórax: 1 (16,7%) Descompensación con edema/ascitis: 2 (33,3%) Hemoperitoneo: 1 (16,7%)	-	-	-
Lutecio	Tumor neuroendocrino (n = 9)	55,2 (DE 13,4)	0: 4 (44,4%) 1: 5 (55,6%)	195 (DE 84,7)	RC: 0 RP: 2 (28,6%) EE: 4 (57,1%) PE: 1 (14,3%)	A los 12 m: 80%	P50: - A los 12 m: 80%	5 (55,6%)	G1: 3 (60,0%) G2: 2 (40,0%) G3: 0	Pérdida de apetito: 1 (11,1%) Fatiga: 3 (33,3%) Diarrea: 1 (11,1%)	90 (DE 93,2)	0	1 (11,1%)
Actinomicina D	Rabdomiosarcoma (n = 2)	22 (DE 4,2)	0: 2 (100,0%)	42,4 (DE 21,0)	RC: 0 RP: 1 (50%) EE: 0 PE: 1 (50%)	A los 12 m: 50%	P50: 15,1 A los 12 m: 100%	0	-	-	-	-	2 (100,0%)

CPM: carcinoma microcítico de pulmón; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; DE: desviación estándar; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EE: enfermedad estable; G1: grado 1; G2: grado 2; G3: grado 3; ME: medicamentos extranjeros; P50: mediana de la supervivencia (supervivencia global en meses); PE: progresión de la enfermedad; RC: respuesta completa; RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; RP: respuesta parcial; SLP: supervivencia libre de progresión; UC: uso compasivo; UFI: uso fuera de indicación.

Discusión

Evidencia para avalar el uso de medicamentos en situaciones especiales

Conocer el nivel de evidencia clínica que avala el uso de medicamentos en situaciones especiales es importante, ya que está estrechamente relacionado con la efectividad y la seguridad esperada del tratamiento. Nuestro estudio puede servir para evaluar el papel que tiene el nivel de evidencia clínica sobre la decisión de solicitar medicamentos no autorizados para tumores sólidos.

A pesar de que la evidencia científica se considera un factor importante para el uso y aprobación de medicamentos en situaciones especiales, el número de trabajos que han investigado dicho factor es limitado¹⁰. Existen algunos estudios que han analizado medicamentos concretos aprobados para uso en "situaciones especiales". Por otra parte, no existen a disposición de los profesionales sanitarios directrices específicas que les ayuden a evaluar la idoneidad de una prescripción fuera de indicación. Gazarian *et al.* propusieron para los medicamentos UFI la siguiente clasificación para intentar asegurar una prescripción adecuada: UFI con uso avalado por un nivel de evidencia alto, uso en el contexto de una propuesta oficial de investigación, y uso excepcional justificado por circunstancias clínicas individuales¹¹.

En 2015, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) publicó una encuesta sobre el uso de medicamentos UFI en pacientes oncohematológicos en los hospitales españoles¹⁰. Dicha encuesta puso de manifiesto que el factor que más influye en el proceso de autorización-prescripción es la evidencia disponible mediante ECA. No obstante, se suele aceptar un nivel de evidencia menor cuando no existen alternativas terapéuticas, o en pacientes con tumores de baja prevalencia⁴. También en España, Blanco-Reina *et al.* realizaron durante 2010 un estudio transversal para determinar el nivel de evidencia (según los criterios del SIGN-NICE) que avalaban la prescripción de medicamentos UFI en un hospital terciario. De las 190 solicitudes de medicamentos UFI, el 52,4% estaba avalado por algún ECA, mientras que el resto presentaban un nivel de evidencia más bajo (estudios observacionales e informes de casos)¹². En contraste, el 83,1% de los medicamentos para uso en situaciones especiales en nuestro hospital estaban avalados por un ECA. Podrían ser muchas las razones para explicar estos datos, entre ellas: la buena implantación de los programas de medicamentos para uso en situaciones especiales en nuestro contexto, o la existencia de necesidades terapéuticas no cubiertas y el aumento reciente de evidencia más sólida gracias al incremento de los estudios controlados y con un diseño adecuado. De hecho, la propuesta y aceptación de solicitudes avaladas por un nivel de evidencia alto podría considerarse una señal de que estos programas están funcionando bien.

Un estudio realizado por investigadores del MD Anderson Cancer Centre señalaba que un tercio de las pacientes con cáncer de mama metastásico había recibido en algún momento un tratamiento con un medicamento UFI³. Además, un estudio multicéntrico italiano demostró que casi el 20% de las prescripciones en oncología eran medicamentos UFI, y la mayoría se basaba en evidencia sobre su eficacia (descrita en un ECA como mínimo, o en varios estudios en fase II publicados en alguna reconocida revista de oncología). Los medicamentos son utilizados para otro tipo de cáncer (46,2%) o para una neoplasia infrecuente (13,6%)¹⁴.

Uso de medicamentos en situaciones especiales en pacientes con cáncer

En la actualidad, el 20% de los medicamentos se utilizan fuera de indicación, y el porcentaje es mayor en los pacientes con cáncer. Las razones para el uso de medicamentos UFI en pacientes con cáncer son las siguientes: la extensa variedad de subtipos de cáncer, la baja prevalencia de algunos tumores, la ausencia de opciones de tratamiento alternativas, las dificultades para incluir a los pacientes en ensayos clínicos, la rápida difusión de los resultados preliminares de los ECA, y el retraso en la aprobación de nuevos medicamentos por parte de las agencias reguladoras^{4,15}.

Solo el 8% de las directrices establecidas por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN) de Estados Unidos se basan en evidencia de nivel I. Por tanto, a pesar de la falta de evidencia robusta, los oncólogos tienen

que realizar recomendaciones terapéuticas¹⁶. Esto es especialmente importante cuando solicitan el uso de un medicamento en investigación.

En una revisión sistemática, Saiyed *et al.* observaron que entre el 13% y el 71% de los pacientes adultos con cáncer recibieron como mínimo un medicamento quimioterápico fuera de indicación, y que las razones principales fueron la falta de indicaciones aprobadas para tumores concretos y las modificaciones en la administración del medicamento. Los pacientes que recibieron medicamentos UFI con más frecuencia fueron aquellos con cáncer metastásico o en cuidados paliativos. Además, el uso de medicamentos UFI no respaldados por las guías clínicas de tratamiento se situó entre el 7% y el 31%¹⁷.

En el estudio de Joerger *et al.*, que incluía 985 pacientes consecutivos a los que se les administró 1.737 tratamientos farmacológicos contra el cáncer, el 32,4% recibió como mínimo un medicamento UFI. El UFI se debió a que el medicamento no estaba autorizado para esa enfermedad concreta (15,7%) o a que se aplicaron modificaciones en la administración del medicamento antineoplásico (10%)¹⁸. Conti *et al.* investigaron la prevalencia del uso de medicamentos antineoplásicos UFI en una base de datos poblacional con una cohorte de oncólogos. El 30% de los tratamientos empleados fueron con medicamentos UFI, de los cuales el 14% se ajustaba a indicaciones fuera de la ficha técnica recomendadas por la NCCN. El gasto total en dichos tratamientos quimioterápicos ascendió a 12.000 millones de dólares¹⁹.

En otro estudio previo realizado en nuestro hospital entre 2005 y 2008²⁰, la mayoría de las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales fueron emitidas por los servicios de oncología médica, gastroenterología y reumatología. Además, Montero *et al.* informaron que la mayoría de los medicamentos eran prescritos por oncólogos (aproximadamente el 50%)²¹.

Un estudio realizado en Francia en 2002 señaló que el 6,7% de las prescripciones correspondían a medicamentos UFI. Las prescripciones para indicaciones no incluidas en la ficha técnica fueron frecuentes en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (57,6%) y en pacientes con cáncer de vejiga (37,6%). Los medicamentos más utilizados fuera de indicación fueron el docetaxel (29%), el oxaliplatino (24%), la fludarabina (8%) y el carboplatino (8%)²². En nuestro hospital, los medicamentos en situaciones especiales más solicitados fueron el etiodol (58 solicitudes), utilizado para la quimioembolización transarterial en carcinomas hepatocelulares de gran tamaño, el oxaliplatino sin combinación (21) y el durvalumab (20). Además, en nuestro entorno, los medicamentos en situaciones especiales fueron más comúnmente prescritos para el carcinoma hepatocelular (13,4%), el cáncer de pulmón (13,2%) y el cáncer de mama (12%).

Desde que se realizó este estudio, algunos de los medicamentos incluidos en el mismo han cambiado de categoría. Algunos de ellos han sido aprobados, revisados y cambiados de categoría debido a que el nivel de evidencia sobre su efectividad ha aumentado lo suficiente como para avalar su uso.

Resultados en vida real

En pacientes con una esperanza de vida corta, es importante evitar tratamientos fútiles y, por tanto, es esencial determinar la efectividad y el grado de toxicidad de dichos medicamentos en la experiencia cotidiana. Sánchez-Cuervo *et al.* realizaron un estudio observacional retrospectivo para evaluar el uso de la quimioterapia durante los últimos 30 días de vida. El 35,2% de los tratamientos administrados a pacientes que iniciaron una nueva pauta de quimioterapia durante los 30 días previos a su muerte fue con medicamentos en situaciones especiales²³.

Por lo tanto, estudiamos la evidencia en vida real sobre efectividad y seguridad de los medicamentos utilizados en situaciones especiales. Es crucial analizar la correlación entre la evidencia en mundo real y la evidencia previa disponible. A continuación, analizamos la efectividad y seguridad de los medicamentos UFI, UC y ME más frecuentes en nuestro entorno. No obstante, este estudio presenta dos limitaciones: el tamaño de la muestra para algunos medicamentos es pequeño, y existen valores perdidos.

Por ejemplo, respecto a la efectividad y la seguridad del oxaliplatino en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, los resultados muestran que la edad media de los pacientes fue de 69,4 (DE 12,3) años y que la mayoría de ellos (66,7%) presentaban un estado funcional ECOG 1. La

SG fue de 10,5 meses y el 35,7% de los pacientes experimentaron una progresión de la enfermedad. El efecto adverso más frecuente fue la fatiga (78,5%). Dichos resultados son coherentes con los obtenidos en estudios anteriores. Por ejemplo, el estudio de Kawada *et al.*²⁴ obtuvo una SG de 7,1 meses (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,3-10,1) y los efectos adversos (grado 3-4) notificados con mayor frecuencia fueron la fatiga (20%) y la hipopotasemia (20%).

El palbociclib, combinado con terapia hormonal, podría ser una nueva alternativa valiosa para pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico HR+/HER2-. En España, este medicamento se comercializó en noviembre de 2017, pero está incluido en un PUC desde 2015. Existen algunos estudios del mundo real con él en pacientes con cáncer de mama avanzado. Du Russec *et al.*²⁵ notificaron unas tasas de enfermedad estable (EE) del 45%, de progresión de la enfermedad (PE) del 28,3% y de respuesta parcial (RP) del 26,7%. Masuda *et al.* obtuvieron una SG y una SLP al año del 92,9% y del 75%, respectivamente²⁶. En nuestro estudio, la tasa de SLP fue del 21,2% a los 12 meses, y la mediana de SG de 17,3 meses para pacientes con enfermedad muy avanzada que no cumplían las indicaciones autorizadas para pacientes con progresión de la enfermedad tras la terapia hormonal. Observamos que la tasa de progresión de la enfermedad fue mayor (92,3%), lo que puede deberse a las características de las pacientes incluidas (estadio más avanzado, más líneas previas de quimioterapia, etc.); no obstante, el pequeño tamaño de la muestra ($n = 17$) es una limitación.

Algunos estudios han abordado el uso compasivo de durvalumab en el cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado e irreseccable. Según Gil-Sierra *et al.*²⁷, la SLP media fue de 20,8 (13,6-28,1) meses, pero no se pudo calcular la SG media porque no hubo muertes. Los autores identificaron 17 efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes fueron infecciones respiratorias (4 casos; 23,5%), tos (3 casos; 17,6%) y lesiones eritematosas (2 casos; 11,7%). Se produjeron 16 (94,1%) efectos adversos de grado 1, y se interrumpió el tratamiento en 8 casos, sin llegar a suspenderse. En nuestro estudio, la SG media fue de 31,3 meses. La tasa de efectos adversos de grado 1 fue del 60%. Durvalumab se suspendió en 2 pacientes debido a los efectos adversos (40%).

El etiodol (o lipiodol) es distribuido por Guerbet (Nueva Jersey) y su uso está aprobado en más de 47 países de todo el mundo²⁸. Una revisión sistemática que incluía a 10.108 pacientes tratados con etiodol en quimioembolización transarterial obtuvo una tasa de respuesta (TR) del 52,5% (IC 43,6-61,5) y una SG del 51,8% a los 2 años²⁹. En nuestro estudio, la TR fue similar (60%), pero la SG fue del 77% a los 2 años.

Nuestros datos coinciden con los de Arroyo-Álvarez *et al.*, que analizaron entre 2005 y 2015 el uso de los antineoplásicos orales (ANEOS) fuera de indicación y los resultados clínicos. La mediana de la SLP de los pacientes tratados con ANEO fuera de indicación fue de 5 meses (4,0-21,3) y la de la SG de 11 meses (9,2-20,6). Además, los efectos secundarios más frecuentes notificados fueron astenia (19%), neutropenia (10,7%), y náuseas y vómitos (8,9%)³⁰. En la misma línea, García-Muñoz *et al.* realizaron un estudio retrospectivo de todos los pacientes atendidos en el servicio de oncología médica que iniciaron tratamiento con un ANEO en 2016. Compararon los resultados obtenidos con la evidencia utilizada para su autorización y también concluyeron que la efectividad del uso de ANEO fuera de indicación era similar a la evidencia disponible en los ECA¹⁵. Dichos datos sugieren que existen similitudes en los perfiles de efectividad y toxicidad de los medicamentos aprobados para usos especiales.

En conclusión, en los hospitales españoles se prescribe un número considerable de medicamentos en situaciones especiales a los pacientes oncológicos. Además, la mayoría de las solicitudes de dichos medicamentos están avaladas por los resultados obtenidos en algún ECA. La experiencia en la vida real demostró que los perfiles de efectividad y tolerancia de los medicamentos utilizados en situaciones especiales son similares a los descritos en los ECA.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Hasta la fecha, el nivel de evidencia que avala el uso de medicamentos en situaciones especiales ha sido escasamente estudiado, pese a que está estrechamente relacionado con la efectividad y toxicidad esperados de dichos tratamientos.

En este artículo se presenta un análisis detallado de las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos en un centro español representativo de tercer nivel, profundizando en la evidencia que respalda dichas solicitudes, así como en la efectividad y la seguridad de estos medicamentos.

Bibliografía

- Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):88-92. DOI: 10.4103/0976-500X.130046
- Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, Diem S, Ewald H, Hoogkamer A, *et al.* Contrasting evidence to reimbursement reality for off-label use (UFI) of drug treatments in cancer care: Rationale and design of the CEIT-OLIU project. *ESMO Open*. 2019;4(6). DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000596
- Boryowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019;65:12-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.04.008
- Frutos Pérez-Surro A, Lozano Ortiz JR. The use of medicines in exceptional circumstances in Spain: adding perspective to early access. *Drugs Ther Perspect*. 2019;35(2):86-92. DOI: 10.1007/s40267-018-0590-3
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products [Internet]. 2006 [consultado 26/07/2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf
- European Medicines Agency. Compassionate use [Internet]. 2020 [consultado 26/07/2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
- Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of compassionate use programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):244-54. DOI: 10.5582/irdr.2016.01054
- Fountzilias E, Said R, Tsimberidou AM. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(2):155-62. DOI: 10.1080/13543784.2018.1430137
- Sánchez Cuervo M, Muñoz García M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Designing a software for drug management in special situations at a hospital's drug administration service. *Farm Hosp*. 2015;39(2):102-8. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8491
- González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al.* Off-label use of oncology drugs: National survey results. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-87. DOI: 10.7399/fh.2015.39.5.8979
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins IV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Llergo JR. Assessment of off-label prescribing: Profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- Dean-Colomb W, Fang S, Smith W, Michaud L, Hortabagy GN, Giordano S, *et al.* Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):1016-1016. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.1016
- Lerose R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: The Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):505-12. DOI: 10.1007/s00228-011-1173-6

15. García-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: Real life results. *Farm Hosp*. 2018;42(1):5-9. DOI: 10.7399/fh.10856
16. Mailankody S, Prasad V. Thinking Systematically About the Off-Label Use of Cancer Drugs and Combinations for Patients Who Have Exhausted Proven Therapies. *Oncologist*. 2016;21(9):1031-2. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0086
17. Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
18. Joerger M, Schaefer-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al*. Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: A population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719-25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
19. Conti RM, Bernstein AC, Villalor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
20. Vélez-Díaz M, Pérez Menéndez-Conde C, Sánchez-Cuervo M, Bermejo Vicedo T. Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general. *Rev OFIL*. 2009;19(3).
21. Montero D, Vargas E, La Cruz CD, De Andrés-Trelles F. New regulation on drug access under special circumstances in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):427-32. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.004
22. Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. Evaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*. 2005;92(5):498-500.
23. Sánchez-Cuervo M, García-Basas L, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Bermejo-Vicedo T. Chemotherapy Near the End of Life in Oncological Adult Patients. *Am J Hosp Palliat Med*. 2020;37(8):641-7. DOI: 10.1177/1049909119901133
24. Kawada J, Sugimoto N, Hirokazu T, Ueda S, Murakami K, Nishikawa K, *et al*. A phase 2 study of capecitabine plus oxaliplatin therapy (XELOX) for patients with inoperable/advanced gastric cancer who were resistant/intolerable to fluoropyrimidine, CDDP, taxane, and CPT-11 (OGSG1403). *Ann Oncol*. 2019;30:iv49. DOI: 10.1093/annonc/mdz155.179
25. DuRusquec P, Palpacuer C, Campion L, *et al*. Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;168:559-66. DOI: 10.1007/s10549-017-4623-8
26. Masuda N, Nishimura R, Takahashi M, *et al*. Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: a Japanese phase II study. *Cancer Sci*. 2018;109:803-13. DOI: 10.1111/cas.13507
27. Gil-Sierra MD, Martín-Rodríguez S, Briceño-Casado MP. Uso compasivo de durvalumab en cáncer de pulmón no microcítico: resultados en vida real. *Rev OFIL*. 2021;31;2:196-200.
28. Guerbet: FDA Approves Lipiodol(r) (Ethiodized Oil) Injection for Imaging of Tumors in Adults with Known Hepatocellular Carcinoma (HCC) Paris Stock Exchange:GBT [Internet]. 2021 [consultado 20/03/2021]. Disponible en: <https://www.globenewswire.com/news-release/2014/04/10/626260/10076316/en/Guerbet-FDA-Approves-Lipiodol-r-Ethiodized-Oil-Injection-for-Imaging-of-Tumors-in-Adults-with-Known-Hepatocellular-Carcinoma-HCC.html>
29. Lencioni R, De Baere T, Soulen MC, Rilling VWS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016;64(1):106-16. DOI: 10.1002/hep.28453
30. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp*. 2017;41(3):382-90. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles

Medicamentos en situaciones especiales para tumores sólidos: profundizando en la evidencia y los perfiles de efectividad y toxicidad

Alberto Artilles-Medina¹, Marina Sánchez-Cuervo², Victoria Gómez-Dos Santos¹, Emilio J. Sanz-Álvarez³, Ana Álvarez-Díaz², Francisco Javier Burgos-Revilla¹

¹Department of Urology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Alcalá University, Madrid, Spain.

²Department of Hospital Pharmacy, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ³Department of Pharmacology, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. Department of Clinical Pharmacology, Hospital Universitario de Canarias, Santa Cruz de Tenerife, Spain.

Author of correspondence

Alberto Artilles Medina
Departamento de Urología
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. M-607, km. 9,100
28034 Madrid, Spain.

Email:
alberc.artiles@gmail.com

Received 7 October 2021;
Accepted 13 January 2022.
Early Access date (05/10/2022).
DOI: 10.7399/fh.11854

How to cite this paper

Artilles-Medina A, Sánchez-Cuervo M, Gómez-Dos Santos V, Sanz-Álvarez EJ, Álvarez-Díaz A, Burgos-Revilla FJ. Medicines in exceptional circumstances for solid tumours: focusing on evidence, effectiveness, and toxicity profiles. *Farm Hosp.* 2022;46(3):133-45.

Abstract

Objective: To analyse the applications for drugs in special situations (compassionate use, off-label use and foreign drugs) for solid tumours, and to assess the level of evidence supporting these applications, as well as the effectiveness and safety of most frequent drugs.

Method: We performed a cross-sectional study of all applications for drugs in special situations during 2018 and 2019 in a representative third-level centre. We collected data about generic names of drugs, clinical indications, and level of evidence provided on the application form. Furthermore, tumour response was assessed according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1., Progression Free Survival and Overall Survival. Safety was evaluated with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.0.

Results: 2,273 drugs in special situations were approved between January 2018 and December 2019. In 431 cases (19%), they were used to treat solid tumours. Out of 431, 291 (67.5%) applications were off-label drugs, 76 (18%) foreign drugs, and 64 (15%) were compassionate use of drugs. Most of them were supported by phase 3 (47%) or phase 2 (33%)

Resumen

Objetivo: Analizar las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo, uso fuera de indicación y medicamentos extranjeros) para tumores sólidos, y evaluar el nivel de evidencia que avala dichas solicitudes, así como la efectividad y seguridad de los medicamentos más frecuentes.

Método: Estudio transversal que incluyó las solicitudes de medicamentos en situaciones especiales durante el período 2018-2019 en un centro representativo español de tercer nivel. Se recogieron datos sobre principios activos, indicaciones clínicas y nivel de evidencia aportado en la solicitud. Asimismo, la respuesta tumoral fue evaluada mediante criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumours versión 1.1., supervivencia libre de progresión y supervivencia global. La seguridad fue evaluada con la versión 5.0 de los criterios de toxicidad Common Terminology Criteria for Adverse Events del National Cancer Institute de Estados Unidos.

Resultados: Un total de 2.273 medicamentos en situaciones especiales fueron aprobados entre enero de 2018 y diciembre de 2019. El 19% (431) se aprobaron para el tratamiento de tumores sólidos. De estos 431, 291 (67,5%) solicitudes fueron de medicamentos fuera de indicación, 76 (18%) extranjeros y 64 (15%) en uso compasivo. La mayoría son

KEYWORDS

Evidence-based medicine; Clinical trials; Compassionate use; Expanded access; Investigational drugs; Off-label use.

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Ensayos clínicos; Uso compasivo; Acceso ampliado; Medicamentos en investigación; Uso fuera de indicación.



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.

clinical trials. The majority of adverse effects were grade 1 and only in 6/67 cases the treatment was discontinued due to toxicity.

Conclusions: A significant number of drugs in special situations are prescribed to Oncology patients. The majority of applications of these drugs was supported by clinical trials. The real-life experience showed an effectiveness and tolerance profile similar to those described in randomized clinical trials.

Introduction

Delay in the approval and marketing of new pharmaceuticals, especially in the field of Medical Oncology, can imply that promising drugs are not authorised, in spite of existing evidence base supporting their use. As a consequence, drugs in special situations have emerged as a treatment option that allows the use of an unauthorised medicine¹. The level of evidence supporting off-label drug use in clinical practice has been scarcely addressed in the literature².

Over the years, compassionate use has evolved to become a very complex issue involving pharmaceutical companies, regulatory agencies, physicians, patients and patient advocacy groups³.

The use of drugs in exceptional circumstances refers to the use of non-authorised medicines or the use of medicines outside their authorised conditions, and includes:

1. Off-label use: the use of an authorised medicinal product for an indication different from those provided for product characteristics.
2. Compassionate use: the use of investigational drugs (unauthorised) in patients with no satisfactory authorised therapies and who cannot enter RCTs.
3. Foreign drugs: the use of medicines unauthorised in Spain but authorised in other countries⁴.

The Spanish legislation limits the use of each of these criteria to those exceptional circumstances in which there is no other commercial therapeutic alternative. The process of drugs in exceptional circumstances' authorisation in case of unauthorised drugs in our country (compassionate use or foreign drugs) has multiple steps (in sequence): a) the informed consent of the patient; b) the request of a specialist physician; c) the agreement of the Medical Chief Director of the healthcare centre and, finally d) authorisation by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices⁴. In some cases, the agreement of the promoter or pharmaceutical company is also required. In the case of the off-label use, authorisation from the Spanish Agency is not required. The physician must adequately justify in the clinical history the need for the use of the medicine and inform the patient of the possible benefits and potential risks.

Article 6 of Directive 2001/83/EC1 requires that medicinal products are authorised before they are marketed in the European Community⁵. This article formulates only two general requirements for compassionate use: 1) a chronically or seriously debilitating disease, or a life threatening disease of patients who cannot be treated satisfactorily with an authorised medicinal product, and 2) the medicinal product must be either the subject of an application for a centralized marketing authorisation or be undergoing clinical trials³. Compassionate use (CU) programmes are coordinated by Member States, which set their own rules and procedures⁶.

A literature review explored compassionate use in 28 EU member states, concluding that compassionate use program (CUP) was present in 20 EU member states (71%). Of 28 EU states, 18 had nationalized regulations and processes were well-defined⁷.

Patients should always be considered for inclusion in randomized clinical trials (RCTs) before being offered compassionate use programmes. RCTs are practically the best means of obtaining reliable and interpretable efficacy and safety data for a medicinal product⁸.

In 2014, the number of requests for expanded access to investigational new drugs received by the Food and Drug Administration increased by two-fold compared to those received in 2005. Anti-cancer drugs represented approximately a quarter of the applications. Overall, 99.7% of the submitted requests for expanded access were accepted⁹.

avaladas por estudios clínicos aleatorizados en fase III (47%) o fase II (33%). La mayor parte de los efectos adversos fueron de grado 1 y solo en 6/67 casos el tratamiento fue interrumpido por toxicidad.

Conclusiones: Un porcentaje importante de medicamentos en usos especiales se prescriben a pacientes oncológicos. La mayoría de las solicitudes fueron avaladas por algún estudio clínico aleatorizado. La experiencia en vida real mostró un perfil de efectividad y tolerancia similar al descrito en los estudios clínicos aleatorizados.

The aims of this study were:

- To analyse the applications for drugs in special situations for solid tumours in a representative Spanish third-level centre, describing the authorised drugs (generic names) and their indications.
- To assess the level of evidence supporting these applications.
- To evaluate effectiveness and safety of most frequent drugs used in special situations.

Methods

Study design

We conducted a cross-sectional study of all applications for drugs in special situations during 2018 and 2019 in a representative third-level hospital. All drugs in special situations were identified and of these, the drugs used for solid tumours were selected to perform this study.

Variables

We collected data about generic names of drugs, indications, and level of evidence provided (according to the hierarchy of study types and its correlation to levels of clinical evidence established by National Health and Medical Research Council [NHMRC] and National Institute for Clinical Excellence [NICE]: animal and laboratory studies, case report or case series, observational studies, and RCTs—divided into three phases—).

The baseline characteristics of patients, such as age and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance score, were analysed. Tumour response was assessed using the Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) version 1.1, Progression Free Survival (PFS) and Overall Survival (OS). Safety was evaluated with the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. We also collected data about time to adverse effect and need for change of treatment. Finally, we discussed and compared our real-world experience data with those published from RCTs.

Data collection and drug approvals

Data were obtained from the database of drugs in special situations recorded by the drug information centre of the Hospital Pharmacy department (software PKusos® <https://www.pksiam.com/service/pkusos/>)⁹.

Before authorizing the drug used in special situation, a multidisciplinary team evaluates the available evidence on its use in this special situation. Each submitted application was considered on a case-by-case basis. An ad hoc Hospital Committee evaluated whether each request met the criteria to be used as a medicine in exceptional circumstances. Those drugs evaluated by the Hospital Committee with a positive assessment of the submitted application for antineoplastic drugs in a special use situation were collected.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using Stata (developed by StataCorp), and the MS Excel (Microsoft) was used to create figures and charts. Frequencies and percentages were used for categorical variables and means (standard deviations, SD) or medians (interquartile ranges, IQR) for continuous variables, depending on the distribution of the variable. Survival was analysed using Kaplan-Meier curves.

Table 1. Frequency of clinical indications (types of tumours) and level of evidence of medicines in special circumstances provided at the moment of application

Type of tumour	n (%)
Hepatocellular carcinoma	58 (13.4%)
Lung cancer	57 (13.2%)
Breast cancer	52 (12.0%)
Gastric cancer	33 (7.6%)
Neuroendocrine tumour	26 (6.0%)
Squamous cell carcinoma	25 (5.8%)
Sarcoma	20 (4.6%)
Endometrial adenocarcinoma	17 (3.9%)
Melanoma	14 (3.2%)
Osteosarcoma	14 (3.2%)
Cervical cancer	12 (2.7%)
Glioblastoma	12 (2.7%)
Pancreatic adenocarcinoma	10 (2.3%)
CRC	9 (2.0%)
CRPC	9 (2.0%)
Ovarian cancer	7 (1.6%)
Urothelial carcinoma	4 (0.9%)
RCC	3 (0.6%)
Others	49 (11.3%)
Study type	n (%)
Phase 1 trial	12 (3.2%)
Phase 2 trial	120 (32.8%)
Phase 3 trial	172 (47.1%)
Observational study	11 (3.0%)
Case series	31 (8.5%)
Experimental/animal research	2 (0.5%)
Case report	17 (4.6%)

CRC: colorectal cancer; CRPC: castration-resistant prostate cancer; RCC: renal cell carcinoma.

Results

Overall, 2,273 drugs in special situations were approved between January 2018 and December 2019 (99.5% of total applications). In 431 (19%) applications, the diagnosis was a solid tumour.

Regarding the frequency distribution of departments which requested for drugs in special circumstances, the most common clinical department was ophthalmology with 440 applications (19.3%), followed by oncology –431 (18.9%)– and hematology –289 (12.7%).

Table 1 shows the clinical indications of drugs in special situations for solid tumours and level of evidence provided at the moment of application.

Hepatocellular carcinoma (13.4%), lung cancer (13.2%) and breast cancer (12%) were the most treated pathologies using drugs in special situations. We obtained information about the level of evidence provided at the moment of application in 365 cases (84.9%). The majority of drugs in special situations were supported by phase 3 (47%) or phase 2 (33%) trials (Table 1).

Out of 431, 291 (67.5%) applications for solid tumours were off-label drugs, 76 (18%) foreign drugs, and 64 (15%) were compassionate use of drugs. The table 2 summarizes data about drugs in special situations for solid tumours.

Figure 1 shows the most frequent drugs (generic names) in special situations for solid tumours during 2018-2019. Ethiodol, oxaliplatin and durvalumab were the most commonly prescribed foreign, off-label use and compassionate drugs, respectively.

Table 3 contains the data regarding effectiveness and safety of most commonly prescribed drugs in special situations during the study period. Some missing values were detected (follow-up in other centres, deaths before the CT examination, etc.). Real-world RECIST-based complete or partial responses were found in 28.6% of patients treated with oxaliplatin for gastric cancer, 40% of patients diagnosed with squamous cell carcinoma treated with paclitaxel, 7.7% of palbociclib uses in breast cancer patients, and in 33.33% of patients with cervical cancer who were treated with pembrolizumab. The majority of toxicities were grade 1 according to CTCAE 5.0 and only in 6/67 cases the treatment was discontinued due to adverse effects.

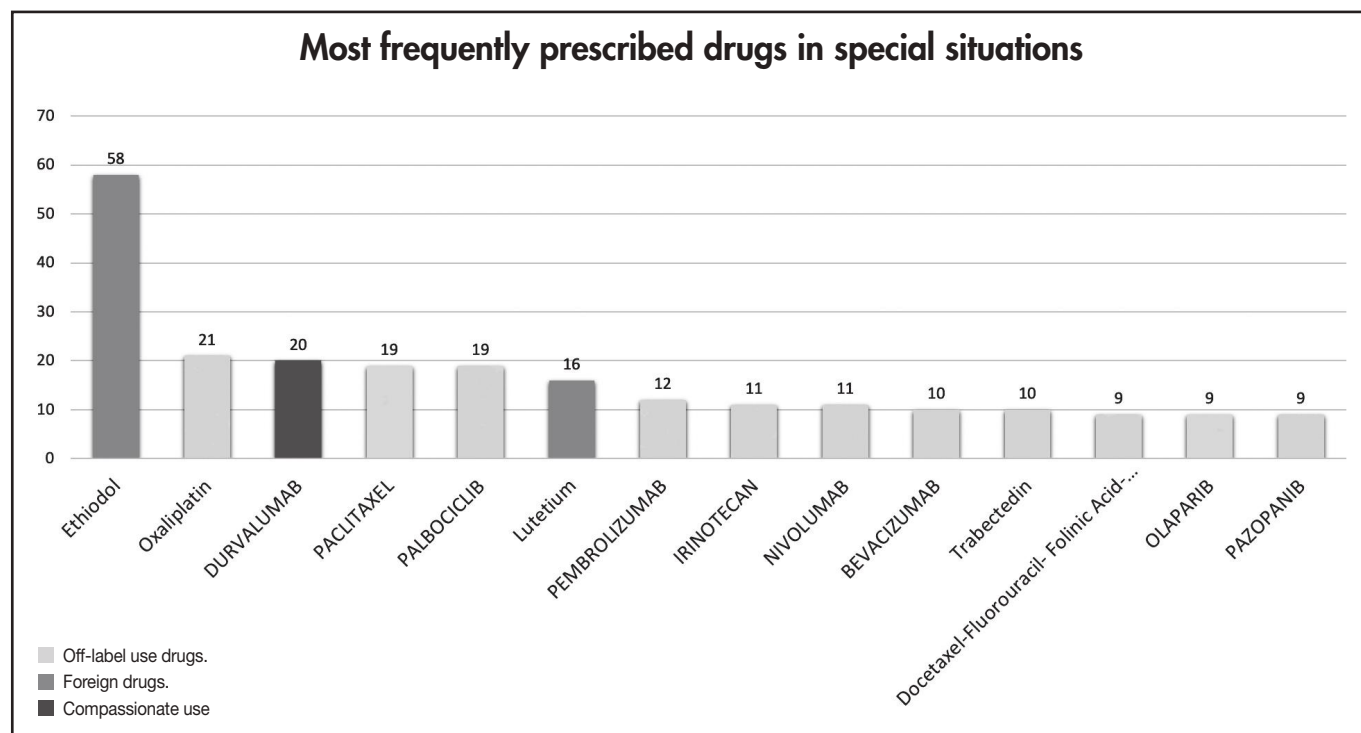
Figure 1. Frequency of drugs in exceptional circumstances approved for solid tumours.

Table 2. Off-label use (OLU), compassionate use (CU) and foreign drugs (FD) approved for solid tumours between 2018 and 2019

Drug (generic name)	Number of applications	Type	Use	Other uses	Evidence provided	Department
Off-label use (OLU) drugs						
Oxaliplatin	21	OLU	Gastric cancer (n = 20)*		Phase 3 trial	Medical Oncology
Paclitaxel	19	OLU	Head and neck squamous cell carcinoma (n = 6)*	Angiosarcoma (n = 5)* SCLC (n = 4)* Melanoma (n = 2)*	– Head and neck squamous cell carcinoma: Phase 2 trial – Angiosarcoma: Phase 2 trial – Melanoma: Phase 3 trial	Medical Oncology
Palbociclib	19	OLU	Breast cancer (n = 17)*	Liposarcoma Glioblastoma	– Breast cancer: Case series – Liposarcoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Pembrolizumab	12	OLU	Cervical cancer (n = 4)*	Cavum lymphoepithelioma Gallbladder carcinoma	– Cervical cancer: Phase 2 trial – Cavum lymphoepithelioma: Phase 1 trial	Medical Oncology
Irinotecan	11	OLU	Lung cancer (SCLC) (n = 6)*	Glioblastoma. (n = 3)* Undifferentiated sarcoma	SCLC: Phase 3 trial	Medical Oncology
Nivolumab	11	OLU	Melanoma	Colorectal cancer	– Melanoma: Phase 3 trial – CCR: Phase 2 trial	Medical Oncology
Bevacizumab	10	OLU	Endometrial adenocarcinoma	Glioblastoma. Astrocytoma	Phase 2 trial	Medical Oncology
Trabectedin (ET-743)	10	OLU	Sarcoma	Fibrous tumour	– Sarcoma: Phase 3 trial – Fibrous tumour: Observational study	Medical Oncology
Docetaxel-Fluorouracil- Folinic Acid-Oxaliplatin	9	OLU	Gastric cancer	Esophageal adenocarcinoma Pancreatic adenocarcinoma	Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Olaparib	9	OLU	Breast cancer	Ovarian cancer Pancreatic adenocarcinoma	– Breast cancer: Phase 3 trial – Pancreatic adenocarcinoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Pazopanib	9	OLU	Chondrosarcoma	Liposarcoma GIST	– Chondrosarcoma: Case report – Liposarcoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Non-pegylated liposomal doxorubicin	8	OLU	Breast cancer (Adjuvant chemotherapy)		Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Capecitabine	7	OLU	Neuroendocrine tumour	Adrenocortical carcinoma Cholangiocarcinoma	– NET: Case series – Adrenocortical carcinoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Fotemustine	7	OLU	Glioblastoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Trastuzumab emtansine	7	OLU	Breast cancer		Phase 3 trial	Medical Oncology
Cisplatin + Doxorubicin	6	OLU	Peritoneal carcinomatosis arising from ovarian or colorectal cancer		Protocolized use	Medical Oncology

Table 2 (cont.). Off-label use (OLU), compassionate use (CU) and foreign drugs (FD) approved for solid tumours between 2018 and 2019

Drug (generic name)	Number of applications	Type	Use	Other uses	Evidence provided	Department
Off-label use (OLU) drugs						
Everolimus	6	OLU	Endometrial adenocarcinoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Ifosfamide	6	OLU	Osteosarcoma	Malignant peripheral nerve sheath tumour	Phase 2 trial	Medical Oncology
Imatinib	6	OLU	Lung cancer (KIT mutation)	Desmoid tumour	Lung cancer: Case report	Medical Oncology
Docetaxel	5	OLU	Sarcoma	Endometrial adenocarcinoma	Phase 2 trial	Medical Oncology
Enzalutamide	5	OLU	CRPC	Breast cancer	Breast cancer: Phase 2 trial	Medical Oncology Radiation Oncology
Albumin-bound pablitaxel	5	OLU	Cholangiocarcinoma	Breast cancer	Cholangiocarcinoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Procarbazine + lomustine + vincristine	5	OLU	Glioblastoma	Oligodendroglioma	Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Carboplatin	4	OLU	CRPC	Germ cell tumour. Peripheral nerve tumour	– CRPC: Phase 2 trial – Germ cell tumour: Phase 2 trial	Medical Oncology
Encorafenib	4	OLU	Colorectal cancer		Phase 3 trial	Medical Oncology
Gemcitabine + Capecitabine	4	OLU	Pancreatic adenocarcinoma		Phase 3 trial	Medical Oncology
Gemcitabine + Docetaxel	4	OLU	Osteosarcoma		Observational study	Medical Oncology
Sorafenib	4	OLU	Osteosarcoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Capecitabine + Temozolamide	3	OLU	Neuroendocrine tumour	Colorectal cancer	Case series	Medical Oncology
Cetuximab	3	OLU	Cutaneous squamous-cell carcinoma		Phase 2 trial and observational study	Medical Oncology
Cisplatin	3	OLU	Anaplastic astrocytoma	Chondrosarcoma	Astrocytoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Gemcitabine + Dacarbazine	3	OLU	Soft-tissue sarcoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Irinotecan + Temozolamide	3	OLU	Rhabdomyosarcoma	Ewing's sarcoma	Observational study	Medical Oncology
Pertuzumab	3	OLU	Breast cancer		Phase 3 trial	Medical Oncology
Temozolamide	3	OLU	Malignant mesenchymal tumour	Ewing's sarcoma	Observational study and phase 1 trial	Medical Oncology
Trifluridine/Tipiracil	3	OLU	Gastric cancer		Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Dacarbazine	2	OLU	Soft-tissue sarcoma		Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Gemcitabine	2	OLU	Angiosarcoma		Case series	Medical Oncology

Table 2 (cont.). Off-label use (OLU), compassionate use (CU) and foreign drugs (FD) approved for solid tumours between 2018 and 2019

Drug (generic name)	Number of applications	Type	Use	Other uses	Evidence provided	Department
Off-label use (OLU) drugs						
Ipilimumab	2	OLU	Renal cell carcinoma	Colorectal cancer	– RCC: Phase 3 trial – CRC: Phase 2 trial	Medical Oncology
Mitomycin-C	2	OLU	Colorectal cancer		Phase 3 trial and observational study	Medical Oncology
Sulindac	2	OLU	Musculoskeletal fibromatosis		Observational study	Medical Oncology
Topotecan	2	OLU	Ewing's sarcoma	Rhabdomyosarcoma	Phase 2 trial	Medical Oncology
Trametinib	2	OLU	Melanoma	Ovarian cancer	– Melanoma: Phase 3 trial – Ovarian cancer: Phase 2/3 trial	Medical Oncology
Trastuzumab	2	OLU	Colorectal cancer	Uterine serous carcinoma	– CRC: Phase 2 trial – Uterine serous carcinoma: Phase 2 trial	Medical Oncology
Abiraterone	1	OLU	Salivary gland carcinoma		Case series	Medical Oncology
Doxorubicin (Adriamycin)	1	OLU	Solitary fibrous tumour		Experimental (Preclinical study)	Medical Oncology
Alectinib	1	OLU	Lung cancer (NSCLC)		Phase 3 trial	Medical Oncology
Carboplatin + Vinorelbine	1	OLU	Sarcoma		Case report	Medical Oncology
Cyclophosphamide	2	OLU	Ewing's sarcoma	Chondrosarcoma	Phase 2 trial	Medical Oncology
Crizotinib	1	OLU	Lung cancer		Experimental (Preclinical study)	Medical Oncology
Dabrafenib	1	OLU	Melanoma		Phase 3 trial	Medical Oncology
Dexrazoxane	1	OLU	Sarcoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Pegylated liposomal doxorubicin	1	OLU	Desmoid tumour		Observational study	Medical Oncology
Erlotinib	1	OLU	Chordoma		Case series	Medical Oncology
Etoposide	1	OLU	Pilomatric carcinoma		Case report	Medical Oncology
Lenvatinib	1	OLU	Endometrial adenocarcinoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Lomustine + Cisplatin + Vincristine	1	OLU	Medulloblastoma		Phase 3 trial	Medical Oncology
Nivolumab + Ipilimumab	1	OLU	Colorectal cancer		Phase 2 trial	Medical Oncology
Pemetrexed	1	OLU	Urothelial carcinoma		Phase 2 trial	Medical Oncology
Sirolimus	1	OLU	Chondrosarcoma		Case series	Medical Oncology
Tivozanib	1	OLU	Renal cell carcinoma		Phase 3 trial	Medical Oncology
Vinorelbine	1	OLU	Rhabdomyosarcoma		Phase 3 trial	Medical Oncology

Table 2 (cont.). Off-label use (OLU), compassionate use (CU) and foreign drugs (FD) approved for solid tumours between 2018 and 2019

Drug (generic name)	Number of applications	Type	Use	Other uses	Evidence provided	Department
Compassionate use (CU) drugs						
Durvalumab	20	CU	Lung cancer (NSCLC) (n = 18)*		Phase 3 trial	Medical Oncology
Nanoliposomal irinotecan (nal-IRI)	6	CU	Pancreatic adenocarcinoma (n = 6)*		Phase 3 trial	Medical Oncology
Niraparib	6	CU	Ovarian serous carcinoma (n = 6)*		Phase 3 trial	Medical Oncology
Lorlatinib	5	CU	Lung cancer (NSCLC) (n = 5)*		Phase 2 trial	Medical Oncology
Lurbinectedin	4	CU	Lung cancer (SCLC) (n = 4)*		Phase 2 trial	Medical Oncology
Abemaciclib	3	CU	Breast cancer		Phase 2 trial	Medical Oncology
Atezolizumab	3	CU	Urothelial carcinoma		Phase 2 trial and phase 3 trial	Medical Oncology
Brigatinib	3	CU	Lung cancer (NSCLC)		Phase 1 trial and preclinical study	Medical Oncology
Capmatinib	3	CU	Lung cancer (NSCLC)		Phase 2 trial	Medical Oncology
Cemiplimab	3	CU	Cutaneous squamous-cell carcinoma		Phase 1 trial	Medical Oncology, Dermatology
Rovalpituzumab tesirine	2	CU	Lung cancer (SCLC)		Phase 1 trial	Medical Oncology
Neratinib	1	CU	Ovarian serous carcinoma		Observational study	Medical Oncology
Osimertinib	1	CU	Lung cancer (NSCLC)		Phase 3 trial	Medical Oncology
Sapanisertib	1	CU	Breast cancer		–	Medical Oncology
SFX-01	1	CU	Breast cancer		–	Medical Oncology
Talazoparib	1	CU	Breast cancer BRCA+		–	Medical Oncology
Tazemetostat	1	CU	Sarcoma		Phase 1 trial	Medical Oncology
Foreign drugs (FD)						
Ethiodol	58	FD	Hepatocellular carcinoma (n = 58)*		Protocolized use	Radiology
Lutetium	16	FD	Neuroendocrine tumour (n = 9)*		Phase 3 trial	Medical Oncology
Actinomycin D	2	FD	Rhabdomyosarcoma (n = 2)*		Phase 3 trial	Medical Oncology

The asterisk (*) indicates that their effectiveness and toxicity profiles were analysed (see Table 3). Some missing values were detected (follow-up in other centres, deaths before the CT evaluation...).

CRC: colorectal cancer; CRPC: castration-resistant prostate cancer; GIST: gastrointestinal stromal tumour; NET: neuroendocrine tumour; NSCLC: non-small-cell lung carcinoma; RCC: renal cell carcinoma; SCLC: small cell lung cancer.

Table 3. Real-life experience on effectiveness and safety of the most frequently prescribed drugs in special situations.

Drug name	Use	Age	ECOG	Treatment duration, days	Effectiveness			Adverse effects					
					Efficacy according to RECIST criteria	PFS	Overall survival	Rate of adverse effects	Toxicity according to CTCAE 5.0	Type of adverse effects	Time to adverse effect, days	Change of treatment due to adverse effects	Successive chemotherapy lines
Off-label use (OLU) drugs													
Oxaliplatin	Gastric cancer (n = 20)	69.4 (SD 12.3)	0: 6 (33.3%) 1: 12 (66.7%)	109.2 (SD 66.1)	CR: 0 PR: 4 (28.6%) SD: 5 (35.7%) PD: 5 (35.7%)	At 12 mo, 70%	P50: 10.5 24 mo: 25%	14 (70.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 1 (50.0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (7.1%) Thrombocytopenia: 1 (7.1%) Loss of appetite: 5 (71.4%) Nausea and vomiting: 1 (7.1%) Fatigue: 11 (78.5%) Peripheral neuropathy: 1 (7.1%) Diarrhea: 1 (7.1%)	87.9 (SD 91.5)	1 (7.1%)	4 (20.0%)
		65.8 (SD 11.6)	0: 1 (33.3%) 1: 1 (33.3%) 2: 1 (33.3%)	154.8 (SD 138.8)	CR: 0 PR: 0 SD: 1 (25.0%) PD: 3 (75.0%)	At 12 mo, 30%	P50: 5.4 24 mo: 20%	2 (40.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 1 (50.0%) G3: 0	Neutropenia and thrombocytopenia: 1 (50.0%) Peripheral neuropathy: 1 (50.0%)	130.5 (SD 125.2)	1 (50.0%)	1 (20.0%)
Paclitaxel	SCLC (n = 4)	72 (SD 8.2)	0: 2 (50%) 1: 2 (50%)	72.33 (SD 90.0)	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 1 (100%)	At 6 mo, 0%	P50: 1.9 24 mo: 0%	2 (50.0%)	G1: 2 (100%) G2: 0 G3: 0	Fatigue: 2 (100%)	49 (SD 49.5)	0	0
		62 (SD 21.2)	0: 2 (100%)	-	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 1 (100%)	-	P50: 1.5 12 mo: 0%	0	-	-	-	-	-
Palbociclib	Breast cancer (n = 17)	65.5 (SD 10.0)	0: 3 (50%) 1: 3 (50%)	155.2 (SD 84.0)	CR: 1 (20.0%) PR: 1 (20.0%) SD: 0 PD: 3 (60.0%)	At 12 mo, 33.3%	P50: 9.8 24 mo: 33.3%	5 (83.3%)	G1: 3 (60%) G2: 2 (40%) G3: 0	Neutropenia: 1 (20%) Rash: 2 (40%) Peripheral neuropathy: 2 (40%)	120.2 (SD 87.3)	1 (20.0%)	4 (66.7%)
		60.5 (SD 12.3)	0: 12 (70.6%) 1: 4 (23.5%) 2: 1 (5.9%)	190.4 (SD 134.6)	CR: 0 PR: 1 (7.7%) SD: 0 PD: 12 (92.3%)	At 12 mo, 21.2%	P50: 17.3 24 mo: 29.4%	13 (76.5%)	G1: 9 (69.2%) G2: 3 (23.1%) G3: 1 (7.7%)	Rash: 1 (7.7%) Neutropenia: 1 (7.7%) Loss of appetite: 5 (71.4%) Nausea and vomiting: 1 (7.7%) Fatigue: 5 (38.5%) Peripheral neuropathy: 4 (30.8%) Constipation: 1 (7.7%) Sense of abdominal fullness: 1 (7.7%)	155.1 (SD 132.1)	3 (23.1%)	10 (58.8%)

Table 3 (cont.). Real-life experience on effectiveness and safety of the most frequently prescribed drugs in special situations.

Drug name	Use	Age	ECOG	Treatment duration, days	Efficacy according to RECIST criteria	PFS	Overall survival	Rate of adverse effects	Toxicity according to CTCAE 5.0	Adverse effects			
										Type of adverse effects	Time to adverse effect, days	Change of treatment due to adverse effects	
Off-label use (OLU) drugs													
Pembrolizumab	Cervical cancer (n = 4)	60.5 (SD 14.4)	0: 2 (50.0%) 1: 2 (50.0%)	95.5 (SD 21.9)	CR: 0 PR: 1 (33.3%) SD: 0 PD: 2 (66.7%)	At 12 mo, 50%	P50: 12.8 mo, 24 mo: 50%	0	-	-	-	0	
		66.7 (SD 12.1)	0: 1 (25.0%) 1: 3 (75.0%)	96 (SD 62.0)	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 6 (100%)	At 12 mo, 0%	P50: 9.5 mo, 24 mo: 20.8%	1 (16.7%)	G1: 1 (100%)	Hyponatremia: 1 (100%)	35	0	2 (33.3%)
		51 (SD 6.6)	0: 1 (33.3%) 1: 1 (33.3%) 2: 1 (33.3%)	41	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 1 (100%)	-	-	1 (33.3%)	G1: 1 (100%)	Diarrhea: 1 (100%)	22	0	0
Durvalumab	NSCLC (n = 18)	68.3 (SD 9.5)	0: 10 (58.8%) 1: 6 (35.3%) 2: 1 (5.9%)	272.5 (SD 144.8)	CR: 3 (20.0%) PR: 3 (20.0%) SD: 3 (20.0%) PD: 6 (40.0%)	At 12 mo, 73.3%	P50: 31.3 mo, 24 mo: 76.6%	5 (27.8%)	G1: 3 (60.0%) G2: 2 (40.0%) G3: 0	Immune-mediated hyperthyroidism: 1 (20.0%) Immune-mediated pneumonitis: 1 (20.0%) Immune-mediated nephritis: 1 (20.0%) Diarrhea: 1 (20.0%) Arthralgia: 1 (20.0%)	160.3 (SD 85.9)	2 (40.0%)	1 (6.7%)
		78.8 (SD 9.8)	0: 6 (100%)	54.8 (SD 48.9)	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 3 (100%)	At 6 mo, 0%	P50: 3.4 mo, 12 mo: 0%	3 (50.0%)	G1: 1 (33.3%) G2: 2 (66.7%) G3: 0	Loss of appetite: 1 (33.3%) Fatigue: 1 (33.3%) Diarrhea: 1 (33.3%)	83.5 (SD 4.9)	0	1 (16.7%)
		67.2 (SD 10.2)	0: 6 (100%)	347.3 (SD 39.5)	CR: 1 (25.0%) PR: 0 SD: 2 (50.0%) PD: 1 (25.0%)	At 12 mo, 80%	P50: - mo, 12 mo: 100%	2 (40.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 0 G3: 1 (50.0%)	Thrombocytopenia: 2 (100%)	35 (SD 5.7)	0	3 (50.0%)
Compassionate use (CU)													
nab-IRI	Pancreatic cancer (n = 6)	78.8 (SD 9.8)	0: 6 (100%)	54.8 (SD 48.9)	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 3 (100%)	At 6 mo, 0%	P50: 3.4 mo, 12 mo: 0%	3 (50.0%)	G1: 1 (33.3%) G2: 2 (66.7%) G3: 0	Loss of appetite: 1 (33.3%) Fatigue: 1 (33.3%) Diarrhea: 1 (33.3%)	83.5 (SD 4.9)	0	1 (16.7%)
		67.2 (SD 10.2)	0: 6 (100%)	347.3 (SD 39.5)	CR: 1 (25.0%) PR: 0 SD: 2 (50.0%) PD: 1 (25.0%)	At 12 mo, 80%	P50: - mo, 12 mo: 100%	2 (40.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 0 G3: 1 (50.0%)	Thrombocytopenia: 2 (100%)	35 (SD 5.7)	0	3 (50.0%)

Table 3 (cont.). Real-life experience on effectiveness and safety of the most frequently prescribed drugs in special situations.

Drug name	Use	Age	ECOG	Treatment duration, days	Effectiveness			Adverse effects						
					Efficacy according to RECIST criteria	PFS	Overall survival	Rate of adverse effects	Toxicity according to CTCAE 5.0	Type of adverse effects	Time to adverse effect, days	Change of treatment due to adverse effects	Successive chemotherapy lines	
Compassionate use (CU)														
Lorlatinib	NSCLC (n = 5)	53.8 (SD 15.2)	0: 2 (50.0%) 1: 2 (50.0%)	228.3 (SD 186.8)	CR: 0 PR: 1 (20.0%) SD: 1 (20.0%) PD: 3 (60.0%)	At 12 mo, 60%	P50: - 12 mo: 60%	2 (40.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 1 (50.0%) G3: 0	Serum hypoalbuminemia: 1 (50.0%) Depressive symptoms: 1 (50.0%)	331.5 (SD 427.8)	0	3 (60.0%)	
Lurbinectedin	SCLC (n = 4)	67.5 (SD 12.0)	0: 2 (50.0%) 1: 2 (50.0%)	72.5 (SD 35.1)	CR: 0 PR: 0 SD: 0 PD: 4 (100%)	At 6 mo, 0%	P50: 7.3 12 mo: 25%	2 (50.0%)	G1: 1 (50.0%) G2: 1 (50.0%) G3: 0	Neutropenia: 1 (50.0%) Pneumonitis: 1 (50.0%)	87 (SD 45.3)	0	1 (25.0%)	
Foreign drugs (FD)														
Ethiodol	Hepatocellular carcinoma (n = 58)	69.2 (SD 11.8)	-	-	CR: 12 (60.0%) PR: 0 SD: 5 (25.0%) PD: 3 (15.0%)	At 24 mo, 46.4%	P50: - 12 mo: 95% 24 mo: 77.8%	6 (10.5%)	-	Fever: 2 (33.3%) Pneumothorax: 1 (16.7%) Decompensation with edema/ascites: 2 (33.3%) Hemoperitoneum: 1 (16.7%)	-	-	-	
Luteitium	Neuroendocrine tumour (n = 9)	55.2 (SD 13.4)	0: 4 (44.4%) 1: 5 (55.6%)	195 (SD 84.7)	CR: 0 PR: 2 (28.6%) SD: 4 (57.1%) PD: 1 (14.3%)	At 12 mo, 80%	P50: - 12 mo: 80%	5 (55.6%)	G1: 3 (60.0%) G2: 2 (40.0%) G3: 0	Loss of appetite: 1 (11.1%) Fatigue: 3 (33.3%) Diarrhea: 1 (11.1%)	90 (SD 93.2)	0	1 (11.1%)	
Actinomycin D	Rhabdomyosarcoma (n = 2)	22 (SD 4.2)	0: 2 (100%)	42.4 (SD 21.0)	CR: 0 PR: 1 (50%) SD: 0 PD: 1 (50%)	At 12 mo, 50%	P50: 15.1 12 mo: 100%	0	-	-	-	-	-	2 (100%)

CR: complete response; G1 : grade 1; G2: grade 2; G3: grade 3; P50: median OS (overall survival); PD: progressive disease; PR: partial response; SCLC: small cell lung carcinoma; SD: stable disease.

Discussion

Evidence supporting use of drugs in special situations

The level of evidence supporting drugs in special situations is relevant because it is closely related to the expected effectiveness and safety of such treatments. Our study can be used to assess the role of the level of evidence in the decision of application for unauthorised drugs for solid tumours.

Despite being considered as an important factor in the use and approval of medicines in exceptional circumstances⁹, only a few papers have focused on the evidence that supports the applications of these drugs. Nevertheless, there are several studies analysing the specific drugs approved as "special situation" use. Furthermore, no guidances have been specifically developed to help clinicians assess appropriateness in off-label prescribing. Gazarian *et al.* proposed a classification in order to guarantee the appropriate off-label use: off-label use justified by high-quality evidence, use within the context of a formal research proposal, and exceptional use, justified by individual clinical circumstances¹¹.

The Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) published a survey in 2015 on the use of off-label drugs for Oncohematology patients in Spanish hospitals¹⁰. The survey showed that the main factor influencing the authorisation-prescription process of these drugs is the available evidence. Nevertheless, a lower level of evidence is usually accepted in cases in which there are no therapeutic alternatives, or in patients with low-prevalence tumours⁴. Also in Spain, Blanco-Reina *et al.* conducted a cross-sectional study in order to determine the level of evidence (according to the criteria by SIGN-NICE) supporting off-label drugs prescriptions in a third-level hospital during 2010. They report 190 applications for off-label prescription and 52.4% were based on some clinical trial, while the rest had a low level of evidence (observational studies and case reports)¹². In contrast, in our centre 83.1% of drugs in special situations was supported by a RCT. Many reasons could be identified to explain these data. For example, the good level of implementation of drugs in special uses' programs in our context. Furthermore, the existence of unmet therapeutic needs and the rising level of convincing evidence recently, including the growth of adequate and well-controlled trials. Indeed, the proposal and acceptance of applications supported by a high level of evidence could be considered as a sign of proper functioning of these programs.

A study conducted by M.D. Anderson Cancer Centre researchers reported that a third of patients with metastatic breast cancer had received off-label therapy at some point during treatment¹³. Furthermore, an Italian multicenter study revealed that the off-label use in Oncology represented almost 20% of prescriptions, even if most of them were based on scientific evidence of efficacy (one or more RCTs or more phase II trials published in a relevant oncology journal). Additionally, the drugs prescribed were used in a different cancer (46.2%) or for a rare neoplasm (13.6%)¹⁴.

Use of drugs in special situations in cancer patients

Nowadays, 20% of drugs are used off-label, and the percentage is higher in cancer patients. Reasons for the off-label use of drugs in cancer patients include: the wide variety of cancer subtypes, the low prevalence of some tumours, the lack of alternative treatment options, difficulties in enrolling patients in clinical trials, the rapid diffusion of the preliminary results of drug RCTs, and delays in the approval of new drugs by regulatory agencies^{4,15}.

Only 8% of NCCN guidelines are based on level I evidence. As a result, although lacking strong evidence is usual, oncologists often have to make treatment recommendations¹⁶. This is particularly important when they make the proposal of an investigational drug use.

Saiyed *et al.* performed a systematic review and noted that among adult patients with cancer, 13%-71% received at least one off-label chemotherapy, mainly because of drug unapproved for specific tumour and modified drug applications. Metastatic cancers and palliative care patients received the most off-label drugs. In addition, the off-label drug use unsupported by standard treatment guidelines was in the range of 7%-31%¹⁷.

Joerger *et al.* performed a study including a total of 985 consecutive patients receiving 1,737 anticancer drug treatments and of them, 32.4% received at least one off-label drug. Major reasons for off-label use were the lack of approval for the specific disease entity (15.7%) and modified application of the anticancer drug (10%)¹⁸. Conti *et al.* examined the prevalence of off-label anticancer drug use from a population-based cohort database of medical oncologists. In this study, off-label use amounted to 30%. 14% of them were conformed to an NCCN-supported off-label indication. Total national spending on these chemotherapies amounted to \$12 billion¹⁹.

According to a prior study conducted in our centre during the period 2005-2008²⁰, the majority of applications of drugs in exceptional circumstances came from Medical Oncology, Gastroenterology and Rheumatology Department. Montero *et al.* also reported that the majority of drugs in special situations are prescribed by oncologists (approximately 50%)²¹.

A study performed in 2002 in France reported that 6.7% of prescriptions presented a drug used in an off-label use. Off-label prescriptions were common in patients with hormone-refractory prostate cancer (57.6%) and in patients with bladder cancer (37.6%). The drugs most frequently used off-label were docetaxel (29%), oxaliplatin (24%), fludarabine (8%) and carboplatin (8%)²². In our centre ethiodol (58 applications), used in transcatheter arterial chemoembolization (TACE) for large hepatocellular carcinoma, oxaliplatin alone (21) and durvalumab (20) were the most requested drugs in exceptional circumstances. In addition, in our setting, drugs in exceptional circumstances were most commonly prescribed for hepatocellular carcinoma (13.4%), lung cancer (13.2%) and breast cancer (12%).

The category of some drugs included in this study has changed since the work was done. Some drugs previously considered "special uses" have been approved, reviewed and recategorized over this period, based on the increase of the level of evidence of efficacy, which nowadays is acceptable to support the use of them.

Outcomes in real-life experience

It is important to determine real-world effectiveness and toxicity of these medicines in order to avoid futile treatments in patients with a short life expectancy. Sánchez-Cuervo *et al.* conducted a retrospective observational study to assess the use of chemotherapy over the course of the last 30 days of life. Regarding the patients who initiated a new regimen of chemotherapy during the 30 days before their death, 35.2% of the treatments administered were drugs in special situations²³.

Therefore, we studied real-world evidence about effectiveness and safety of medicines used in special situations. It is crucial to analyse its correlation to the prior available evidence. We discuss effectiveness and safety of the most frequent off-label, compassionate use and foreign drugs below. However, our study has two main limitations: the small sample size of some drugs and the presence of missing values in our data set.

For example, regarding effectiveness and safety of oxaliplatin for advanced gastric cancer, according to our results, mean age of patients was 69.4 (SD 12.3) years and the majority of them (66.7%) had an ECOG PS 1. OS was 10.5 months and 35.7% of patients experienced a disease progression. The most frequently reported adverse event was fatigue (78.5%). These results are consistent with prior studies. Kawada *et al.*²⁴ reported an OS of 7.1 months (95% CI, 2.3-10.1) and in their study, the most frequently reported grade 3-4 adverse event was fatigue (20%) and hypokalemia (20%).

Palbociclib in combination with endocrine therapy is a valuable emerging option for patients with HR+/HER2- advanced or metastatic breast cancer. In Spain, palbociclib was launched in November 2017, but it was included in an on-going compassionate use programme since 2015. Some real-life studies with palbociclib in advanced breast cancer have been published. Du Rusquec *et al.* informed a SD, PD and PR rates of 45, 28.3, and 26.7%, respectively²⁵. The findings of Masuda *et al.* include a 1-year OS and PFS of 92.9 and 75%, respectively²⁶. In our study, at 12 months, the PFS rate was 21.2% and the median OS was 17.3 months for patients with very advanced disease, who did not meet label indications for patients with disease progression following hormone therapy. Progression disease rate was higher, 92.3%, in our study, maybe due to the characteristics of patients included (more advanced stage, a higher number of prior chemotherapy lines...), although a limitation of this work is the small sample size (n = 17).

Some studies have addressed the compassionate use of durvalumab in locally advanced and unresectable NSCLC. According to Gil-Sierra *et al.*²⁷,

the mean PFS was 20.8 (13.6-28.1) months and the mean OS could not be calculated because there were no deaths. They identified 17 adverse events (AEs). The most frequent AEs were: 4 (23.5%) respiratory infections, 3 (17.6%) cough and 2 (11.7%) erythematous lesions. There were 16 (94.1%) AEs grade 1, and 8 treatment interruptions were recorded, without suspensions. In our study, the mean OS was 31.3 months. The rate of grade 1 adverse effects was 60.0%. Durvalumab was discontinued in 2 patients due to adverse effects (40.0%).

Ethiodol is distributed by Guerbet (U.S.) and approved for use in over 47 countries worldwide²⁸. A systematic review including 10,108 patients treated with ethiodol TACE have concluded that the response rate was 52.5% (CI 43.6-61.5) and overall survival (OS) was 51.8% at 2 years²⁹. Similarly, in our study, response rate was 60%, but OS was higher, 77% at 2 years.

Our findings are consistent with those of Arroyo-Álvarez *et al.*, who analysed the use of off-label oral antineoplastic (ANEO) drugs and oncological outcomes between 2005 and 2015. The median PFS was 5 months (4-21.3), and OS 11 months (9.2-20.6). Moreover, the most frequent reported side effects were asthenia (19%), neutropenia (10.7%), and nausea and vomiting (8.9%)³⁰. In the same line, García-Muñoz *et al.* performed a retrospective study of all patients attending the Medical Oncology Department who began treatment with ANEO drugs in 2016. They compare the results obtained with the clinical evidence on which the authorisation was based. They also concluded that the effectiveness of off-label ANEO was similar to the evidence available from RCTs¹⁵. These data suggest that there are

similarities in effectiveness and toxicity profiles in drugs approved for special uses.

In conclusion, a considerable number of drugs in special situations are prescribed to Oncology patients in Spanish hospitals. The majority of applications of drugs in special situations was supported by RCT results. The real-life experience showed an effectiveness and tolerance profile of drugs used in special situations similar to those described in RCTs.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

To date, the level of evidence supporting the use of medicines in exceptional circumstances in clinical practice has been scarcely explored in the literature, although it is closely related to the expected effectiveness and safety of such treatments.

This article presents a detailed analysis of applications for drugs in special situations for solid tumours in a representative third-level centre and focuses on evidence supporting these applications, the effectiveness and safety of these drugs.

Bibliography

- Gupta SK, Nayak RP. Off-label use of medicine: Perspective of physicians, patients, pharmaceutical companies and regulatory authorities. *J Pharmacol Pharmacother*. 2014;5(2):88-92. DOI: 10.4103/0976-500X.130046
- Herbrand AK, Schmitt AM, Briel M, Diem S, Ewald H, Hoogkamer A, *et al.* Contrasting evidence to reimbursement reality for off-label use (UFI) of drug treatments in cancer care: Rationale and design of the CEIT-OLU project. *ESMO Open*. 2019;4(6). DOI: 10.1136/esmoopen-2019-000596
- Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019;65:12-6. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.04.008
- Frutos Pérez-Surio A, Lozano Ortiz JR. The use of medicines in exceptional circumstances in Spain: adding perspective to early access. *Drugs Ther Perspect*. 2019;35(2):86-92. DOI: 10.1007/s40267-018-0590-3
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Compassionate Use of Medicinal Products [Internet]. 2006 [accessed 07/26/2020]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/guideline-compassionate-use-medicinal-products-pursuant-article-83-regulation-ec-no-726/2004_en.pdf
- European Medicines Agency. Compassionate use [Internet]. 2020 [accessed 07/26/2020]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use>
- Balasubramanian G, Morampudi S, Chhabra P, Gowda A, Zomorodi B. An overview of compassionate use programs in the European Union member states. *Intractable Rare Dis Res*. 2016;5(4):244-54. DOI: 10.5582/irdr.2016.01054
- Fountzilias E, Said R, Tsimberidou AM. Expanded access to investigational drugs: balancing patient safety with potential therapeutic benefits. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(2):155-62. DOI: 10.1080/13543784.2018.1430137
- Sánchez Cuervo M, Muñoz García M, Gómez de Salazar López de Silanes ME, Bermejo Vicedo T. Designing a software for drug management in special situations at a hospital's drug administration service. *Farm Hosp*. 2015;39(2):102-8. DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8491
- González-Haba Peña E, Agustín Ferrández MJ, Mangues Bafalluy I, Alfredo López N, Fraga Fuentes MD, Marín Gil R, *et al.* Off-label use of oncology drugs: National survey results. *Farm Hosp*. 2015;39(5):275-87. DOI: 10.7399/fh.2015.39.5.8979
- Gazarian M, Kelly M, McPhee JR, Graudins LV, Ward RL, Campbell TJ. Off-label use of medicines: consensus recommendations for evaluating appropriateness. *Med J Aust*. 2006;185(10):544-8. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00689.x
- Blanco-Reina E, Muñoz-García A, Cárdenas-Aranzana MJ, Ocaña-Riola R, Del Prado-Irigoien JR. Assessment of off-label prescribing: Profile, evidence and evolution. *Farm Hosp*. 2017;41(4):458-69. DOI: 10.7399/fh.2017.41.4.10562
- Dean-Colomb W, Fang S, Smith W, Michaud L, Hortabagyi GN, Gordan S, *et al.* Off-label drug use in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(15):1016-1016. DOI: 10.1200/jco.2009.27.15_suppl.1016
- Lerosé R, Musto P, Aieta M, Papa C, Tartarone A. Off-label use of anti-cancer drugs between clinical practice and research: The Italian experience. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68(5):505-12. DOI: 10.1007/s00228-011-1173-6
- García-Muñoz C, Rodríguez-Quesada PP, Ferrari-Piquero JM. Use of oral antineoplastic in special situations in a third level hospital: Real life results. *Farm Hosp*. 2018;42(1):5-9. DOI: 10.7399/fh.10856
- Mailankody S, Prasad V. Thinking Systematically About the Off-label Use of Cancer Drugs and Combinations for Patients Who Have Exhausted Proven Therapies. *Oncologist*. 2016;21(9):1031-2. DOI: 10.1634/theoncologist.2016-0086
- Saiyed MM, Ong PS, Chew L. Off-label drug use in oncology: a systematic review of literature. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(3):251-8. DOI: 10.1111/jcpt.12507
- Joerger M, Schær-Thuer C, Koeberle D, Matter-Walstra K, Gibbons-Marsico J, Diem S, *et al.* Off-label use of anticancer drugs in eastern Switzerland: A population-based prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(6):719-25. DOI: 10.1007/s00228-014-1662-5
- Conti RM, Bernstein AC, Villaflor VM, Schilsky RL, Rosenthal MB, Bach PB. Prevalence of off-label use and spending in 2010 among patent-protected chemotherapies in a population-based cohort of medical oncologists. *J Clin Oncol*. 2013;31(9):1134-9. DOI: 10.1200/JCO.2012.42.7252
- Vélez-Díaz M, Pérez Menéndez-Conde C, Sánchez-Cuervo M, Bermejo Vicedo T. Consumo de medicamentos de uso compasivo en un hospital general. *Rev OFIL*. 2009;19(3).
- Montero D, Vargas E, La Cruz CD, De Andrés-Trelles F. New regulation on drug access under special circumstances in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):427-32. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.07.004
- Levêque D, Michallat AC, Schaller C, Ranc M. Evaluation des indications hors AMM chez des patients adultes traités par chimiothérapie anticancéreuse. Off label drug use in adult patients treated by anticancer chemotherapy. *Bull Cancer*. 2005;92(5):498-500.
- Sánchez-Cuervo M, García-Basas I, Gómez de Salazar-López de Silanes E, Pueyo-López C, Bermejo-Vicedo T. Chemotherapy Near the End of Life in Onco-Hematological Adult Patients. *Am J Hosp Palliat Med*. 2020;37(8):641-7. DOI: 10.1177/1049909119901133
- Kawada J, Sugimoto N, Hirokazu T, Ueda S, Murakami K, Nishikawa K, *et al.* A phase 2 study of capecitabine plus oxaliplatin therapy (XELOX) for patients with inoperable/advanced gastric cancer who were resistant/intolerable to fluoropyrimidine, CDDP, taxane, and CPT-11 (OGSG1403). *Ann Oncol*. 2019;30:iv49. DOI: 10.1093/annonc/mdz155.179

25. DuRusquec P, Palpacuer C, Campion L, *et al.* Efficacy of palbociclib plus fulvestrant after everolimus in hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168:559-66. DOI: 10.1007/s10549-017-4623-8
26. Masuda N, Nishimura R, Takahashi M, *et al.* Palbociclib in combination with letrozole as first-line treatment for advanced breast cancer: a Japanese phase II study. *Cancer Sci.* 2018;109:803-13. DOI: 10.1111/cas.13507
27. Gil-Sierra MD, Martín-Rodríguez S, Briceño-Casado MP. Uso compasivo de durvalumab en cáncer de pulmón no microcítico: resultados en vida real. *Rev OFIL.* 2021;31;2:196-200.
28. Guerbet: FDA Approves Lipiodol(r) (Ethiodized Oil) Injection for Imaging of Tumors in Adults with Known Hepatocellular Carcinoma (HCC) Paris Stock Exchange:GBT [Internet]. 2021 [accessed 03/20/2021]. Available at: <https://www.globenewswire.com/news-release/2014/04/10/626260/10076316/en/Guerbet-FDA-Approves-Lipiodol-r-Ethiodized-Oil-Injection-for-Imaging-of-Tumors-in-Adults-with-Known-Hepatocellular-Carcinoma-HCC.html>
29. Lencioni R, De Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JFH. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology.* 2016;64(1):106-16. DOI: 10.1002/hep.28453
30. Arroyo Álvarez C, Rodríguez Pérez L, Rodríguez Mateos ME, Martínez Bautista MJ, Benítez Rodríguez E, Baena-Cañada JM. Off-label antineoplastic drugs. An effectiveness and safety study. *Farm Hosp.* 2017;41(3):382-90. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10745



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia

Use of tracking drugs for the search of intra-hospital adverse reactions: a pharmacovigilance study

Kely Corrêa Benedet Baesso¹, Diego Zapelini do Nascimento²,
Alessandra de Sá Soares², Fabiana Schuelter-Trevisol^{2,3}

¹Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Medicina, Tubarão (Santa Catarina), Brasil. ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão (Santa Catarina), Brasil. ³Hospital Nossa Senhora da Conceição, Centro de Pesquisas Clínicas, Tubarão (Santa Catarina), Brasil.

Autor para correspondencia

Fabiana Schuelter-Trevisol
Avda. José Acácio Moreira, 787
Bairro: Dehon
88704-900. Tubarão (Santa Catarina),
Brasil.

Correo electrónico:
fastrevisol@gmail.com

Recibido el 19 de octubre de 2021;
aceptado el 17 de diciembre de 2021.
Early Access date (04/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13039

Cómo citar este trabajo

Baesso KCB, Nascimento DZ, Soares AS, Schuelter-Trevisol F. Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia. *Farm Hosp*. 2022;46(3):146-51.

Resumen

Objetivo: Estimar la incidencia de potenciales reacciones adversas intrahospitalarias con el uso de prescripciones alertantes en un hospital general del sur de Brasil.

Método: Estudio transversal, realizado en un hospital del sur de Brasil. Se evaluaron las historias clínicas electrónicas (TASY®) de los pacientes hospitalizados entre enero y agosto de 2020, a los que se les prescribió uno de los medicamentos destinados al seguimiento de reacciones adversas a medicamentos: los medicamentos incluían flumazenil, clorhidrato de fexofenadina, naloxona, prometazina, difenhidramina y loperamida.

Resultados: Se revisaron 13.476 historias clínicas y se incluyeron 204 (1,5%) en el estudio en el que se indicó el uso de prescripciones alertantes en el manejo de reacciones adversas a medicamentos. En este estudio se encontró un total de 18 signos o síntomas diferentes en las historias clínicas, siendo el prurito, la hiperemia y la urticaria los síntomas más reportados (n = 76). Entre las clases de fármacos que causaron la mayoría de las reacciones adversas a medicamentos, los opioides fueron los más mencionados (n = 44). Cabe señalar que en 49 historias clínicas no se reportó la información sobre qué fármaco causó los eventos adversos. En cuanto a la causa de hospitalización de los pacientes que utilizaron prescripciones alertantes, el cáncer fue la más frecuente (n = 37).

Abstract

Objective: To estimate the incidence of potential in-hospital adverse reactions with the use of alert drugs in a general hospital in southern Brazil.

Method: Cross-sectional study, carried out in a hospital in southern Brazil. The electronic medical records (TASY®) of patients hospitalized between January and August 2020, who were prescribed one of the drugs earmarked for tracking adverse drug reactions, were evaluated: the drugs included flumazenil, fexofenadine hydrochloride, naloxone, promethazine, diphenhydramine and loperamide.

Results: A total of 13,476 medical records were reviewed and 204 (1.5%) were included in the study in which tracker use was indicated in the management of adverse drug reactions. In this study a total of 18 different signs or symptoms were found in medical records, with pruritus/hyperemia/urticaria being the most reported symptoms (n = 76). Among the drug classes that caused most adverse drug reactions, opioids were the most mentioned (n = 44). It should be noted that in 49 medical records the information on which drug caused the adverse events was not reported. Regarding the cause of hospitalization of patients who used screening drugs, cancer was the most frequent (n = 37).

PALABRAS CLAVE

Efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Servicio de Farmacia, utilización de medicamentos; Seguridad del paciente; Farmacovigilancia.

KEYWORDS

Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Pharmacy Service, Hospital; Drug Utilization; Patient Safety; Pharmacovigilance.



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

Conclusiones: Este estudio indica que el uso de alertadores puede ser una herramienta para estimar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos y establecer eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos, los cuales deben ser reportados al servicio de farmacovigilancia, con miras a la seguridad del paciente.

Introducción

Debido a la complejidad de las patologías que se presentan en la clínica, es cada vez más habitual utilizar la farmacoterapia para manejar los signos y síntomas que experimentan los pacientes. En las instituciones sanitarias, los fármacos pueden utilizarse con fines curativos, paliativos, profilácticos o diagnósticos¹. Además, es habitual que los pacientes hospitalizados presenten múltiples comorbilidades y deban tomar uno o más medicamentos^{2,3}.

Los efectos adversos asociados a medicamentos (EAM) clínicamente relevantes afectan entre el 10% y el 20% de los pacientes hospitalizados, de los que un 7% corre riesgo de muerte^{2,3}. En las unidades de cuidados intensivos (UCI) suele tratarse un mayor número de EAM que en las plantas, ya que los pacientes allí ingresados normalmente son pacientes críticos que padecen patologías más complejas y reciben más medicamentos y de mayor potencia. Estar ingresado en la UCI, ser paciente pediátrico o geriátrico, recibir politerapia, padecer insuficiencia renal o ser de sexo femenino son factores que incrementan el riesgo de sufrir un EAM, que puede deberse a una reacción adversa a medicamentos (RAM) o a un error de medicación (EM)⁴.

Se ha descrito que las RAM están entre las principales causas de muerte en Estados Unidos, con un gran impacto económico en los sistemas sanitarios⁵. Dependiendo de la edad del paciente, las RAM pueden representar del 0,16% al 15,7% de los ingresos hospitalarios^{5,6}. En el entorno hospitalario, las RAM son causa de numerosas enfermedades, así como de discapacidad y muerte⁶.

En este contexto, los fármacos alertantes han demostrado ser útiles en la detección de posibles RAM. Dicho esto, es fundamental que la detección precoz de RAM y EM sea llevada a cabo por profesionales cualificados y experimentados, especialmente en el caso de pacientes añosos, que son el grupo que más habitualmente experimenta estos efectos adversos y que, en la mayoría de los casos, recibe múltiples medicamentos. Los pacientes que sufren RAM suelen permanecer ingresados durante más tiempo que aquellos que no las padecen y suelen presentar patologías más severas que otros pacientes, lo que supone una carga para el sistema sanitario y un mayor riesgo para ellos mismos^{5,6}.

Las RAM son responsables de alrededor del 7% de las hospitalizaciones, registrándose 840.000 casos por año, con un elevado coste para el sistema sanitario^{7,8}. Es cada vez más habitual utilizar métodos y estrategias capaces de identificar posibles RAM. La notificación de cualquier sospecha en la clínica se considera una estrategia asequible y efectiva. No obstante, la escasa notificación de casos, la baja calidad de los informes y las deficiencias en la estimación de la frecuencia o incidencia de RAM son algunas de las mayores deficiencias de los sistemas sanitarios^{9,10}. Existen asimismo otros obstáculos potenciales que dificultan la notificación de RAM, tales como la falta de tiempo, el miedo a las consecuencias de la notificación, la falta de respuesta a las notificaciones realizadas por el personal sanitario, la incertidumbre en cuanto a qué notificar, y las dudas sobre si las notificaciones realmente darán lugar a cambios positivos¹¹.

Debido a las características de estos EAM, es preciso hacer un seguimiento de los procesos relativos a la medicación en el entorno hospitalario¹², así como emprender acciones encaminadas a predecirlos y prevenirlos. En este sentido, reconociendo la importancia de promover la seguridad del paciente, el uso de fármacos alertantes es uno de los métodos que permite la identificación temprana de un EAM en un paciente⁶. Dichos fármacos constituyen una herramienta mucho más sensible y específica para la detección de RAM que otros métodos utilizados para evaluar los daños ocasionados al paciente¹³. La estrategia alertadora incluye la revisión de las prescripciones de todos los pacientes que utilizan fármacos alertantes tanto retrospectivamente, con el fin de identificar posibles RAM ocasionadas por la asistencia proporcionada, como prospectivamente,

Conclusions: This study indicates that the use of trackers can be a tool to estimate the occurrence of adverse drug reactions and to establish adverse events related to the use of medications, which should be reported to the pharmacovigilance service, with a view to patient safety.

identificando el fármaco alertante cuando se entrega la prescripción al farmacéutico en la farmacia del hospital¹⁴.

En Estados Unidos, el Institute for Healthcare Improvement (IHI) ha desarrollado, en base al análisis de historias clínicas, una serie de alertadores destinados a detectar EAM intrahospitalarios¹⁵. Los alertadores son datos o indicios en la historia clínica del paciente que advierten sobre un posible daño⁶. Su presencia permite orientar la investigación para determinar la presencia de un EAM y realizar las mediciones correspondientes¹⁶.

Existen algunos medicamentos que se utilizan habitualmente como alertadores, tales como los antidotos y los antihistamínicos¹⁷. Los antidotos se utilizan para revertir o minimizar los EAM, ya que son más seguros o producen menos efectos secundarios; los antihistamínicos se utilizan para bloquear la acción de la histamina, una amina de gran importancia para la mediación de reacciones anafilácticas^{18,19}. El IHI enumeró 19 sustancias, previamente probadas y seleccionadas mediante la técnica de revisión retrospectiva de historias clínicas, como fármacos alertantes de EAM. Entre estas sustancias cabe destacar la difenhidramina, la vitamina K, el flumazenil, el droperidol, el ondansetrón, la prometazina, la hidroxizina, la trimetobenzamida, la proclorperazina, la metoclopramida, la naloxona, el poliestireno sódico, los esteroides, la glucosa 10-50%, la glucosa-insulina y la norepinefrina. Estos productos pueden utilizarse para manejar situaciones clínicas tales como la hipoglucemia, las alteraciones hematológicas y de la coagulación, la elevación de la creatinina sérica, el exceso de sedación, el letargo, las caídas, los sarpullidos y otros efectos característicos de las RAM²⁰.

Además de identificar RAM, es necesario desarrollar procesos de prevención, tratamiento y notificación dentro de las instituciones sanitarias. La automatización de estos procesos, junto con la búsqueda y seguimiento activos, contribuyen a detectar RAM más eficazmente que las comunicaciones pasivas. En este contexto, el análisis de signos y síntomas y la identificación del uso de fármacos alertantes son prácticas que garantizan mayor seguridad, ya que actúan como señales de alarma ante la posible existencia de una RAM intrahospitalaria, de forma retrospectiva y prospectiva, en estudios intervencionistas o en medicina de urgencias²¹.

Teniendo en cuenta lo anterior, este estudio se propone evaluar la incidencia de potenciales RAM intrahospitalarias mediante el análisis de fármacos alertantes en un hospital general del sur de Brasil, entre enero y junio de 2020.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio epidemiológico transversal en un hospital general del sur del estado de Santa Catarina. La muestra consistió en un conjunto de historias clínicas de pacientes hospitalizados entre enero y junio de 2020 a quienes se prescribió uno de los fármacos considerados como alertantes de RAM¹⁷. Por conveniencia, la muestra se seleccionó según el fármaco alertante informado en las historias clínicas durante el período de estudio. La muestra fue seleccionada por el Servicio de Farmacia Clínica del hospital. Para cada fármaco considerado como alertante, se examinó la historia clínica para comprobar la presencia de RAM. El Servicio de Farmacia Clínica del hospital no ejerce sus funciones a tiempo completo, por lo que se optó por el método de muestreo intencional.

El hospital donde se realizó el estudio está situado en el sur de Brasil. Se trata de un hospital privado sin ánimo de lucro, con 400 camas para pacientes ingresados. Actualmente, el hospital cuenta con 30 camas en la UCI de adultos y 10 camas en la UCI neonatal, y es un centro de referencia en tratamientos de mediana y alta complejidad en medicina general. Además, cuenta con una unidad de pacientes oncológicos. El 80% de los pacientes atendidos pertenecen al Sistema Único de Salud, que es el sistema público de salud de Brasil.

Se analizaron historias clínicas de pacientes de todas las edades y de ambos sexos a quienes se hubiera prescrito uno de los siguientes fármacos alertantes: flumazenil (inyectable), hidrocloreto de fexofenadina, naloxona

(inyectable), prometazina (inyectable), difenhidramina o loperamida. La selección obedeció al hecho de que estos fármacos pertenecen a la guía farmacoterapéutica del hospital. Los fármacos alertantes de RAM fueron seleccionados por el Comité de Farmacia del Hospital en base a estudios científicos como parte de un estudio piloto del propio hospital.

Al comienzo del proceso de recogida de datos, se solicitó al departamento de tecnología de la información del hospital la elaboración de un informe sobre la dispensación de medicamentos por la farmacia hospitalaria durante el período definido. El informe contenía el código identificativo de cada paciente, necesario para poder acceder a la historia clínica electrónica. Con el informe en la mano, el farmacéutico del hospital revisaba la historia clínica electrónica para recoger las variables de interés para el estudio, tales como sexo, grupo etario, duración de la estancia hospitalaria, fármaco alertante administrado, dosis del fármaco administrada, resultado clínico del paciente, diagnóstico, RAM identificadas y fármaco potencialmente responsable de la RAM.

Se consideró que se estaba en presencia de una RAM cuando, tras la administración de un fármaco alertante de uso intrahospitalario, aparecía un signo o síntoma, independientemente de si dicho medicamento figuraba en la historia clínica del paciente. El caso se excluía cuando el alertador había sido utilizado previamente o su indicación de uso no estaba relacionada con una RAM.

En la descripción de los datos se utilizaron frecuencias absolutas (n) y relativas (%) para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. La base de datos y los cuadros se elaboraron con el programa Excel de Microsoft Office y el análisis de datos se llevó a cabo con el paquete estadístico SPSS v.21 (IBM, Armonk, New York, Estados Unidos).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Universidade do Sul de Santa Catarina, mediante dictamen 4.135.024 de 4 de julio de 2020.

Resultados

Entre enero y junio de 2020 se evaluaron 13.476 historias clínicas pertenecientes a los distintos pacientes incluidos (en algunos casos eran expedientes médicos). Todas ellas incluían la prescripción de uno de los seis fármacos alertantes seleccionados para este estudio. En el estudio se incluyeron 204 (1,5%) de las 13.476 historias clínicas revisadas, es decir, aquellas que planteaban el uso de un alertador asociado con el manejo de las RAM (Tabla 1).

Los diagnósticos de los pacientes que recibieron fármacos alertantes para el manejo de las RAM fueron los siguientes: enfermedad cardiovascular (29), cirugía (28), enfermedades del aparato digestivo (27), ortopedia (18), enfermedades urológicas (14), enfermedades neurológicas (11), neumología (8), infecciones (7), dolor crónico (6), dermatología (4), intoxicación (2), enfermedades hematológicas (2), ginecología y obstetricia (2), endocrinología (2), enfermedades metabólicas (2), quemaduras (1) y fiebre idiopática (1).

En la tabla 2 se muestran las características demográficas y clínicas de los pacientes que recibieron fármacos alertantes.

Cabe destacar que la edad mediana de los pacientes estudiados fue de 58,5 años (P25: 42; P75: 67 años), abarcando de los 0 a los 94 años.

Tabla 2. Distribución de características demográficas y clínicas de los pacientes y fármacos alertantes utilizados en el manejo de reacciones adversas a los medicamentos. Enero a junio de 2020

Variables	n	%
Sexo		
Masculino	106	52,0
Femenino	98	48,0
Edad (años)		
0-19	9	4,5
20-39	39	19,1
40-59	55	26,9
60-94	101	49,5
Duración de la estancia hospitalaria (días)		
0-7	108	52,9
8-15	48	23,5
16-29	29	14,2
≥ 30	20	9,4
Fármacos alertantes		
Fexofenadina	34	16,7
Naloxona	42	20,6
Flumazenil	25	12,3
Prometazina	62	30,4
Loperamida	12	5,9
Difenhidramina	29	14,2
Número de dosis utilizadas		
1	154	75,5
2-6	37	18,1
7-16	13	6,4
Desenlace		
Alta	173	84,8
Exitus	24	11,8
Traslado a otro centro	7	3,4

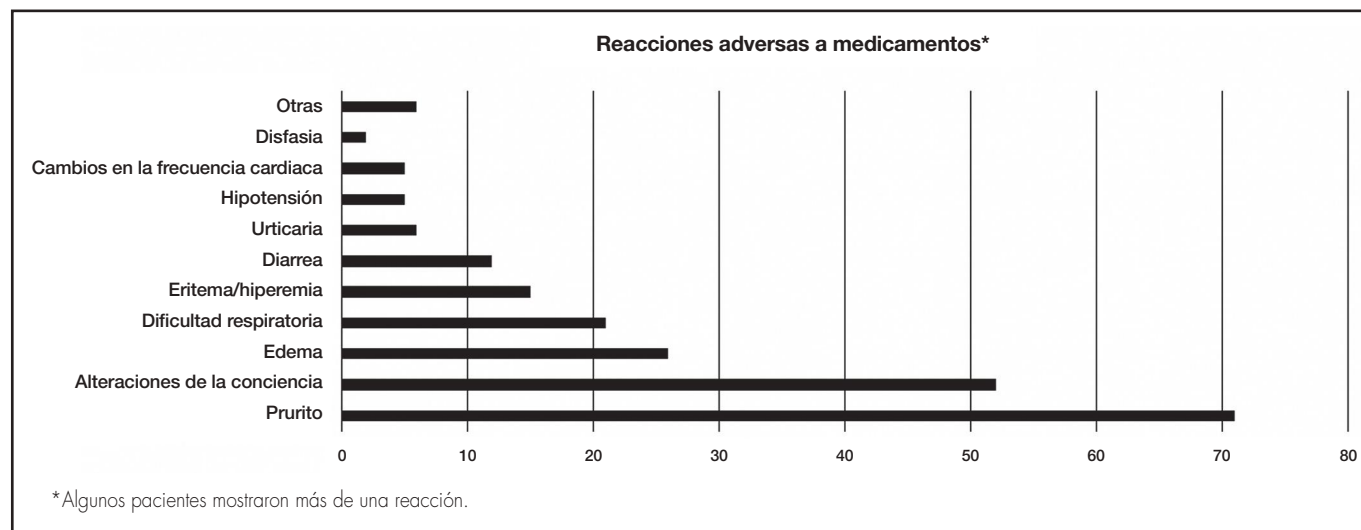
La estancia hospitalaria mediana fue de 7 días (P25: 2; P75: 15 días), con estancias que se prolongaron desde 0 días hasta un máximo de 125 días.

El análisis de los tipos de RAM registradas demostró que 185 (91,6%) pacientes habían desarrollado un síntoma, 15 (7,4%) pacientes dos sínto-

Tabla 1. Distribución de la información sobre fármacos alertadores en las historias clínicas evaluadas e incluidas en el estudio. Enero a junio de 2020

Fármacos alertantes	Historias clínicas evaluadas	Historias clínicas incluidas	Porcentaje de historias clínicas evaluadas (%)
Naloxona	784	42	5,4
Flumazenil	774	25	3,2
Prometazina	3.968	62	1,6
Fexofenadina	2.325	34	1,4
Difenhidramina	3.249	29	0,9
Loperamida	2.376	12	0,5
Total	13.476	204	1,5

Figura 1. Descripción de los casos evaluados en función de los tipos de reacciones adversas a fármacos identificados.



mas concomitantes, y 2 (1.0%) pacientes tres síntomas concomitantes (datos no mostrados en la tabla).

La figura 1 muestra los síntomas detectados en las 204 historias clínicas evaluadas, que ascendieron a un total de 18 síntomas diferentes. La categoría denominada prurito/hiperemia/urticaria fue la más citada (n = 76).

La figura 2 muestra los fármacos potencialmente causantes de las RAM. Entre las clases de fármacos de las que se disponía de información, los opiáceos fueron los más citados (n = 44). Cabe destacar que en 49 historias clínicas no se informaba sobre el fármaco responsable del efecto adverso, un 24% de los medicamentos evaluados.

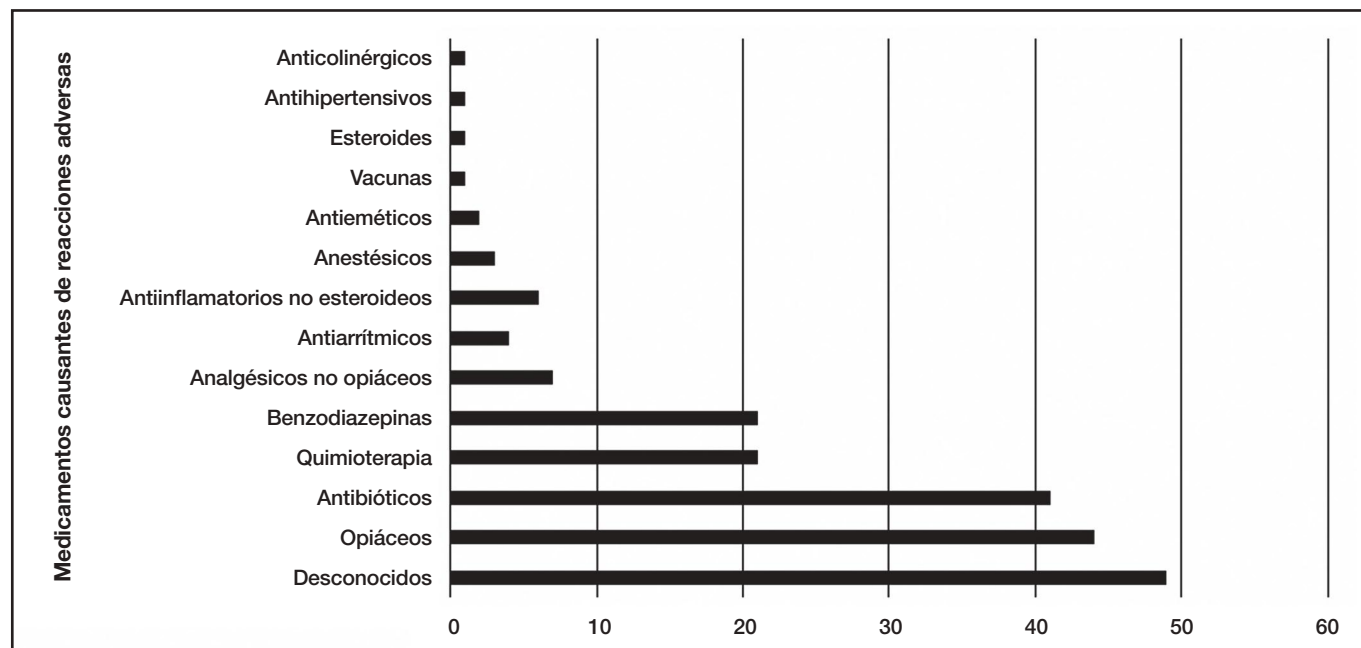
Discusión

La incidencia de RAM identificada en el estudio por los fármacos alertantes utilizados fue del 1,5%. Según la bibliografía, la incidencia de RAM

puede variar en función de las características del hospital y de las estrategias empleadas para detectar las reacciones. Mientras que Lima *et al.*²¹ también describen una incidencia del 1,5% en sus pacientes, Nóbrega *et al.*²² reportan un 12,9%.

La identificación de RAM es un proceso complejo, pudiendo caracterizarse en función de su tipo, severidad o causalidad, entre otros factores. Este estudio identificó un total de 18 RAM diferentes en las 204 historias clínicas evaluadas. Las RAM más habituales fueron las relativas a problemas dermatológicos como prurito/hiperemia/urticaria, seguidas de la disminución del nivel de conciencia/dificultad respiratoria. Todas las RAM estaban citadas en la historia clínica de los pacientes. Debido a su visibilidad y a las grandes molestias que ocasionan, las RAM más comúnmente descritas fueron las relativas a la piel y definidas como alérgicas, como el prurito, la urticaria y la hiperemia⁵. Una revisión prospectiva de historias

Figura 2. Descripción de los casos evaluados en función de los tipos de fármacos causantes de reacciones adversas.



clínicas realizada en un hospital de tercer nivel en el norte de la India desde agosto de 2010 a mayo de 2011 llegó a la conclusión de que los mayores factores de riesgo asociados con las RAM incluían el número de fármacos administrados, la duración de la estancia hospitalaria y el número de diagnósticos²³. Sería de gran utilidad llevar a cabo un estudio riguroso basado en estos hallazgos para determinar la carga e identificar los factores que más influencia tienen en el desarrollo de las RAM y así diseñar intervenciones más efectivas²³. En dos servicios médicos de un hospital universitario de la India, el coste total de 154 RAM en 140 pacientes fue de 1.490.803 Rupias indias (Rs), con una media de 1.070 Rs por paciente. Se señala que 57 de las 154 RAM hubiesen podido evitarse, ahorrándose un total de 96.310 Rs²⁴.

La mayoría de las RAM se identificaron en personas arias, lo que sugiere que las personas de edad más avanzada son más vulnerables ante los EAM. En el proceso de envejecimiento, la senescencia reduce la inmunidad, haciendo que el paciente sea más propenso a sufrir procesos alérgicos, y debilita las funciones vitales, alterando la farmacocinética de los medicamentos. Por otro lado, los cambios fisiológicos debidos al proceso de envejecimiento tienen varios efectos perjudiciales en el organismo de estos pacientes, como la reducción de la tasa de filtración glomerular, que puede provocar intoxicaciones, reducir el metabolismo hepático y causar problemas farmacodinámicos²¹. En consonancia con otros estudios publicados, Nagai *et al.* explican que, por lo general, las personas mayores reciben múltiples medicamentos (politerapia), ya que suelen padecer varias enfermedades crónicas a la vez en mayor proporción que los individuos más jóvenes⁶. La politerapia aumenta considerablemente el riesgo de sufrir interacciones medicamentosas y efectos adversos ante la administración simultánea (a veces a la misma hora) de múltiples fármacos, de clases y efectos farmacológicos diferentes²². Por lo tanto, reducir la cantidad de medicamentos administrados al paciente debería ser prioritario para el equipo asistencial, ya que de esa forma se conseguiría una reducción de la incidencia de interacciones medicamentosas y de los costes sanitarios²⁴. Una alternativa que permitiría disminuir el número de medicamentos administrados sería el uso de medidas preventivas no farmacológicas contra la aparición de problemas de salud²⁵.

A pesar del creciente interés de los centros sanitarios por esta cuestión y del incremento en el número de estudios dedicados a las RAM¹⁸, su complejidad y la aún escasa bibliografía existente hacen que sea difícil encontrar datos fiables sobre la dimensión de la morbilidad relacionada con las RAM²⁶, especialmente en Brasil. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis para evaluar la incidencia de RAM entre los pacientes hospitalizados, encontrándose una gran heterogeneidad en las metodologías utilizadas. Es importante normalizar las metodologías utilizadas en este tipo de estudios para reducir el riesgo de sesgo²⁷.

Las neoplasias fueron la causa más frecuente de hospitalización entre los pacientes que experimentaron RAM, seguidas de enfermedades del sistema cardiovascular. Los pacientes con patología neoplásica normalmente utilizan distintos fármacos antineoplásicos, a veces en tratamientos combinados, que pueden dar lugar a distintos tipos de RAM. Según Pérez-Ricart *et al.*²⁸, los principales agentes terapéuticos implicados en RAM en 2019 fueron los antineoplásicos (21,3%). Además, existen otros factores capaces de incrementar el riesgo de que un paciente desarrolle una RAM, tales como la politerapia, las afecciones del sistema inmune²⁰ y el uso de morfina para el tratamiento del dolor neoplásico, que podría ser responsable del incremento en la incidencia de RAM, ya que provoca la liberación de histamina^{26,28}.

Un estudio llevado a cabo en un hospital de tercer nivel utilizó los medicamentos como alertantes de una posible RAM, concluyendo que los analgésicos y los antibióticos eran las clases de fármacos que daban lugar al mayor número de RAM en pacientes hospitalizados²¹. Este hallazgo corrobora los resultados del presente estudio, en el que los hipnoanalgésicos y los antibióticos ocuparon el primer y segundo lugar, respectivamente, entre las clases de fármacos que provocaban RAM²⁸.

Los fármacos alertantes objeto de este estudio fueron seleccionados entre los medicamentos de uso habitual en el hospital donde se llevó a cabo el análisis. El alertante más utilizado fue la naloxona, con un 5,4% de eficacia. Esta eficacia fue determinada por el equipo de anestesiólogos, que indicaron que la administración de naloxona reducía la sedación. La naloxona puede considerarse un buen alertador, que se utiliza como anti-

doto contra los opiáceos, neutralizando las RAM y la intoxicación por narcóticos y sus efectos secundarios como la depresión respiratoria²⁹.

La reducción en el nivel de conciencia, la dificultad respiratoria y la somnolencia fueron los efectos adversos atribuidos al uso excesivo de opiáceos de prescripción médica y de benzodiazepinas. Por este motivo, la naloxona fue identificada como un alertante efectivo junto con el flumazenil, que puede bloquear el efecto sobre el sistema nervioso central de las sustancias que actúan sobre los receptores de las benzodiazepinas³⁰. El Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química clasifica al flumazenil como un antídoto indicado para revertir la acción de los sedantes tras la anestesia, así como para el tratamiento de las sobredosis agudas por benzodiazepina⁶. En este contexto, este alertante ha demostrado una efectividad del 3,2%, siendo considerado junto con la naloxona el alertante RAM de mayor efectividad³⁰.

El registro de información relacionada con el uso de los medicamentos es esencial para monitorizar con seguridad el uso de la metodología expuesta en este estudio y para permitir la identificación de RAM o EM, aunque existe la posibilidad de que se infraestimaran las reacciones producidas durante el período estudiado. Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar que las historias clínicas electrónicas se utilizaron justificando y detallando sólo la prescripción de la medicación, y no su dispensación o administración. La evolución evaluada no fue siempre lo suficientemente exhaustiva como para comprender la temporalidad de los efectos y así realizar una adecuada detección de las RAM y del fármaco que las provocaba. Dado que el hospital universitario donde se realizó el estudio está inmerso en el proceso de dotarse de un servicio de farmacia clínica a tiempo completo, no se utilizaron los algoritmos de Naranjo o de Karch-Lasagna para la identificación de RAM. Este estudio se ha convertido en un proyecto piloto de farmacovigilancia, un ámbito de gran importancia para la farmacia clínica. Aunque sería de gran utilidad conocer qué fármacos son los más frecuentemente implicados en las categorías presentadas en la tabla 1, al ser este estudio de naturaleza transversal y retrospectiva, resulta imposible identificar con precisión qué fármacos son los que más frecuentemente dan lugar a efectos adversos, requiriéndose por ende el uso de alertadores. Al ser ésta otra limitación del presente análisis, en este estudio se realizó una búsqueda de efectos adversos causados por medicamentos alertantes. Cabe destacar que esta estrategia, aunque ya utilizada por otros autores, se lleva a cabo por primera vez en el servicio en cuestión con el objetivo de mejorar la monitorización de los casos y así contribuir a la labor de la farmacia clínica y optimizar la seguridad de los pacientes.

Es importante que el equipo asistencial se involucre en el desarrollo de acciones de farmacovigilancia dirigidas a prevenir y reducir la incidencia de RAM, promoviendo la colaboración entre distintos profesionales y creando equipos multidisciplinares que puedan contribuir tanto a mejorar la seguridad del paciente como a reducir la factura sanitaria. El uso de alertadores permite, además de estimar la incidencia de RAM, identificar a los pacientes más vulnerables y las clases terapéuticas más estrechamente relacionadas con las reacciones observadas. No obstante, será necesario llevar a cabo estudios adicionales en cuanto a las intervenciones necesarias para minimizar las RAM de forma tal que los hospitales puedan adaptar sus procedimientos y capacitar a sus profesionales.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Al Servicio de Farmacia Clínica del Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Contribución a la literatura científica

Algunos fármacos se utilizan con frecuencia para revertir o minimizar efectos adversos porque se consideran más seguros o porque causan un menor número de efectos asociados. Estos medicamentos pueden usarse

como alertantes de reacciones adversas a los medicamentos. El uso de alertantes para estimar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos permite determinar el perfil de los pacientes más vulnerables, así como las clases terapéuticas más estrechamente relacionadas a tales reacciones. Esto es de gran importancia para la seguridad de los pacientes durante su ingreso hospitalario. Considerando que se desconocen la incidencia y la magnitud de las reacciones adversas a medicamentos intrahospitalaria, resulta evidente la importancia de un

estudio como este, destinado a reducir los riesgos a los que se expone el paciente a través de la monitorización de efectos adversos. El objetivo último es reducir costes y la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes. El equipo asistencial puede participar en el desarrollo de iniciativas de farmacovigilancia dirigidas a prevenir y reducir las reacciones adversas a medicamentos, reuniendo a profesionales de diferentes especialidades y creando equipos multidisciplinares que puedan contribuir a garantizar la seguridad del paciente y reducir el coste sanitario.

Bibliografía

1. Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Re. Adm Saúde*. 2017;17(67):1-14. DOI: 10.23973/ras.6728
2. Duarte SCM, Stipp MAC, Silva MM, Oliveira FT. Adverse events and safety in nursing care. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):136-46. DOI: 10.1590/0034-7167.2015680120
3. Al-Tajer GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother*. 2005;39(78):1169-74. DOI: 10.1345/aph.1E559
4. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(8):e00148818. DOI: 10.1590/0102-311X00148818
5. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Holenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):158-67. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00132.x
6. Nagai KL, Takahashi PSK, Pinto LMO, Romano-Lieber NS, Nagai KL, Takahashi PSK, et al. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Cien Saude Colet*. 2018;23(11):3997-4006. DOI: 10.1590/1413-812320182311.27022016
7. Reis AMM, Alves CPB, Figueredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG. Reação adversa a medicamentos como fator contribuinte para a internação hospitalar de idosos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2017;8(3):8-13. DOI: 10.30968/rbhs.2017.083.002
8. Ramos S, Perdigão P, Oliveira RP. Erros relacionados aos medicamentos. En: Souza P, Mendes W. *Segurança do Paciente: criando organizações de saúde seguras*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2019. p. 161-88.
9. Lima EC, Matos GC, Vieira JML, Gonçalves ICCR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr*. 2019;95(6):682-8. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.05.019
10. Yu A, Flott K, Chainani N, Fontana G, Darzi A. Patient Safety 2030 [Internet]. NIHR Imperial Patient Safety Translational Research Centre. London; 2016 [consultado 23/08/2021]. Disponible en: <http://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/centre-for-health-policy/Patient-Safety-2030-Report-VFinal.pdf>
11. Leite MS, Leuschle VCKN, Deuschle RAN. Eventos adversos a medicamentos em ambiente hospitalar. *Rev Esp Cien Saúde*. 2016; 4(1):82-91.
12. Lim D, Meluccij, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *Am J Health Syst Pharm*. 2016;73(17 Suppl 4):S112-20. DOI: 10.2146/ajhp150481
13. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, De Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1414-9. DOI: 10.1177/1060028013500939
14. Griffin FA, Resar RK. IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events. Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
15. Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos. *Cad Saúde Pública*. 2018;34(9):e00069817. DOI: 10.1590/0102-311X00069817
16. Saavedra PAE, Soares L, Nascimento SB, Oliveira JVL, Areda CA, Cunha KB, et al. Os rastreadores de eventos adversos a medicamentos se aplicam a pacientes hospitalizados por queimaduras? *Rev Bras Queimaduras*. 2018;17(1):20-7.
17. Steinman MA, Lund BC, Miao Y, Boscardin WJ, Kaboli PJ. Geriatric conditions, medication use, and risk of adverse drug events in a predominantly male, older veteran population. *Am Geriatr Soc*. 2011;59(4):615-21. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03331
18. Sales VBS, Teles Filho AAM, Verolla BD, Morais BAS, Diniz CG, Iachinski JS, et al. Anafilaxia: diagnóstico e tratamento. En: Carvalho Júnior FF. *Alergia e Imunologia: abordagens clínicas e prevenções*. 186-99. DOI 10.37885/210404162
19. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol*. 2012;15(3):455-67. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735
20. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(6):1102-11. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735
21. Lima TJV, Garbini CAS, Araújo PC, Garbini AJL, Saliba TA, Saliba O. Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Arch Health Invest*. 2017;6(3):129-35. DOI: /10.21270/archi.v6i3.1921
22. Nóbrega IC, Sousa LBD, Gomes VP, Galvão TF. Medicamentos Rastreadores Na Identificação de Reações Adversas em um Hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde*. 2016;7(3):42-5.
23. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci*. 2013;23(1):39-48.
24. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012;3(4):308-13. DOI: 10.4103/0976-500X.103687
25. Costa AJR, Ghidetti CA, Macedo RF, Godoy JSR, Teixeira CAB. Non-pharmacological treatment of arterial hypertension in primary care: An integrative review. *Res Soc Dev*. 2021;10(7): e46110716644. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16644
26. Reis CT, Martins M, Laguardia J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2013;18(7):2029-36. DOI: 10.1590/S1413-81232013000700018
27. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(11):1139-54. DOI: 10.1002/pds.3309.
28. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years. *Farm Hosp*. 2019;43(4):128-33. DOI: 10.7399/fh.11169
29. Andrade PA. Efecto de la dexmedetomidina y morfina intratecal como coadyuvantes en anestesia obstétrica. *Rev Cient Cienc Méd*. 2020;23(2):184-91. DOI: 10.51581/rccm.v23i2.12
30. Imbeloni LE. Naloxona: Estado atual. *Rev Bras Anestesiol*. 1989;39(2):133-41.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Use of tracking drugs for the search of intra-hospital adverse reactions: a pharmacovigilance study

Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia

Kely Corrêa Benedet Baesso¹, Diego Zapelini do Nascimento²,
Alessandra de Sá Soares², Fabiana Schuelter-Trevisol^{2,3}

¹Universidade do Sul de Santa Catarina, Curso de Medicina, Tubarão (Santa Catarina), Brazil. ²Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade do Sul de Santa Catarina, Tubarão (Santa Catarina), Brazil. ³Hospital Nossa Senhora da Conceição, Centro de Pesquisas Clínicas, Tubarão (Santa Catarina), Brazil.

Author of correspondence

Fabiana Schuelter-Trevisol
Avda. José Acácio Moreira, 787
Bairro: Dehon
88704-900. Tubarão (Santa Catarina),
Brazil.

Email:
fastrevisol@gmail.com

Received 19 October 2021;
Accepted 17 December 2021.
Early Access date (04/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13039

How to cite this paper

Baesso KCB, Nascimento DZ, Soares AS, Schuelter-Trevisol F. Use of tracking drugs for the search of intra-hospital adverse reactions: a pharmacovigilance study. *Farm Hosp*. 2022;46(3):146-51.

Abstract

Objective: To estimate the incidence of potential in-hospital adverse reactions with the use of alert drugs in a general hospital in southern Brazil.

Method: Cross-sectional study, carried out in a hospital in southern Brazil. The electronic medical records (TASY®) of patients hospitalized between January and August 2020, who were prescribed one of the drugs earmarked for tracking adverse drug reactions, were evaluated: the drugs included flumazenil, fexofenadine hydrochloride, naloxone, promethazine, diphenhydramine and loperamide.

Results: A total of 13,476 medical records were reviewed and 204 (1.5%) were included in the study in which tracker use was indicated in the management of adverse drug reactions. In this study a total of 18 different signs or symptoms were found in medical records, with pruritus/hyperemia/urticaria being the most reported symptoms (n = 76). Among the drug classes that caused most adverse drug reactions, opioids were the most mentioned (n = 44). It should be noted that in 49 medical records the information on which drug caused the adverse events was not reported. Regarding the cause of hospitalization of patients who used screening drugs, cancer was the most frequent (n = 37).

Resumen

Objetivo: Estimar la incidencia de potenciales reacciones adversas intrahospitalarias con el uso de prescripciones alertantes en un hospital general del sur de Brasil.

Método: Estudio transversal, realizado en un hospital del sur de Brasil. Se evaluaron las historias clínicas electrónicas (TASY®) de los pacientes hospitalizados entre enero y agosto de 2020, a los que se les prescribió uno de los medicamentos destinados al seguimiento de reacciones adversas a medicamentos: los medicamentos incluían flumazenil, clorhidrato de fexofenadina, naloxona, prometazina, difenhidramina y loperamida.

Resultados: Se revisaron 13.476 historias clínicas y se incluyeron 204 (1,5%) en el estudio en el que se indicó el uso de prescripciones alertantes en el manejo de reacciones adversas a medicamentos. En este estudio se encontró un total de 18 signos o síntomas diferentes en las historias clínicas, siendo el prurito, la hiperemia y la urticaria los síntomas más reportados (n = 76). Entre las clases de fármacos que causaron la mayoría de las reacciones adversas a medicamentos, los opioides fueron los más mencionados (n = 44). Cabe señalar que en 49 historias clínicas no se reportó la información sobre qué fármaco causó los eventos adversos. En cuanto a la causa de hospitalización de los pacientes que utilizaron prescripciones alertantes, el cáncer fue la más frecuente (n = 37).

KEYWORDS

Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions;
Pharmacy Service, Hospital; Drug Utilization; Patient Safety;
Pharmacovigilance.

PALABRAS CLAVE

Efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos; Servicio de Farmacia, utilización de medicamentos; Seguridad del paciente; Farmacovigilancia.



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

Conclusions: This study indicates that the use of trackers can be a tool to estimate the occurrence of adverse drug reactions and to establish adverse events related to the use of medications, which should be reported to the pharmacovigilance service, with a view to patient safety.

Introduction

In the hospital setting, due to the complexity of clinical conditions, it is common to use extensive pharmacotherapy to manage the signs and symptoms presented by patients. In health institutions, the drug can have different purposes, and can be used for treatment (cure or palliative), or for prophylactic and diagnostic purposes¹. In addition, it is common that hospitalized patients have multiple comorbidities and be prescribed one or more medications^{2,3}.

Clinically important adverse drug events (ADE) can affect an average of 10% to 20% of hospitalized patients, and out of these, 7% can die^{2,3}. Intensive care units (ICU) usually have a higher number of ADE when compared to wards, as they have more complex illnesses, take care of critically ill patients and because of the number and type of medication administered. The ICU, pediatric and geriatric sectors, polytherapy, patients with impaired renal function and female gender increase the risk of drug-related ADE, which corresponds to adverse drug reactions (ADR) and medication errors (ME)⁴.

It is observed that ADRs are among the ten leading causes of death in the United States and generate a great economic impact on the health systems⁵. According to the patient's age, ADRs can account for 0.16% to 15.7% of hospital admissions^{5,6}. ADRs in the hospital setting are the cause of numerous illnesses, disabilities and deaths⁶. In this way, the trackers proved to be useful for detecting suspected ADR. It is extremely important that the early detection of ADR and ME be carried out by a qualified and experienced professional, especially for elderly patients, who compose the group that experiences most these adverse events and, in most cases, make use of different medications. Patients with ADR have a longer average length of stay compared to patients without ADR and have furthermore severe conditions in greater proportions than the other patients, which means a burden for the health system and increased risks for the patient in the hospital setting^{5,6}.

ADRs correspond to approximately 7.0% of hospitalizations in health systems, resulting in 840,000 cases/year, increasing health costs^{7,8}. Different methods and approaches are increasingly used to discover suspected ADRs. Reporting such suspicions is considered an accessible and cost-effective strategy. However, underreporting, low quality of reports and difficulty in estimating frequencies and rates of suspected ADRs are some of the health systems' shortcomings^{9,10}. In addition, other potential obstacles to the notification of ADRs are pointed out, such as the short time to notify, fear of the consequences of notification, lack of return of notifications made by the health professional, uncertainties about what to notify and the questions about the notifications may impact on positive changes¹¹.

Due to the characteristics of these ADEs, there is a need to monitor the processes related to medications in the hospital setting¹² and the development of actions that can predict and prevent these ADEs. In this connection, with patient safety as a priority, the use of alert drugs is one of the methods that enables the early identification of ADR occurrence in patients⁶. The use of these alert drugs acts as a "trigger" tool, showing great sensitivity and specificity for the detection of ADRs when compared to existing measures that assess the harm to the patient per se¹³. The "trigger" tool technique is performed through the retrospective review of the prescriptions of all patients using alert drugs, to identify possible ADRs related to patient care, or prospectively from the identification of the alert drug when the prescription is delivered to the pharmacist at the hospital pharmacy⁴.

The Institute for Healthcare Improvement (IHI) developed, from the review of medical records, trackers with the objective of monitoring ADE in hospitals¹⁵. Trackers are defined as data or clues in the patient's medical record that warns about potential harm⁶ and their presence allows directing the investigation to determine the occurrence and measurement of ADE¹⁶.

Conclusiones: Este estudio indica que el uso de alertadores puede ser una herramienta para estimar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos y establecer eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos, los cuales deben ser reportados al servicio de farmacovigilancia, con miras a la seguridad del paciente.

There are some medications that are frequently used as trackers, such as antidotes and antihistamines¹⁷. Antidotes are used to reverse or minimize ADE conditions because they are safer or because they cause fewer side effects and antihistamines are used to block the action of histamine, which is an important amine in mediating anaphylactic reactions^{18,19}. The IHI listed 19 potential medications, previously tested and selected using the retrospective medical record review technique, as ADE alert medicines. Some examples include: diphenhydramine, vitamin K, flumazenil, droperidol, ondansetron, promethazine, hydroxyzine, trimethobenzamide, prochlorperazine, metoclopramide, naloxone, sodium polystyrene, corticosteroids, glucose 10-50%, glucose-insuline, norepinephrine. These medications can be used to manage clinical situations such as hypoglycemia, hematological and coagulation alterations, elevation of serum creatinine, excessive sedation, lethargy, fall, rash, among other effects that characterize ADRs²⁰.

In addition to identifying ADRs, it is necessary to create prevention, treatment and notification processes within the health institutions. Automating these procedures, active search and follow-up, increasingly help detecting events more than passive communications. In this framework, the analysis of signs and symptoms and the identification of the use of alert drugs are the safest practices, as they act as warning signs for adverse events and are used in the hospital setting in a prospective and retrospective way in intervention studies or in emergency studies²¹.

Given the above, this study aims to evaluate the incidence of potential in-hospital ADRs by using alert drugs in a general hospital in southern Brazil between January and June 2020.

Methods

A cross-sectional epidemiological study was carried out in a general hospital in southern Santa Catarina. The study population consisted of medical records of patients hospitalized between January and June 2020, who received a prescription for one of the drugs considered to be ADR trackers¹⁷. The sample was selected by convenience, according to the alert drug use as reported in the medical record during the study period. The convenience sample was selected by the Clinical Pharmacy service of the hospital. For each drug considered an alert drug, the review of the chart was performed to investigate the ADR. The Clinical Pharmacy service does not take place full-time in the hospital, and for this reason, the convenience sampling system was adopted.

The hospital under study is located in Southern of Brazil. It is a general, private and philanthropic hospital, with 400 inpatient beds. The hospital currently has 30 ICU beds and 10 neonatal ICU beds, being State reference for median and high complexity in general service. In addition, it has a cancer care center. The population attended is 80% of patients Unified Health Systems (SUS), the public health care of Brazil.

The medical records of patients of any age and of both genders who were prescribed one of the following alert drugs were considered. The drugs used included flumazenil (injectable), fexofenadine hydrochloride, naloxone (injectable), promethazine (injectable), diphenhydramine or loperamide. These drugs were selected because they are part of the hospital's drug standards. The medicines chosen as alert drugs for ADR, were selected based on scientific studies and defined by the Hospital Pharmacy Committee, as a pilot project study in the researched hospital.

To start data collection, the Information Technology (IT) Department was asked to provide a report on the dispensing of these drugs by the Hospital Pharmacy within the defined period. The report included the patient's service number, enabling access to the electronic medical record. With the report at hand, the electronic medical chart was revised by the hospital clinic pharmacist to define the case and collect the study variables of interest, such as: gender, age group, length of stay, prescribed tracking drug, doses

of tracking drug used, patient's clinical outcome, hospitalization diagnosis, identified ADR and potential ADR-causing drug.

ADR was defined when the tracker was used in-hospital and a sign and symptom resulting from a medication emerged, whether this medication was indicated in the medical record or not. When the tracker was previously used or its indication of use was determined without connection to ADR, the case was excluded.

In the description of the data, absolute (n) and relative (%) frequencies were used for qualitative variables and measures of central tendency and dispersion for quantitative variables. The Microsoft Office Excel program was used to prepare the database and charts and the SPSS v.21 software (IBM, Armonk, New York, USA) for data analysis.

This study was approved by the Research Ethics Committee of the Universidade do Sul de Santa Catarina under opinion 4,135,024, dated July 4, 2020.

Results

Between January and June 2020, 13,476 medical records of the different patients (some number of patients as medical charts) containing a prescription for one of the six alert drugs selected in this study were evaluated. Out of 13,476 medical records reviewed, 204 (1.5%) were included in the study considering the use of the tracker associated with the management of ADR (Table 1).

The hospitalization diagnoses of patients who used alert drugs in the management of ADR were: cardiovascular disease (29), surgery (28), digestive tract diseases (27), orthopedics (18), urinary tract diseases (14), neurology (11), pneumology (8), infections (7), chronic pain (6), dermatology (4), intoxication (2), hematology (2), gynecology and obstetrics (2), endocrinology (2), metabolic disease (2), burns (1), and fever of unknown origin (1).

Table 2 shows the demographic and clinical characteristics of patients who used alert drugs.

It is noteworthy that the median age of respondents was 58.5 years (P25: 42.0; P75: 67.0 years) and ranged between zero and 94 years of age. The median length of stay was 7 days (P25: 2.0; P75: 15.0 days) and ranged between zero and 125 days.

The evaluation of the types of ADR showed that 185 (91.6%) patients had one symptom, 15 (7.4%) patients had two concomitant symptoms, and two (1.0%) patients had three concomitant symptoms (data not shown in the table).

Figure 1 shows a total of 18 different symptoms among 204 medical records assessed. The category called pruritus/hyperemia/urticaria was the most frequently mentioned (n = 76).

Figure 2 shows the drugs that potentially caused ADR. Among the drug classes with available information, opioids were the most mentioned (n = 44). It should be noted that in 49 medical records the information on which drug caused the adverse event was not reported, which corresponds to 24% of all medications evaluated.

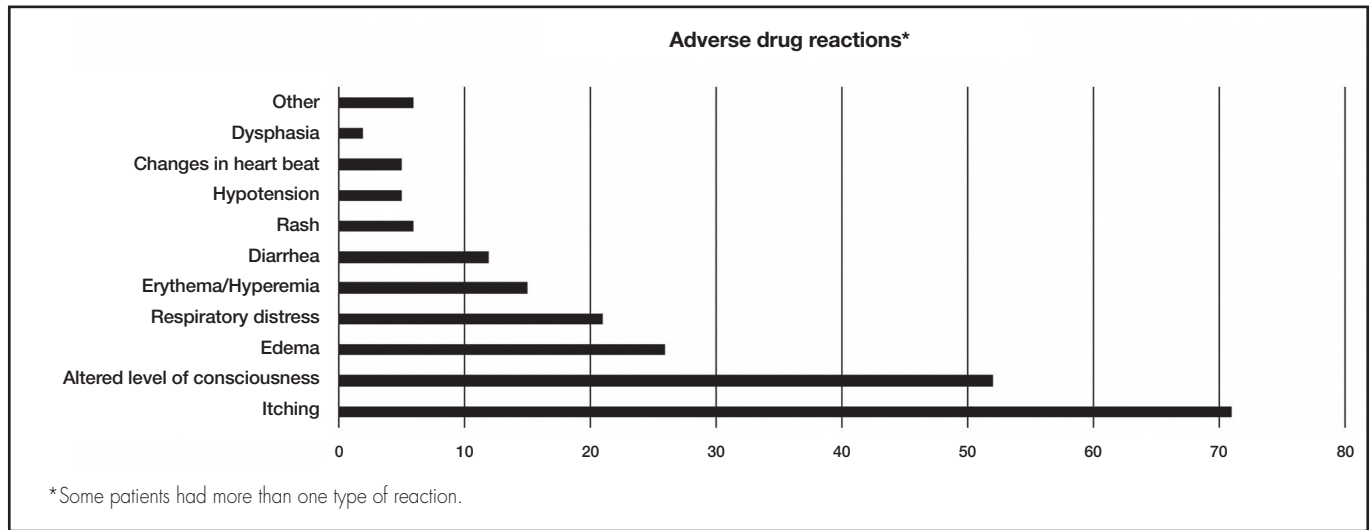
Table 2. Distribution of demographic and clinical characteristics of patients and drugs used as tracers in the management of adverse drug reactions. January to June 2020

Variables	n	%
Gender		
Male	106	52.0
Female	98	48.0
Age (years)		
0-19	9	4.5
20-39	39	19.1
40-59	55	26.9
60-94	101	49.5
Length of hospitalization (days)		
0-7	108	52.9
8-15	48	23.5
16-29	29	14.2
≥ 30	20	9.4
Triggers		
Fexofenadine	34	16.7
Naloxone	42	20.6
Flumazenil	25	12.3
Promethazine	62	30.4
Loperamide	12	5.9
Diphenhydramine	29	14.2
Number of doses used		
1	154	75.5
2-6	37	18.1
7-16	13	6.4
Outcome		
Discharge	173	84.8
Death	24	11.8
Transfer to another clinical care	7	3.4

Table 1. Distribution of tracking medication information across medical records and drugs included in the survey. January to June 2020

Triggers	Medical records evaluated	Medical records included	Percentage of evaluated medical records (%)
Naloxone	784	42	5.4
Flumazenil	774	25	3.2
Promethazine	3,968	62	1.6
Fexofenadine	2,325	34	1.4
Diphenhydramine	3,249	29	0.9
Loperamide	2,376	12	0.5
Total	13,476	204	1.5

Figure 1. Description of cases evaluated according to the types of adverse reactions to identified drugs.



Discussion

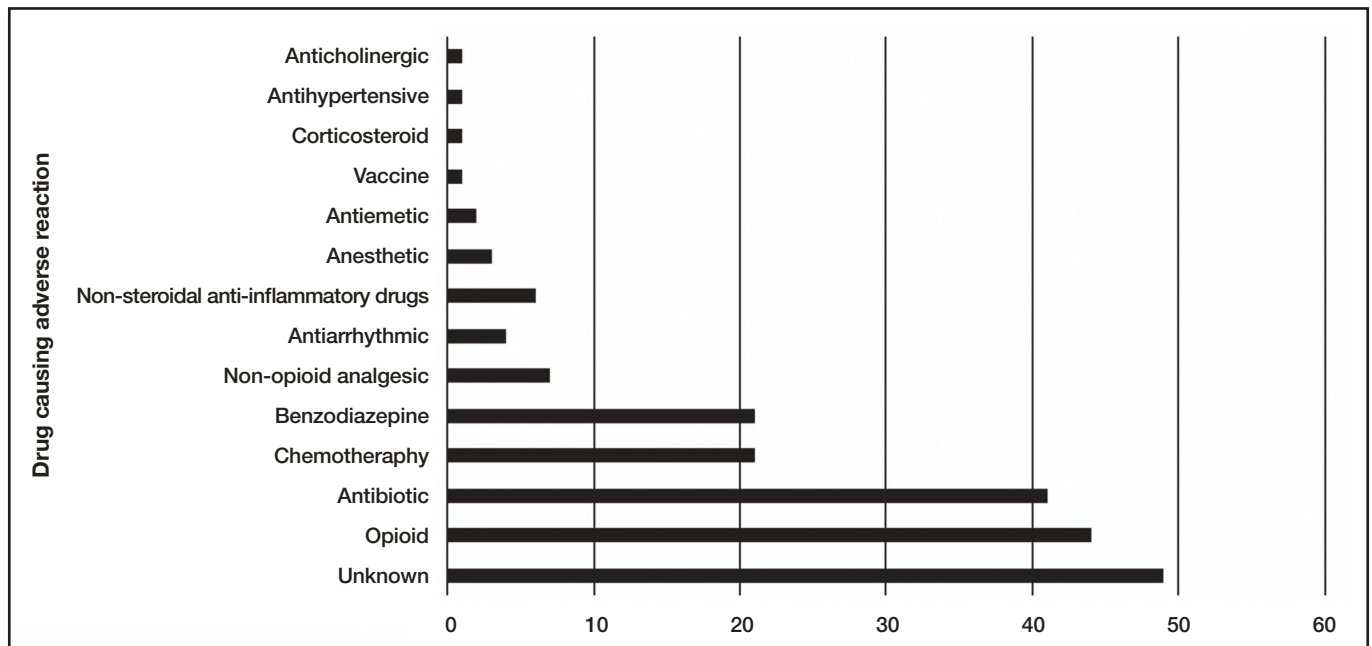
The incidence rate found in this study was 1.5% for adverse drug reactions based on the use of alert drugs for drug reactions identification. ADR incidence rates may vary according to the literature, depending on the characteristics of the hospital and the strategies used to identify and search for reactions. While Lima *et al.*²¹ also found 1.5% of ADR in the patients evaluated, Nóbrega *et al.*²² identified a 12.9% rate.

The identification of ADRs is complex and can be characterized under different aspects, such as type, severity, causality, among others. The present study showed a total of 18 different adverse reactions in the 204 evaluated medical records; the most common ADRs were those related to dermatological aspects such as pruritus/hyperemia/urticaria, followed by lowered level of consciousness/chest discomfort. All ADRs were described in the electronic evolution history of the patient. Because they are visible and

acutely uncomfortable, the most commonly identified ADRs are those seen on the skin and defined as allergic, characterized by itching, rash and skin hyperemia⁵. A prospective review of medical records was carried out at a tertiary care hospital in North India from August 2010-May 2011 concluding that the major risk factors associated with ADR included the number of drugs, length of hospitalization and number of diagnosis²³. Based on the findings a rigorous study is recommended to determine the burden and identify the risk factors of ADR to target interventions²³. In two medical units of an Indian teaching hospital, the total cost of 154 ADRs in 140 patients was Indian rupees (Rs). 1,490,803 with an average of Rs. 1,070 per patient. The preventable cost for 57/154 ADR was Rs. 96,310²⁴.

Most ADR identified cases affected the elderly, which suggests that those cases are associated with age and greater vulnerability to ADE. In the aging process, senescence reduces immunity, making the patient more

Figure 2. Description of cases evaluated according to the types of drugs causing adverse reactions.



susceptible to allergic processes, and reduces the vital functions affecting the pharmacokinetics. Furthermore, physiological changes due to the aging process affect different systems in these patients, such as a reduction in the renal filtration rate, resulting in potential intoxication, lower liver metabolism and pharmacodynamic particularities²¹. In line with the literature, Nagai *et al.* explained that the elderly, for the most part, take several medications (polytherapy) for having numerous simultaneous chronic diseases in a higher percentage when compared to younger populations⁶. Polytherapy considerably increases the risk of drug interactions and adverse effects since several drugs, of different classes and pharmacological effects are being administered concurrently, sometimes at the same time of the day²². Therefore, reducing the amount of medication used by the patient should be a concern of the healthcare team that allows for the reduction of drug interactions and healthcare costs²⁴. An alternative that allows the reduction of the number of drugs administered is the use of non-pharmacological and preventative measures against the occurrence of health problems²⁵.

No matter as there is a growing increase in ADR in hospital institutions and that research on this subject has been developing¹⁸, its complexity and the scarcity of studies that address this issue, makes it difficult to find reliable scientific evidence showing the dimensions of morbidities related to ADR²⁶, especially in Brazil. A systematic review and meta-analysis assessed the frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients and concluded the wide variation in methodologies was one of the most important moderators of heterogeneity. Therefore, it is important standardize methodologies to reduce bias²⁷.

Neoplasms were the most frequent cause of hospitalization among patients who were identified with ADR, followed by diseases of the cardiovascular system. Patients with neoplastic diseases normally make use of different antineoplastic drugs, sometimes in combinations, which can cause different ADRs. According to Pérez-Ricart *et al.*²⁸, in 2019, the main therapeutic groups involved in adverse drug events were antineoplastic agents (21.3%). In addition, other aspects may increase the chance of these patients developing ADR, such as the use of polytherapy, affected immune system²⁰, and prescription of morphine that is used for the treatment of neoplastic pain, and which may be responsible for the increase in the onset of ADR as it triggers histamine release^{26,28}.

A study conducted in a tertiary hospital used medications as "triggers" to search for ADRs, and it was found that analgesics and antibiotics were the drug classes that caused the most ADRs in hospitalized patients²¹. These findings corroborate the present study, in which hypnoanalgesics and antibiotics occupied first and second position, respectively, in the drug classes identified as causing ADR²⁸.

The drug alert chosen for this study were determined using standardized medications at the hospital studied. The most frequently used tracker was naloxone with 5.4% efficacy. This efficacy is measured by anesthesiologists who reported that with the administration of naloxone, sedation was reduced. Naloxone can be considered a good tracker because it is used as an opioid antidote, neutralizing ADRs, narcotic intoxication and its side effects, such as respiratory depression²⁹.

Decreased level of consciousness, chest discomfort, and drowsiness were the adverse events found as a result of the excessive use of prescribed opioids and benzodiazepines. For this reason, naloxone once again appeared as an effective tracker, as well as flumazenil, which can block the central effects of substances that are active on benzodiazepine receptors³⁰. Flumazenil is classified as an antidote drug by Anatomical Therapeutic Chemical (ATC), and its prescription is indicated to reverse sedative action after anesthesia, as well as in the treatment of acute overdose of benzodiazepines⁶. In this context, it was observed that this tracker was 3.2% effective and, together with naloxone, was considered the most effective tracker as ADR indicator³⁰.

The recording of information in connection with the use of medications is essential to safely monitor the use of this technology, in addition to allowing

the identification of ADRs or ME, which may have underestimated the reactions in the period under study. Among the limitations of the study, the use of electronic medical records is highlighted, which did not justify or detail the process of dispensing and administering the medication, only the prescription. The evolutions assessed were not always complete to understand the temporality of the events, in order to properly track the ADR and the drug that caused such an event. The research hospital is in the process of implementing the Clinical Pharmacy service, therefore Naranjo or Karch-lasagna were not used to identify ADR. This research became a pilot Project for the needs of pharmacovigilance, and relevant area to Clinical Pharmacy. It would be extremely necessary and useful to know which specific drugs are the most frequently involved in each category that follows in table 1, however, as this study is cross-sectional retrospective, it is impossible to accurately identify which drugs are the most frequent to develop adverse reactions, requiring the use of alert drugs. So, this is another limitation on this study. Therefore, in this study, the search for adverse events caused by alert drugs was performed. It is noteworthy that this strategy, although already used, is being carried out for the first time in the service in question and may help to monitor cases, helping the clinical pharmacy and patient safety service.

It is important that the healthcare team gets involved in developing pharmacovigilance actions aimed at preventing and reducing ADRs, bringing together different professionals and creating multidisciplinary teams that can contribute both to patient safety and to reducing healthcare costs. The use of trackers, in addition to estimating the incidence of ADR, allows us to verify the profile of the most vulnerable patients and the therapeutic classes most related to the events. However, further research is also suggested regarding interventions and the minimization of ADRs, so that hospitals can adapt their institutions and capacitate their health team involved.

Funding

No funding.

Acknowledgements

To the Clinical Pharmacy sector of the Hospital Nossa Senhora da Conceição

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

There are some drugs that are frequently used to reverse or minimize adverse events because they are safer or cause fewer associated effects. These medications can be used as trackers or triggers in identifying adverse drug reactions (ADR). The use of trackers to estimating the prevalence of adverse drug reactions allows us to verify the profile of the most vulnerable patients and the therapeutic classes most related to the events. This is very important for patient safety during inpatient healthcare. Considering that the incidence and magnitude of adverse drug reactions in the hospital environment is unknown, the importance of this study is evident, which aims to reduce risks to the patient through the surveillance of adverse events. As results, it is possible to reduce costs and time of hospital stay. The healthcare team can be involved in developing pharmacovigilance actions aimed at preventing and reducing adverse drug reactions, bringing together different professionals and creating multidisciplinary teams that can contribute both to patient safety and to reducing healthcare costs.

Bibliography

1. Lombardo M, Eserian JK. A análise da qualidade de medicamentos e o papel do laboratório oficial no contexto da saúde pública. *Rev. Adm Saúde*. 2017;17(67):1-14. DOI: 10.23973/ras.6728
2. Duarte SCM, Stipp MAC, Silva MM, Oliveira FT. Adverse events and safety in nursing care. *Rev Bras Enferm*. 2015;68(1):136-46. DOI: 10.1590/0034-7167.2015680120

3. Al-Tajer GK, Kelly WN. Epidemiology, comparative methods of detection, and preventability of adverse drug events. *Ann Pharmacother.* 2005;39(7-8):1169-74. DOI: 10.1345/aph.1E559
4. Mota DM, Vigo A, Kuchenbecker RS. Reações adversas a medicamentos no sistema de farmacovigilância do Brasil, 2008 a 2013: estudo descritivo. *Cad Saúde Pública.* 2019;35(8):e00148818. DOI: 10.1590/0102-311X00148818
5. Fattinger K, Roos M, Vergeres P, Hostenstein C, Kind B, Masche U, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two Swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49(2):158-67. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00132.x
6. Nagai KL, Takahashi PSK, Pinto LMO, Romano-Lieber NS, Nagai KL, Takahashi PSK, et al. Uso de rastreadores para busca de reações adversas a medicamentos como motivo de admissão de idosos em pronto-socorro. *Cien Saude Colet.* 2018;23(11):3997-4006. DOI: 10.1590/1413-812320182311.27022016
7. Reis AMM, Alves CPB, Figueredo TP, Barroso SCC, Nascimento MMG. Reação adversa a medicamentos como fator contribuinte para a internação hospitalar de idosos. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2017;8(3):8-13. DOI: 10.30968/rbfhss.2017.083.002
8. Ramos S, Perdigão P, Oliveira RP. Erros relacionados aos medicamentos. En: Souza P, Mendes WV. *Segurança do Paciente: criando organizações de saúde seguras.* Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2019. p. 161-88.
9. Lima EC, Matos GC, Vieira JML, Gonçalves ICCR, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr.* 2019;95(6):682-8. DOI: 10.1016/j.jpmed.2018.05.019
10. Yu A, Flott K, Chainani N, Fontana G, Darzi A. Patient Safety 2030 [Internet]. NIHR Imperial Patient Safety Translational Research Centre. London; 2016 [accessed 08/23/2021]. Available at: <http://www.imperial.ac.uk/media/imperial-college/institute-of-global-health-innovation/centre-for-health-policy/Patient-Safety-2030-Report-VFinal.pdf>
11. Leite MS, Leuschle VCKN, Deuschle RAN. Eventos adversos a medicamentos em ambiente hospitalar. *Rev Esp Cien Saúde.* 2016; 4(1):82-91.
12. Lim D, Melucci J, Rizer MK, Prier BE, Weber RJ. Detection of adverse drug events using an electronic trigger tool. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(17 Suppl 4):S112-20. DOI: 10.2146/ajhp150481
13. Carnevali L, Krug B, Amant F, Van Pee D, Gérard V, De Béthune X, et al. Performance of the adverse drug event trigger tool and the global trigger tool for identifying adverse drug events: experience in a Belgian hospital. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1414-9. DOI: 10.1177/1060028013500939
14. Griffin FA, Resar RK. *IHI Global Trigger Tool for Measuring Adverse Events.* Cambridge: Institute for Healthcare Improvement; 2009.
15. Fabretti SC, Brassica SC, Cianciarullo MA, Romano-Lieber NS. Rastreadores para a busca ativa de eventos adversos a medicamentos em recém-nascidos. *Cad Saúde Pública.* 2018;34(9):e00069817. DOI: 10.1590/0102-311X00069817
16. Saavedra PAE, Soares L, Nascimento SB, Oliveira JVL, Areda CA, Cunha KB, et al. Os rastreadores de eventos adversos a medicamentos se aplicam a pacientes hospitalizados por queimaduras? *Rev Bras Queimaduras.* 2018;17(1):20-7.
17. Steinman MA, Lund BC, Miao Y, Boscardin WJ, Kaboli PJ. Geriatric conditions, medication use, and risk of adverse drug events in a predominantly male, older veteran population. *Am Geriatr Soc.* 2011;59(4):615-21. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03331
18. Sales VBS, Teles Filho AAM, Verolla BD, Morais BAS, Diniz CG, Iachinski JS, et al. Anafilaxia: diagnóstico e tratamento. En: Carvalho Júnior FF. *Alergia e Imunologia: abordagens clínicas e prevenções.* 186-99. DOI 10.37885/210404162
19. Giordani F, Rozenfeld S, Oliveira DFM, Versa GLGS, Terencio JS, Caldeira LF, et al. Vigilância de eventos adversos a medicamentos em hospitais: aplicação e desempenho de rastreadores. *Rev Bras Epidemiol.* 2012;15(3):455-67. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735
20. Rozenfeld S, Giordani F, Coelho S. Eventos adversos a medicamentos em hospital terciário: estudo piloto com rastreadores. *Rev Saúde Pública.* 2013;47(6):1102-11. DOI: 10.1590/S0034-8910.2013047004735
21. Lima TJV, Garbini CAS, Araújo PC, Garbini AJL, Saliba TA, Saliba O. Reações adversas a medicamentos entre idosos institucionalizados: prevalência e fatores associados. *Arch Health Invest.* 2017;6(3):129-35. DOI: /10.21270/archi.v0i3.1921
22. Nóbrega LC, Sousa LBD, Gomes VP, Galvão TF. Medicamentos Rastreadores Na Identificação de Reações Adversas em um Hospital. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saúde.* 2016;7(3):42-5.
23. Haile DB, Ayen WY, Tiwari P. Prevalence and assessment of factors contributing to adverse drug reactions in wards of a tertiary care hospital, India. *Ethiop J Health Sci.* 2013;23(1):39-48.
24. Doshi MS, Patel PP, Shah SP, Dikshit RK. Intensive monitoring of adverse drug reactions in hospitalized patients of two medical units at a tertiary care teaching hospital. *J Pharmacol Pharmacother.* 2012;3(4):308-13. DOI: 10.4103/0976-500X.103687
25. Costa AJR, Ghidetti CA, Macedo RF, Godoy JSR, Teixeira CAB. Non-pharmacological treatment of arterial hypertension in primary care: An integrative review. *Res Soc Dev.* 2021;10(7): e46110716644. DOI: 10.33448/rsd-v10i7.16644
26. Reis CT, Martins M, Laguardia J. A segurança do paciente como dimensão da qualidade do cuidado de saúde: um olhar sobre a literatura. *Ciênc Saúde Coletiva.* 2013;18(7):2029-36. DOI: 10.1590/S1413-81232013000700018
27. Miguel A, Azevedo LF, Araújo M, Pereira AC. Frequency of adverse drug reactions in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(11):1139-54. DOI: 10.1002/pds.3309.
28. Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A. Integrating pharmacovigilance into the routine of pharmacy department: experience of nine years. *Farm Hosp.* 2019;43(4):128-33. DOI: 10.7399/fh.11169
29. Andrade PA. Efecto de la dexmedetomidina y morfina intratecal como coadyuvantes en anestesia obstétrica. *Rev Cient Cienc Méd.* 2020;23(2):184-91. DOI: 10.51581/rccm.v23i2.12
30. Imbeloni LE. Naloxona: Estado atual. *Rev Bras Anesthesiol.* 1989;39(2):133-41.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel

Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital

Cristina Palomo-Palomo¹, Dulce Guerra-Estévez¹, Alberto Parrado-González^{2,3}, Julia Estaire-Gutiérrez¹, Miguel Reyes-Malia¹, M. Mercedes Romero-Alonso¹

¹Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Infanta Elena, Huelva. España. ²Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud, Huelva. España. ³Departamento de Psicología Social, Evolutiva y de la Educación, Universidad de Huelva, Huelva. España.

Autor para correspondencia

Alberto Parrado-González
Fundación Andaluza Beturia
para la Investigación en Salud
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n, 4º planta
21001 Huelva. España.

Correo electrónico:
alberto.parrado@dpces.uhu.es

Recibido el 25 de octubre de 2021;
aceptado el 3 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/05/2022).
DOI: 10.7399/fh.13047

Cómo citar este trabajo

Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel. *Farm Hosp.* 2022;46(3):152-6.

Resumen

Objetivo: Analizar las reacciones locales y sistémicas aparecidas tras la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en una muestra de trabajadores de un hospital de tercer nivel, e identificar los factores relacionados con una mayor reactogenicidad a la vacuna.

Método: Se empleó un cuestionario autoadministrado para entrevistar a 291 trabajadores de un hospital de tercer nivel que recibieron la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19 entre enero y marzo de 2021. El cuestionario incluyó preguntas acerca de las variables sociodemográficas de los participantes, infección previa de COVID-19 y las reacciones locales y sistémicas tras la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: La reacción más comúnmente informada fue el dolor en el lugar de la inyección, siendo más frecuente tras la primera dosis de la vacuna. Las reacciones sistémicas evaluadas se informaron con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacuna. Las mujeres, los adultos más jóvenes y las personas con una infección previa por COVID-19 notificaron una mayor reactogenicidad. Además, una alta reactogenicidad tras la primera dosis estuvo relacionada con un mayor número de reacciones adversas tras la segunda dosis de la vacuna.

Conclusiones: La distribución de la reactogenicidad en el presente estudio es consistente con los datos reportados en los estudios realizados

Abstract

Objective: To analyze the local and systemic reactions that appeared after the first and second dose of the BNT162b2 vaccine against COVID-19 (Pfizer-BioNTech) in a sample of workers from a tertiary hospital, and to identify the factors related to greater vaccine reactogenicity.

Method: A self-administered questionnaire was used to interview 291 workers from a tertiary hospital who received the BNT162b2 vaccine against COVID-19 between January and March 2021. The questionnaire included questions about the sociodemographic variables of the participants, previous COVID-19 infection, and local and systemic reactions after the first and second dose of the vaccine.

Results: The most common adverse reaction was soreness at the injection site, which was reported more frequently after the first dose of the vaccine. The systemic reactions evaluated were reported more frequently after the second dose of the vaccine. Women, younger adults, and subjects with a prior COVID-19 infection reported increased reactogenicity. Furthermore, high reactogenicity after the first dose was found to be related to a higher number of adverse reactions after the second dose of the vaccine.

Conclusions: The distribution of reactogenicity in the present study is consistent with the data reported in previous studies on the BNT162b2 vaccine, especially in terms of its association with the participants' cha-

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19/efectos adversos; SARS-CoV-2;
Vacuna BNT162b2; Seguridad del paciente; Efectos adversos.

KEYWORDS

COVID-19 vaccines/adverse events; SARS-CoV-2;
BNT162b2 vaccine; Patient safety; Adverse events.



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

con la vacuna BNT162b2, especialmente en términos de asociación con las características de los participantes. Estos hallazgos pueden facilitar la identificación de personas con mayor probabilidad de presentar una alta reactogenicidad a la vacuna, permitiéndonos anticipar su aparición y tratamiento.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) provocada por la infección del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha causado una pandemia mundial sin precedentes, con importantes implicaciones para la salud pública, la sociedad y la economía^{1,2}. Los esfuerzos globales para combatir la pandemia se han centrado en la investigación y el desarrollo de una vacuna para prevenir la infección. Desde la publicación de la secuencia genética del SARS-CoV-2 el 11 de enero de 2020, se han generado más de 300 candidatos a vacunas en etapas clínica o preclínica, estando bajo autorización condicional de comercialización por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las vacunas BNT162b2 (Comirnaty®, Pfizer/BioNTech), ARNm-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna®), ChAdOx1-S (COVID-19 Vaccine AstraZeneca®) y COVID-19 Vaccine Janssen³⁻⁶.

Entre diciembre de 2020 y octubre de 2021, el porcentaje de personas en todo el mundo vacunadas con al menos una dosis es del 48,7%⁷. Sin embargo, la baja tasa de vacunación en países con pocos recursos⁸ y la existencia de una minoría significativa de personas que aún dudan sobre las vacunas frente a COVID-19⁹ suponen una barrera para controlar de manera efectiva la propagación del virus. Recientes estudios sobre la aceptación de estas vacunas han mostrado que el temor a los efectos secundarios es la principal razón para no vacunarse^{10,11}. En consecuencia, una revisión sistemática de las estrategias para abordar las dudas sobre las vacunas reveló que informar de manera honesta sobre los potenciales efectos secundarios es vital para mejorar su aceptación entre la población¹².

Los datos de seguridad de las vacunas examinan si se produce una tasa estadísticamente más alta de un evento adverso (por ejemplo, fiebre) en el grupo vacunado en comparación con el grupo control, además de otros factores como la plausibilidad biológica y el tiempo transcurrido entre la vacunación y el inicio del evento adverso. Los datos publicados en los informes de ensayos clínicos iniciales informan que las reacciones más comúnmente notificadas por los participantes vacunados frente a COVID-19 incluyeron reacciones locales (como dolor en el lugar de la inyección) y reacciones sistémicas (por ejemplo, dolor de cabeza, dolores musculares)¹³⁻¹⁶. Por lo general, estas reacciones fueron de leves a moderadas y ocurrieron de manera transitoria¹⁷, mientras que la aparición de otras reacciones adversas graves o potencialmente mortales fueron muy infrecuentes³⁻⁶.

Hasta la fecha, los datos disponibles sobre los efectos secundarios de la vacuna frente a COVID-19 han sido publicados por estudios financiados por las compañías farmacéuticas y monitorizados por terceros. La promoción de estudios independientes que analicen la seguridad de las vacunas puede favorecer la aceptación por parte de la población, permitiendo el control efectivo de la propagación del virus. De igual manera, aunque el Sistema de Farmacovigilancia permite caracterizar la seguridad de las vacunas ofreciendo información acerca de las reacciones adversas, la notificación espontánea de estas reacciones adversas no permite conocer la prevalencia de las mismas debido a que estas notificaciones se suelen realizar por pacientes individualizados y son aquellas reacciones más importantes las que se suelen notificar. En cambio, la monitorización sistemática de las reacciones locales y sistémicas aparecidas tras la vacunación podría ser de utilidad para los profesionales de la salud y la población general. El presente estudio tiene como objetivo analizar la reactogenicidad de la primera y segunda dosis de una vacuna de ARNm frente a COVID-19. Específicamente, se estudió la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) en una muestra de trabajadores de un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva. Dado que se ha mostrado que las reacciones adversas no se distribuyen homogéneamente entre la población, también se analizaron los factores relacionados con una mayor reactogenicidad de la vacuna.

Métodos

Estudio postautorización, de evaluación de seguridad, unicéntrico, observacional. Para recopilar información sobre las reacciones locales

características. These findings could facilitate the identification of people at a higher risk of developing high reactogenicity to the vaccine, thereby making it possible to anticipate the appearance of adverse reactions and plan for their treatment.

y sistémicas de la vacuna de ARNm frente a COVID-19 BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) se tomó una muestra de conveniencia de 305 profesionales sanitarios y no sanitarios de un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva que recibieron la primera dosis de la vacuna entre enero y marzo de 2021, y fueron vacunados con la segunda dosis 21 días después. Todos los participantes tenían entre 18 y 65 años. La información se recopiló mediante la cumplimentación de un cuestionario donde se solicitó a los participantes que indicaran las reacciones locales y sistémicas experimentadas dentro de los siete días tras la administración de cada dosis de la vacuna.

Antes de la administración de cada dosis, todos los participantes fueron informados sobre las condiciones del estudio y el carácter anónimo y voluntario de su participación. El consentimiento informado para participar se obtuvo por escrito antes de la inclusión en el mismo.

El protocolo de este estudio de investigación ha sido aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía.

VARIABLES

Características de los participantes: Se registró el sexo y la edad de los participantes.

Infección previa por COVID-19: Se solicitó a los participantes que indicaran si habían recibido un diagnóstico confirmado de COVID-19 previo a la vacunación.

Cuestionario de reacciones adversas: Basado en los datos de seguridad disponibles en la ficha técnica de la vacuna BNT162b2¹⁸ se elaboró un cuestionario que incluyó una reacción local: dolor en el lugar de la inyección; y siete reacciones sistémicas: cefalea, fiebre, insomnio, artralgia o mialgia, náuseas, cansancio y malestar general. Además, dado que el sistema de farmacovigilancia de la EMA ha identificado otras reacciones adversas menos frecuentes, se permitió a los participantes indicar si habían experimentado otras reacciones.

Esta medida de reacciones adversas permitió: 1) registrar la prevalencia de cada una de las reacciones locales y sistémicas evaluadas, y 2) calcular la reactogenicidad total de la vacuna a través de la suma de las reacciones informadas por cada participante (rango 0-9) en cada dosis.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis descriptivos para caracterizar la muestra y examinar la frecuencia de las reacciones locales y sistémicas tras la primera y segunda dosis de la vacuna. Se utilizó la prueba de McNemar para evaluar las diferencias en la prevalencia de cada una de las reacciones adversas entre la primera y la segunda dosis de la vacuna. Se aplicó la prueba de chi-cuadrado de Pearson para estudiar la relación entre el sexo, la edad y cada una de las reacciones locales y sistémicas evaluadas en ambas dosis de la vacuna. La prueba *t* de Student para muestras relacionadas se utilizó para evaluar la diferencia en la reactogenicidad total entre la primera y segunda dosis. La prueba *t* de Student para muestras independientes se usó con el fin de comparar diferencias en la reactogenicidad total de la vacuna en la primera y segunda dosis según el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19. Finalmente, se utilizó un modelo de regresión lineal para evaluar la relación entre la reactogenicidad total de la primera y de la segunda dosis, controlando por las características individuales y la infección previa por COVID-19.

Resultados

De los 305 participantes iniciales, 291 completaron el cuestionario tras la primera y segunda dosis de la vacuna (tasa de respuesta de 95,4%), lo que constituyó la muestra final del estudio. De éstos, 200 fueron mujeres (68,7%), y la media de edad fue 48,46 [Desviación Típica (DT) = 11,77]. El 6,9% indicó haber recibido un diagnóstico positivo para COVID-19.

Tabla 1. Prevalencia de reacciones adversas tras la primera y la segunda dosis de la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19

	Primera dosis (%)	Segunda dosis (%)	P
Reacciones adversas			
Dolor en el lugar de la inyección	74,6	64,8	0,002
Cefalea	11,3	26,8	< 0,001
Fiebre	1,4	13,2	< 0,001
Insomnio	2,7	7,3	0,004
Artralgia o mialgia	5,5	18,5	< 0,001
Náuseas	1,4	8,7	< 0,001
Cansancio	9,3	25,1	< 0,001
Malestar general	6,9	30,7	< 0,001
Otras reacciones	9,3	23,4	< 0,001

Reacciones adversas de la vacuna frente a COVID-19

El 81,8% y el 84,0% de los participantes indicaron haber experimentado al menos una reacción adversa tras la primera y la segunda dosis de la vacuna, respectivamente. En la tabla 1 se muestra la prevalencia de reacciones adversas tras la primera y la segunda dosis. El análisis de las reacciones entre la primera y la segunda dosis mostró que las reacciones sistémicas fueron más frecuentes tras la segunda dosis, mientras que las reacciones locales aparecieron en mayor medida en la primera dosis.

El análisis de otras reacciones identificó un total de 15 reacciones diferentes tras la primera dosis y un total de 32 reacciones tras la segunda

dosis. Estas reacciones fueron leves, clasificándose en (1) reacciones similares a la gripe (escalofríos, dolor de garganta, estornudos, etc.); (2) reacciones similares a la alergia (como urticaria, herpes labial, etc.); (3) reacciones gastrointestinales (por ejemplo, diarrea, vómitos, dolor estomacal, etc.); (4) reacciones relacionadas con la ansiedad (taquicardias, bajada de tensión, mareos, etc.), y (5) otras reacciones (como dificultad en la visión, hemorragia nasal, etc.). La mayoría de estas reacciones aparecieron en casos aislados, afectando a 1 o 2 participantes. Las reacciones más frecuentes fueron los mareos tras la primera dosis (N = 12) y los escalofríos tras la segunda dosis de la vacuna (N = 18).

En la tabla 2 se muestra la prevalencia de reacciones adversas en función del sexo y la edad de los participantes.

Reactogenicidad total de la vacuna

El análisis de la reactogenicidad total de la vacuna mostró que el número de reacciones reportadas por los participantes tras la segunda dosis (M = 2,10; DT = 2,07) fue significativamente mayor que tras la primera dosis (M = 1,22; DT = 1,11; $p < 0,001$).

La reactogenicidad de la vacuna mostró diferencias en función del sexo, la edad y la infección previa por COVID-19 (Tabla 3). Las mujeres reportaron un mayor número de reacciones que los hombres tras la primera ($p < 0,05$) y segunda administración ($p < 0,001$) de la vacuna. En cuanto a la edad, los participantes de 18-55 años tuvieron una mayor reactogenicidad en la primera dosis ($p < 0,05$), pero no se encontraron diferencias significativas tras la segunda dosis de la vacuna ($p = 0,128$). Los participantes con una infección previa por COVID-19 mostraron mayor reactogenicidad en la primera dosis que el resto de los participantes ($p < 0,01$); sin embargo, no se encontraron diferencias tras la segunda dosis de la vacuna entre ambos grupos ($p = 0,441$). Además, el análisis de la reactogenicidad tras la primera dosis de los participantes con infección previa (M = 2,00; DT = 1,45) respecto de la segunda dosis de los participantes sin infección

Tabla 2. Prevalencia de reacciones adversas tras la administración de la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19 tras la primera y la segunda dosis en función del sexo y la edad de los participantes

	Hombres (N = 91)	Mujeres (N = 205)	p	18-55 años (N = 190)	> 55 años (N = 101)	p
	%	%		%	%	
Reacciones adversas primera dosis						
Dolor en el lugar de la inyección	62,6	80,0	0,002	77,9	68,3	0,074
Cefalea	6,6	13,5	0,085	14,7	5,0	0,012
Fiebre	1,1	1,5	0,785	1,1	2,0	0,518
Insomnio	2,2	3,0	0,698	2,1	4,0	0,357
Artralgia o mialgia	3,3	6,5	0,266	5,8	5,0	0,765
Náuseas	1,1	1,5	0,785	1,6	1,0	0,681
Cansancio	6,6	10,5	0,287	11,6	5,0	0,064
Malestar general	1,1	9,5	0,009	7,4	5,9	0,647
Otras	9,9	9,0	0,808	11,6	5,0	0,064
Reacciones adversas segunda dosis						
Dolor en el lugar de la inyección	55,6	69,0	0,027	69,4	56,4	0,029
Cefalea	14,4	32,5	0,001	29,0	22,8	0,253
Fiebre	3,3	17,8	0,001	14,5	10,9	0,387
Insomnio	3,3	9,1	0,080	8,1	5,9	0,509
Artralgia o mialgia	8,9	22,8	0,005	19,9	15,8	0,398
Náuseas	3,3	11,2	0,029	9,1	7,9	0,727
Cansancio	20,0	27,4	0,179	25,8	23,8	0,703
Malestar general	14,4	38,1	< 0,001	35,5	21,8	0,016
Otras	18,0	25,9	0,144	22,7	24,8	0,696

Tabla 3. Asociación de las características individuales y la infección previa por COVID-19 con la reactogenicidad total de la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2

Variables	Reactogenicidad total primera dosis		p	Reactogenicidad total segunda dosis		p
	M	(DT)		M	(DT)	
Sexo	Hombres	0,95 (0,92)	0,004	1,39 (1,56)	< 0,001	
	Mujeres	1,35 (1,17)		2,50 (2,18)		
Edad	18-55 años	1,34 (1,18)	0,017	2,29 (2,09)	0,128	
	> 55 años	1,01 (0,96)		1,90 (2,02)		
Contagio previo de COVID-19	Sí	2,00 (1,45)	0,001	2,50 (2,14)	0,441	
	No	1,17 (1,07)		2,13 (2,06)		

DT: Desviación Típica; M: Media.

previa (M = 2,13; DT = 2,06) no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,784$).

Finalmente, controlando por el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19, se observó que una alta reactogenicidad a la primera dosis estuvo relacionada con una mayor reactogenicidad en la segunda dosis de la vacuna ($\beta = 0,34$ [intervalo de confianza del 95% = 0,23-0,45]; $p < 0,001$).

Discusión

El objetivo de este estudio fue examinar la reactogenicidad a la vacunación frente a COVID-19 en una población de profesionales (sanitarios y no sanitarios) de un hospital de tercer nivel. Los hallazgos de los análisis realizados indican que la reactogenicidad varió según la dosis de la vacuna (primera o segunda), el sexo, la edad y la infección previa por COVID-19.

La frecuencia de las reacciones reportadas fue generalmente consistente con los resultados observados en los ensayos clínicos y estudios previos de las vacunas de ARNm frente a COVID-19^{3,4,13-16}, siendo la reacción más comúnmente informada el dolor en el lugar de la inyección. Las siguientes reacciones más comunes fueron la cefalea y el cansancio tras la primera dosis, y el malestar general y la cefalea en la segunda dosis. Además, de acuerdo con estudios previos de la vacuna BNT162b2^{14,15}, se encontró que las reacciones sistémicas se informaron con mayor frecuencia después de la segunda dosis de la vacuna, mientras que las reacciones locales se dieron en mayor medida en la primera dosis.

El análisis de las reacciones locales y sistémicas mostró diferencias en función de las características de los participantes. En cuanto al género, los resultados mostraron que las mujeres manifestaron una mayor reactogenicidad tras la primera y segunda dosis. Estas diferencias fueron especialmente notables tras la segunda dosis, donde seis de las reacciones evaluadas se dieron en mayor proporción en las mujeres. Los escasos estudios que han informado sobre la reactogenicidad de las vacunas por género muestran también un predominio en el sexo femenino en las reacciones comunes^{19,20}. Aunque parece probable que las diferencias en función del género sean comunes, aún no se han propuesto razones o mecanismos que expliquen este hecho. Estudios con otras vacunas sugieren que se trata de una relación compleja con muchos factores contribuyentes, como la formulación de las vacunas, diversas interacciones con el sistema inmunológico, polimorfismos genéticos entre poblaciones, etc.²¹. Consideramos que estas potenciales diferencias en la reactogenicidad deben ser abordadas por futuros estudios desarrollados con las vacunas frente a COVID-19.

Por lo general, la reactogenicidad de la vacuna BNT162b2 en función de la edad fue similar a los resultados mostrados en estudios previos^{5,16}. Probablemente relacionado con la inmunosenescencia²², la prevalencia de reacciones adversas disminuyó con la edad, apareciendo menos respuestas locales y sistémicas en los adultos mayores (> 55 años) que en los adultos más jóvenes (18-55 años). El análisis específico de los efectos adversos indicó que la cefalea en la primera dosis, y el dolor en el lugar de inyección y el malestar general en la segunda dosis se dieron con mayor frecuencia en los adultos más jóvenes. En cuanto a la reactogenicidad total de la vacuna BNT162b2, ésta mostró diferencias únicamente en la primera dosis de la vacuna, indicando que el grupo de adultos más jóvenes reportó un mayor número de reacciones adversas. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la segunda dosis de la

vacuna en los dos grupos de edad. En esta misma línea, estudios previos de vacunas de ARNm frente a COVID-19 coinciden en que las diferencias entre ambos grupos etarios son también mayores tras la primera dosis de la vacuna que tras la segunda dosis^{5,16}.

El presente estudio mostró una incidencia de eventos adversos auto-informados significativamente mayor tras la primera dosis de la vacuna BNT162b2 en los participantes que habían pasado la enfermedad por COVID-19 en comparación con aquellos sin una infección previa. Este resultado fue consistente con estudios previos que informaron que las personas con una infección previa por COVID-19 tienen casi el doble de probabilidades de experimentar una o más reacciones adversas en comparación con el resto^{23,25}. Estos hallazgos pueden ser explicados por el hecho de que los individuos recuperados de COVID-19 desarrollan un nivel de respuesta de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 superior después de un ciclo de vacunación que las personas sin una infección previa^{26,27}. Además, se ha mostrado que una sola dosis de la vacuna BNT162b2 induce respuestas de células T significativamente más fuertes en individuos con exposición previa al virus²⁸. En este sentido, recientemente se ha sugerido que la reactogenicidad tras la primera dosis de la vacuna en personas con una infección previa por COVID-19 puede equipararse a la de una segunda dosis, debido a que ya han estado en contacto con la enfermedad²⁴. Los resultados del análisis de las diferencias en la reactogenicidad de la primera dosis en las personas con infección previa y la segunda dosis de los que no habían tenido una infección previa en nuestro estudio no mostró diferencias significativas, lo que sustentaría esta hipótesis.

De igual manera, no encontramos diferencias en la reactogenicidad tras la segunda dosis entre el grupo con y sin infección previa por COVID-19. En este caso, al vacunarse con la segunda dosis, todos los participantes han estado expuestos al antígeno viral (ya sea por una infección previa o por vacunarse con la primera dosis), provocando una respuesta similar en ambos grupos tras la segunda dosis. De hecho, la respuesta de anticuerpos IgG frente a SARS-CoV-2 en personas con y sin infección previa después de la segunda dosis no ha mostrado diferencias significativas²⁹.

La relación encontrada en el presente estudio entre la reactogenicidad de ambas dosis evidencia que las personas que notificaron un mayor número de reacciones tras la primera dosis, también lo hicieron en la segunda dosis de la vacuna. Este hallazgo aporta información especialmente interesante para la vigilancia de las reacciones locales y sistémicas en la segunda dosis. Realizar un seguimiento de aquellas personas que manifestaron mayor reactogenicidad tras la primera dosis permitiría también identificar a las personas con alta probabilidad de presentar más reacciones tras la segunda dosis.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la información de las reacciones adversas se recopiló mediante cuestionarios autoinformados y, por lo tanto, fue subjetiva. En segundo lugar, es probable que exista algún sesgo debido al escaso número de participantes que informaron una infección previa por COVID-19. Otra limitación sería el periodo de seguimiento de las reacciones, ya que no se evaluaron más allá de los 7 días. No obstante, por lo general las reacciones a las vacunas frente a COVID-19 suelen aparecer en las primeras 24-48 horas, siendo poco frecuente su manifestación en días posteriores³⁰. Además, otra limitación del presente estudio es que no se evaluó la intensidad de las reacciones adversas. Por último, es necesario destacar que no se recogió información sobre las comorbilidades de los participantes y, dado que la población de

estudio solo incluye trabajadores en activo, no hay representación de la población mayor de 65 años, ni menores de 18 años.

A pesar de estas limitaciones, los resultados encontrados en esta investigación respaldan la idea de que las vacunas frente a COVID-19 son seguras a corto plazo y que existen algunos factores relacionados con su reactividad. Deseamos que los resultados encontrados en esta investigación faciliten a los profesionales sanitarios y de salud pública identificar a las personas con mayor probabilidad de experimentar una mayor reactividad frente a la vacuna COVID-19 y, como consecuencia de ello, informar adecuadamente a los receptores sobre los posibles efectos adversos a corto plazo y su manejo. Además, los hallazgos de este estudio son de interés para conocer el perfil de seguridad a corto plazo de la vacuna fuera del marco de los ensayos clínico. Transmitir esta información a la población podría ayudar a contrarrestar el efecto negativo de la información errónea o falsa acerca de la seguridad de las vacunas.

Bibliografía

- Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-93. DOI: 10.1016/j.ijsu.2020.04.018
- Parrado-González A, León-Jariego JC. Covid-19: factors associated with emotional distress and psychological morbidity in spanish population. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e1-e16.
- European Medicines Agency (EMA). Comirnaty - COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
- Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao I, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. OurWorldInData.org. 2021. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Figuerola JP, Bottazzi ME, Hotez P, Batista C, Ergonul O, Gilbert S, et al. Urgent needs of low-income and middle-income countries for COVID-19 vaccines and therapeutics. *Lancet.* 2021;397(10274):562-4.
- Sallam M. COVID-19 vaccine hesitancy worldwide: a concise systematic review of vaccine acceptance rates. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020160
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Medical students and SARS-CoV-2 vaccination: Attitude and behaviors. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020128
- Szmyd B, Karuga FF, Bartoszek A, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Attitude and behaviors towards SARS-CoV-2 vaccination among healthcare workers: A cross-sectional study from Poland. *Vaccines.* 2021;9:3. DOI: 10.3390/vaccines9030218
- Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy—A systematic review. *Vaccine.* 2015;33(34):4180-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.040
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Koloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:5:403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA.* 2021;325:21:2201-2. DOI: 10.1001/jama.2021.5374
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:27:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman, A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl*

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los resultados muestran el perfil sociodemográfico de las personas con mayor reactividad a la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19.

Estos hallazgos son de interés para conocer el perfil de seguridad a corto plazo de la vacuna fuera del marco de los ensayos clínicos, y permiten informar adecuadamente sobre los posibles efectos adversos y su manejo.

- J Med. 2020;383:25:2439-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
- Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Miltra P, et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *J Clin Biochem.* 2021;36(4):427-39. DOI: 10.1007/s12291-021-00968-z
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Comirnaty [internet]. AEMPS: Madrid, España; 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics.* 2006;118:5:2135-45. DOI: 10.1542/peds.2006-0461
- McNeil MM, Chiang IS, Wheeling JT, Zhang Y. Short-term reactogenicity and gender effect of anthrax vaccine: analysis of a 1967–1972 study and review of the 1955–2005 medical literature. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:3:259-74. DOI: 10.1002/pds.1359
- Petousis-Harris H. Factors associated with vaccine reactogenicity in school aged children and young adults following administration of two protein-based vaccines. PhD thesis Auckland: University of Auckland; 2012.
- Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C, Ivanoff B, Rappuoli R, Grubeck-Loebenstein B. Ageing and immunity: addressing immune senescence to ensure healthy ageing. *Vaccine.* 2010;28:3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
- ZOE COVID Symptom Study. Vaccine after effects more common in those who already had COVID-19 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>
- Baldoli A, Michon J, Appia F, Galimard C, Verdon R, Parienti JJ. Tolerance of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with a medical history of COVID-19 disease: a case control study. *Vaccine.* 2021;39:32:4410-3. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.06.054
- Tré-Hardy M, Cupaiolo R, Papeux E, Wilmet A, Horeanga A, Antoine-Mousiaux T. Reactogenicity, safety and antibody response, after one and two doses of mRNA-1273 in seronegative and seropositive healthcare workers. *J Infect.* 2021;83(2):237-79. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.025
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC. Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252230
- Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.30.21250843
- Predecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021;397:10280:1178-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Calder S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13:3. DOI: 10.3390/v13030422
- Lewandowsky S, Cook J, Schmid P, Holford DL, Finn A, Leask J, et al. The COVID-19 vaccine communication handbook. A practical guide for improving vaccine communication and fighting misinformation. 2021. Disponible en: <http://repository.essex.ac.uk/29625/>



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital

Reactogenicidad de la vacuna de ARNm BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en trabajadores de un hospital de tercer nivel

Cristina Palomo-Palomo¹, Dulce Guerra-Estévez¹, Alberto Parrado-González^{2,3}, Julia Estaire-Gutiérrez¹, Miguel Reyes-Malia¹, M. Mercedes Romero-Alonso¹

¹Hospital Pharmacy Department, Hospital Infanta Elena, Huelva. Spain. ²Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud, Huelva. Spain. ³Department of Social, Developmental and Educational Psychology, Universidad de Huelva, Huelva. Spain.

Author of correspondence

Alberto Parrado-González
Fundación Andaluza Beturia
para la Investigación en Salud
Hospital Juan Ramón Jiménez
Ronda Norte, s/n, 4^ª planta
21001 Huelva. Spain.

Email:
alberto.parrado@dpces.uhu.es

Received 25 October 2021;
Accepted 3 December 2021.
Early Access date (03/05/2022).
DOI: 10.7399/fh.13047

How to cite this paper

Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Reactogenicity of the BNT162b2 mRNA vaccine (Pfizer-BioNTech) against COVID-19 in workers of a tertiary hospital. *Farm Hosp.* 2022;46(3):152-6.

Abstract

Objective: To analyze the local and systemic reactions that appeared after the first and second dose of the BNT162b2 vaccine against COVID-19 (Pfizer-BioNTech) in a sample of workers from a tertiary hospital, and to identify the factors related to greater vaccine reactogenicity.

Method: A self-administered questionnaire was used to interview 291 workers from a tertiary hospital who received the BNT162b2 vaccine against COVID-19 between January and March 2021. The questionnaire included questions about the sociodemographic variables of the participants, previous COVID-19 infection, and local and systemic reactions after the first and second dose of the vaccine.

Results: The most common adverse reaction was soreness at the injection site, which was reported more frequently after the first dose of the vaccine. The systemic reactions evaluated were reported more frequently after the second dose of the vaccine. Women, younger adults, and subjects with a prior COVID-19 infection reported increased reactogenicity. Furthermore, high reactogenicity after the first dose was found to be related to a higher number of adverse reactions after the second dose of the vaccine.

Conclusions: The distribution of reactogenicity in the present study is consistent with the data reported in previous studies on the BNT162b2 vaccine, especially in terms of its association with the participants' cha-

Resumen

Objetivo: Analizar las reacciones locales y sistémicas aparecidas tras la primera y segunda dosis de la vacuna BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) frente a COVID-19 en una muestra de trabajadores de un hospital de tercer nivel, e identificar los factores relacionados con una mayor reactogenicidad a la vacuna.

Método: Se empleó un cuestionario autoadministrado para entrevistar a 291 trabajadores de un hospital de tercer nivel que recibieron la vacuna BNT162b2 frente a COVID-19 entre enero y marzo de 2021. El cuestionario incluyó preguntas acerca de las variables sociodemográficas de los participantes, infección previa de COVID-19 y las reacciones locales y sistémicas tras la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: La reacción más comúnmente informada fue el dolor en el lugar de la inyección, siendo más frecuente tras la primera dosis de la vacuna. Las reacciones sistémicas evaluadas se informaron con mayor frecuencia tras la segunda dosis de la vacuna. Las mujeres, los adultos más jóvenes y las personas con una infección previa por COVID-19 notificaron una mayor reactogenicidad. Además, una alta reactogenicidad tras la primera dosis estuvo relacionada con un mayor número de reacciones adversas tras la segunda dosis de la vacuna.

Conclusiones: La distribución de la reactogenicidad en el presente estudio es consistente con los datos reportados en los estudios realizados

KEYWORDS

COVID-19 vaccines/adverse events; SARS-CoV-2; BNT162b2 vaccine; Patient safety; Adverse events.

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19/efectos adversos; SARS-CoV-2; Vacuna BNT162b2; Seguridad del paciente; Efectos adversos.



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.

racteristics. These findings could facilitate the identification of people at a higher risk of developing high reactogenicity to the vaccine, thereby making it possible to anticipate the appearance of adverse reactions and plan for their treatment.

Introduction

COVID-19 is a disease caused by infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus, which has led to an unprecedented world pandemic with significant implications for public health, society and the economy^{1,2}. Global efforts to fight the pandemic have consisted in conducting extensive research and developing a vaccine able to prevent the infection. Even since the genetic sequence of SARS-CoV-2 was published on 11 January 2020, over 300 vaccine candidates have been analyzed in clinical or preclinical trials, with vaccines BNT162b2 (Comirnaty[®], Pfizer/BioNTech), mRNA-1273 (COVID-19 Vaccine Moderna[®]), ChAdOx1-S (COVID-19 Vaccine AstraZeneca[®]) and COVID-19 Vaccine Janssen having been granted conditional marketing authorization by the European Medicines Agency (EMA)^{3,6}.

Up to October 2021, the percentage of people vaccinated with at least one dose rose to 48.7%. However, low vaccination rates in low-income countries⁹ and the existence of a significant minority of people who have doubts regarding vaccines against COVID-19⁹ constitute a significant hurdle to effectively controlling the spread of the virus. Recent studies on the acceptance of these vaccines show that fear of side effects is the main reason for choosing not to get the COVID-19 jab^{10,11}. A systematic review of the strategies deployed to tackle people's doubts about vaccines revealed that providing the population with truthful information on potential side effects is vital to improve acceptance¹².

Vaccine safety analyses look into whether statistically significantly higher rates of a given adverse event (e.g. fever) are observed in the vaccinated group than in the control group. They also look into factors such as biological plausibility as well as the length of time elapsed between vaccination and the onset of an adverse event. According to the data from initial clinical trials, the most commonly reported adverse reactions by participants vaccinated against COVID-19 include local reactions (e.g. injection site soreness) and systemic reactions (e.g. headache, muscle pain)^{3,16}. Such reactions tend to be transient and of a mild-to-moderate nature¹⁷, with severe or life-threatening adverse reactions being very rare^{3,6}.

The data available to date on the side effects of vaccines against COVID-19 have been published in studies funded by pharmaceutical companies that manufacture them and monitored by third parties. The promotion of independent studies analyzing vaccine safety could favor acceptance by the population, allowing a more effective control of the spread of the virus. Likewise, although pharmacovigilance systems make it possible to characterize the safety profile of vaccines by providing information on adverse reactions, spontaneous reports of such adverse reactions do not provide any insights into the prevalence of those reactions given that the reports are normally made by individual patients who only tend to report significant reactions. On the other hand, systematic monitoring of the local and systemic reactions resulting from the vaccines could be useful to healthcare providers and to the general population alike.

The present study is aimed at examining the reactogenicity of the first and second dose of an mRNA vaccine against COVID-19. Specifically, an analysis was made of the reactogenicity of the BNT162b2 vaccine (Pfizer-BioNTech) in a group of workers from a third-level hospital of Huelva province. Given that it has been shown that adverse reactions are not evenly distributed among the population, consideration was also given to the factors related to the higher reactogenicity of the vaccine in some cases.

Methods

This was a single-center observational post-authorization safety study. A convenience sample of 305 healthcare and non-healthcare workers from a third-level hospital in Huelva province was obtained to gather information on the local and systemic reactions of mRNA vaccine BNT162b2 against a COVID-19 (Pfizer-BioNTech). All patients had received their first dose of the vaccine between January and March 2021, with the second dose being

administered to them 21 days later. All participants were aged between 18 and 65 years. Information was compiled through a questionnaire where participants had to state the local and systemic reactions experienced, if any, within seven days from receiving each jab of the vaccine.

Before administration of each dose, all participants were informed about the characteristics of the study, particularly about the anonymous and voluntary nature of their participation. Written informed consent was obtained from all subjects before their inclusion.

The protocol for this research study was approved by the Biomedical Research Ethics Committee of Andalusia.

Variables

Subject characteristics: The subjects' sex and age were duly recorded.

Previous infection with COVID-19: Participants were asked to state whether they had received a confirmed diagnosis of COVID-19 prior to vaccination.

Adverse event questionnaire: Based on the safety information on the BNT162b2 vaccine's SmPCs¹⁸, a questionnaire was prepared that included a local reaction (injection site soreness) and seven systemic reactions (headache, fever, insomnia, arthralgia or myalgia, nausea, fatigue and general malaise). Moreover, given that the EMA's pharmacovigilance system has identified other less frequent adverse reactions, participants were allowed to state whether they had experienced other reactions.

This analysis of adverse reactions made it possible to: (1) record the prevalence of each of the local and systemic reactions evaluated; and (2) calculate the vaccine's overall reactogenicity based on the sum of all the reactions reported by each participant (range 0-9) following each jab.

Statistical analysis

Descriptive analyses were carried out to characterize the sample and examine the incidence of local and systemic reactions following the first and second dose of the vaccine. McNemar's test was used to evaluate differences in prevalence between the adverse reactions reported following the first and the second dose of the vaccine. Pearson's chi-square test was applied to study the relationship between sex, age and each of the local and systemic reactions evaluated following each dose of the vaccine. Student's paired sample t test was used to evaluate the difference in overall reactogenicity between the first and second dose. Student's t test for independent samples was employed to compare differences in the overall reactogenicity of the first and second dose of the vaccine according to sex, age, and previous COVID-19 infection. Finally, a linear regression model was applied to evaluate the relationship between the overall reactogenicity of the first and second dose, controlling for individual differences and previous infection with COVID-19.

Results

Of the 305 initial participants, 291 filled out the questionnaire after receiving the first and second dose of the vaccine (95.4% response rate). That was definitive size of the study sample. Two-hundred of these 305 subjects were female (68.7%) and mean age was 48.46 [Standard Deviation (SD) = 11.77]. A total of 6.9% of participants declared having been previously diagnosed with COVID-19.

Adverse reactions of the vaccine against COVID-19

A total of 81.8% and 84.0% of participants, respectively, declared having experienced at least one adverse reaction following the first or the second jab of the vaccine. Table 1 shows the prevalence of adverse reactions following the first and second dose. An analysis of the reactions occurring between the first and the second dose shows that systemic reactions

Table 1. Prevalence of adverse reactions following the first and second dose of the BNT162b2 vaccine against COVID-19

	First dose (%)	Second dose (%)	P
Adverse reactions			
Infection site soreness	74.6	64.8	0.002
Headache	11.3	26.8	< 0.001
Fever	1.4	13.2	< 0.001
Insomnia	2.7	7.3	0.004
Arthralgia or myalgia	5.5	18.5	< 0.001
Nausea	1.4	8.7	< 0.001
Fatigue	9.3	25.1	< 0.001
General malaise	6.9	30.7	< 0.001
Other reactions	9.3	23.4	< 0.001

were more common after the second dose, while local reactions were more usual after the first dose.

Other reactions were also analyzed, yielding a total of 15 different reactions following the first jab and a total of 32 reactions after the second jab. These reactions, all of them all mild, were classified into (1) flue-like reactions (e.g. shivers, throat soreness, sneezing); (2) allergy-like reactions (e.g. rash, cold sores, etc.); (3) gastrointestinal reactions (e.g. diarrhea, vomiting, stomachache, etc.); (4) anxiety-related reactions (e.g. tachycardia, low blood pressure, dizziness, etc.); and (5) other reactions (e.g. impaired vision, nosebleeds, etc.). Most of these reactions appeared in isolated cases, affecting

1 or 2 participants. The most common reaction after the first dose was dizziness (n = 12) and the most common reaction after the second dose was shivering (n = 18).

Table 2 shows the prevalence of adverse reactions as a function of participant sex and age.

Overall reactogenicity of the vaccine

The overall reactogenicity analysis of the vaccine showed that the number of reactions reported by participants after receiving their second jab (M = 2.10; SD = 2.07) was significantly higher than the number of reactions reported after the first jab (M = 1.22; SD = 1.11; $p < 0.001$).

The vaccine's reactogenicity exhibited differences related to sex, age, and prior infection with COVID-19 (Table 3). Females reported a higher number of reactions than males following both the first ($p < 0.05$) and second administration ($p < 0.001$) of the vaccine. As regards age, although subjects between 18 and 55 years of age showed higher reactogenicity levels after the first jab ($p < 0.05$), no statistically significant differences were found following the second dose of the vaccine ($p = 0.128$). Participants with a prior COVID-19 infection had higher reactogenicity after the first dose than the rest of participants ($p < 0.01$) but no statistically significant differences were observed between the two groups following the second dose of the vaccine ($p = 0.441$). Furthermore, the reactogenicity analysis conducted after administration of the first jab in participants with a previous infection (M = 2.00; SD = 1.45) did not show statistically significant differences ($p = 0.784$) with respect to the second dose administered to patients with no previous COVID-19 infection (M = 2.13; SD = 2.06).

Finally, when controlling for sex, age and previous COVID-19 infection, it was observed that a high reactogenicity after the first dose was related with higher reactogenicity after the second dose of the vaccine ($\beta = 0.34$ [confidence interval 95% = 0.23-0.45], $p < 0.001$).

Table 2. Prevalence of adverse reactions following administration of the first and second dose of the BNT162b2 vaccine against COVID-19 as a function of sex and age

	Males (N = 91)	Females (N = 205)	p	18-55 years (N = 190)	> 55 years (N = 101)	p
	%	%		%	%	
Adverse reactions after the first dose						
Injection site soreness	62.6	80.0	0.002	77.9	68.3	0.074
Headache	6.6	13.5	0.085	14.7	5.0	0.012
Fever	1.1	1.5	0.785	1.1	2.0	0.518
Insomnia	2.2	3.0	0.698	2.1	4.0	0.357
Arthralgia or myalgia	3.3	6.5	0.266	5.8	5.0	0.765
Nausea	1.1	1.5	0.785	1.6	1.0	0.681
Fatigue	6.6	10.5	0.287	11.6	5.0	0.064
General malaise	1.1	9.5	0.009	7.4	5.9	0.647
Other	9.9	9.0	0.808	11.6	5.0	0.064
Adverse reactions after the second dose						
Injection site soreness	55.6	69.0	0.027	69.4	56.4	0.029
Headache	14.4	32.5	0.001	29.0	22.8	0.253
Fever	3.3	17.8	0.001	14.5	10.9	0.387
Insomnia	3.3	9.1	0.080	8.1	5.9	0.509
Arthralgia or myalgia	8.9	22.8	0.005	19.9	15.8	0.398
Nausea	3.3	11.2	0.029	9.1	7.9	0.727
Fatigue	20.0	27.4	0.179	25.8	23.8	0.703
General malaise	14.4	38.1	< 0.001	35.5	21.8	0.016
Other	18.0	25.9	0.144	22.7	24.8	0.696

Table 3. Relationship between the subjects' individual characteristics and their previous COVID infection status with overall reactogenicity after the first and second dose of the BNT162b2 vaccine

Variables		Overall reactogenicity after first dose M (SD)	p	Overall reactogenicity after second dose M (SD)	p
Sex	Males	0.95 (0.92)	0.004	1.39 (1.56)	< 0.001
	Females	1.35 (1.17)		2.50 (2.18)	
Age	18-55 years	1.34 (1.18)	0.017	2.29 (2.09)	0.128
	> 55 years	1.01 (0.96)		1.90 (2.02)	
Previous COVID-19 infection	Yes	2.00 (1.45)	0.001	2.50 (2.14)	0.441
	No	1.17 (1.07)		2.13 (2.06)	

M: Mean; SD: Standard Deviation.

Discussion

The purpose of this study was to examine the reactogenicity of a COVID-19 vaccine in a population of both healthcare and non-healthcare workers of a third-level hospital. The findings from the analyses carried out indicated that reactogenicity varied depending on the dose of the vaccine administered (first or second), sex, age, and whether subjects had been previously infected with COVID-19.

The observed incidence of reactions was, on the whole, consistent with the results of the clinical trials and other studies on mRNA vaccines against COVID-19^{3,4,13-16}, injection site soreness being the most commonly reported reaction. The next most commonly reported reactions were headache and fatigue following the first jab, and general malaise and headache after the second dose. Moreover, in line with previous studies on the BNT162b2 vaccine^{14,15}, it was found that systemic reactions were reported more frequently after the second dose of the vaccine, while local reactions occurred more commonly after the first dose.

The analysis of local and systemic reactions showed differences as a function of participants' characteristics. As far as gender is concerned. Results showed that females exhibited higher reactogenicity after the first and the second jab. These differences were particularly noteworthy following the second dose, where six of the evaluated reactions occurred predominantly in females. The scarce existing studies analyzing reactogenicity as a function of sex also show a predominance of common reactions in females^{9,20}. Although it seems likely that gender-based differences may be common, no reasons or mechanisms have as yet been proposed to explain this fact. Studies on other vaccines suggest that the sex-reactogenicity relationship is a complex one, influenced by a host of contributing factors such as vaccine formulation, interactions with the immune system, genetic polymorphisms across populations, etc.²¹. These potential differences in reactogenicity should be looked into by future studies on COVID-19 vaccines.

Overall, the age-based reactogenicity of the BNT162b2 vaccine was similar to that reported by previous studies^{15,16}. Probably as a result of immunosenescence²², the prevalence of adverse reactions decreased with age, with fewer local and systemic reactions being observed in older adults (> 55 years) than in younger ones (18-55 years). A specific analysis of adverse events indicated that headache following the first dose and injection site soreness and general malaise after the second dose were particularly common among younger adults. As regards the overall reactogenicity of the BNT162b2 vaccine, differences were only observed after the first jab of the vaccine, as a result of the fact that younger adults reported a higher number of adverse reactions. Nonetheless, no statistically significant differences were found between the two age groups following the second dose of the vaccine. In that regard, previous studies on mRNA vaccines against COVID-19 concur that differences between both age groups are also greater after the first dose of the vaccine than after the second one^{15,16}.

The present study found a significantly higher incidence of self-reported adverse events following the first jab of the BNT162b2 vaccine in participants who had had COVID-19 as compared with those without a previous COVID-19 infection. This finding was consistent with previous reports indicating that persons with a previous COVID-19 infection are twice as likely to experience one or more adverse reactions than those without a COVID-19 history^{23,25}. This may be explained by the fact that individuals

who recover from COVID-19 develop a stronger response to SARS-CoV-2 IgG antibodies following one dose of the vaccine than people without a previous infection^{26,27}. It has also been demonstrated that one single dose of the BNT162b2 vaccine induces a significantly stronger T cell immune response in individuals previously exposed to the virus²⁸. In this respect, it has recently been suggested that following their first dose of the vaccine, the reactogenicity demonstrated by people with a previous COVID-19 infection after the first dose of the vaccine is comparable to that observed following the second dose given that they have already been exposed to the disease²⁴. As part of this study, an analysis was performed of the reactogenicity after the first jab in people with no previous exposure to COVID-19 and after the second jab in people in those who had had the disease, with no significant differences being observed. This finding would seem to support our working hypothesis.

Similarly, no reactogenicity differences were found following the second dose between the groups with and without a previous COVID-19 infection. In this case, all the participants vaccinated with the second dose had been exposed to the viral antigen (either because of a prior infection or when receiving the first jab), with a similar response being elicited in both groups following the second dose. In fact, the response of the SARS-CoV-2 IgG antibodies in people with and without a previous infection after the second dose did not show any significant differences²⁹.

The relationship found in the present study between the reactogenicity of both doses indicates that the people who reported a higher number of reactions following the first dose also did so after the second dose of the vaccine. This finding contributes information that is particularly relevant for monitoring the local and systemic reactions occurring after administration of the second dose. Following up on those individuals who exhibited higher levels of reactogenicity after the first jab would also allow identification of people most likely to develop a higher number of reactions after the second dose of the vaccine.

This study presents with several limitations. Firstly, the information on adverse reactions was gathered using self-report questionnaires, which makes it subjective. Secondly, the presence of biases cannot be ruled out given the low number of participants who reported a previous infection with COVID-19. Another limitation has to do with the fact that the occurrence of reactions was only monitored for up to seven days as reactions following COVID-19 vaccination tend to appear within 24-48 hours as the occurrence of adverse events beyond that period is much less frequent³⁰. Another limitation of this study is the failure to evaluate the intensity of adverse reactions. Lastly, it must be mentioned that no information on the patients' comorbidities was collected and, given that the studied population only included active workers, no data was included on the population older than 65 years or younger than 18 years.

Despite these limitations, the results obtained in this study support the idea that vaccines against COVID-19 are safe in the short term and that there are a few factors related with their reactogenicity. Our wish is that the results obtained may help healthcare providers identify people at a higher risk of experiencing higher reactogenicity levels against COVID-19 so that people receiving the vaccine can be appropriately informed about its potential short-term adverse effects and how to manage them. Moreover, the findings of this study may contribute to a better understanding of the short-term safety profile of the vaccine outside the realm of clinical trials. Conveying this information to the general population may help counteract

the negative effects of false or erroneous information about the safety of COVID-19 vaccines.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Bibliography

- Nicola M, Alsafi Z, Sohrabi C, Kerwan A, Al-Jabir A, Iosifidis C, et al. The socio-economic implications of the coronavirus pandemic (COVID-19): A review. *Int J Surg.* 2020;78:185-93. DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.04.018
- Parrado-González A, León-Jariego JC. Covid-19: factors associated with emotional distress and psychological morbidity in Spanish population. *Rev Esp Salud Pública.* 2020;94:e1-e16.
- European Medicines Agency (EMA). Comirnaty - COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine AstraZeneca [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca>
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Janssen [internet]. EMA: Amsterdam, Netherlands; 2021. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>
- Ritchie H, Mathieu E, Rodés-Guirao I, Appel C, Giattino C, Ortiz-Ospina E, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19) [Internet]. OurWorldInData.org. 2021. Available at: <https://ourworldindata.org/coronavirus>
- Figuera JP, Bottazzi ME, Hotez P, Batista C, Ergonul O, Gilbert S, et al. Urgent needs of low-income and middle-income countries for COVID-19 vaccines and therapeutics. *Lancet.* 2021;397(10274):562-4.
- Sallam M. COVID-19 vaccine hesitancy worldwide: a concise systematic review of vaccine acceptance rates. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020160
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Medical students and SARS-CoV-2 vaccination: Attitude and behaviors. *Vaccines.* 2021;9:2. DOI: 10.3390/vaccines9020128
- Szmyd B, Karuga FF, Bartoszek A, Staniecka K, Siwecka N, Bartoszek A, et al. Attitude and behaviors towards SARS-CoV-2 vaccination among healthcare workers: A cross-sectional study from Poland. *Vaccines.* 2021;9:3. DOI: 10.3390/vaccines9030218
- Jarrett C, Wilson R, O'Leary M, Eckersberger E, Larson HJ. Strategies for addressing vaccine hesitancy—A systematic review. *Vaccine.* 2015;33(34):4180-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.040
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384:5:403-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389
- Chapin-Bardales J, Gee J, Myers T. Reactogenicity following receipt of mRNA-based COVID-19 vaccines. *JAMA.* 2021;325:21:2201-2. DOI: 10.1001/jama.2021.5374
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:27:2603-15. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Walsh EE, Frenck Jr RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman, A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med.* 2020;383:25:2439-50. DOI: 10.1056/NEJMoa2027906
- Kaur RJ, Dutta S, Bhardwaj P, Charan J, Dhingra S, Miltra P, et al. Adverse Events Reported From COVID-19 Vaccine Trials: A Systematic Review. *J Clin Biochem.* 2021;36(4):427-39. DOI: 10.1007/s12291-021-00968-z
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Comirnaty [internet]. AEMPS: Madrid, España; 2020. Available at: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf
- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, et al. Comparison of the Immunogenicity and Reactogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) L1 Virus-Like Particle Vaccine in Male and Female Adolescents and Young Adult Women. *Pediatrics.* 2006;118:5:2135-45. DOI: 10.1542/peds.2006-0461
- McNeil MM, Chiang IS, Wheeling JT, Zhang Y. Short-term reactogenicity and gender effect of anthrax vaccine: analysis of a 1967–1972 study and review of the 1955–2005 medical literature. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:3:259-74. DOI: 10.1002/pds.1359
- Petousis-Harris H. Factors associated with vaccine reactogenicity in school aged children and young adults following administration of two protein-based vaccines. PhD thesis Auckland: University of Auckland; 2012.
- Boraschi D, Del Giudice G, Dutel C, Ivanoff B, Rappuoli R, Grubeck-Loebenstien B. Ageing and immunity: addressing immune senescence to ensure healthy ageing. *Vaccine.* 2010;28:3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
- ZOE COVID Symptom Study. Vaccine after effects more common in those who already had COVID-19 [Internet]. 2021. Available at: <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>
- Baldoli A, Michon J, Appia F, Galimard C, Verdon R, Parienti JJ. Tolerance of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in patients with a medical history of COVID-19 disease: a case control study. *Vaccine.* 2021;39:32:4410-3. DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.06.054
- Tré-Hardy M, Cupaiolo R, Popleux E, Wilmet A, Horeanga A, Antoine-Mousiaux T. Reactogenicity, safety and antibody response, after one and two doses of mRNA-1273 in seronegative and seropositive healthcare workers. *J Infect.* 2021;83(2):237-79. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.03.025
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC. Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.02.23.21252230
- Saadat S, Rikhtegaran-Tehrani Z, Logue J, Newman M, Frieman MB, Harris AD, et al. Single dose vaccination in healthcare workers previously infected with SARS-CoV-2. *medRxiv.* 2021. DOI: 10.1101/2021.01.30.21250843
- Prendecki M, Clarke C, Brown J, Cox A, Gleeson S, Guckian M, et al. Effect of previous SARS-CoV-2 infection on humoral and T-cell responses to single-dose BNT162b2 vaccine. *Lancet.* 2021;397:10280:1178-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00502-X
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrea S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13:3. DOI: 10.3390/v13030422
- Lewandowsky S, Cook J, Schmid P, Holford DL, Finn A, Leask J, et al. The COVID-19 vaccine communication handbook. A practical guide for improving vaccine communication and fighting misinformation. 2021. Available at: <http://repository.essex.ac.uk/29625/>

Contribution to the scientific literature

This study provides an insight into the socio-demographic profile of individuals with higher reactogenicity levels to the BNT162b2 vaccine against COVID-19.

The findings presented here shed a promising light on the short-term safety profile of the vaccine outside the purview of clinical trials, providing information on potential adverse events and their management, which can be extremely valuable to patients.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento

Concordance between expectations and preferences of patients and evaluation criteria of the European Medicines Agency

Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado²,
Ángel Jesús Arias-Arias³, Santiago Martín-Rodríguez⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). España. ³Departamento de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Las Palmas. España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Av. Extremadura, Km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). España.

Correo electrónico:
pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 28 de octubre de 2021;
aceptado el 20 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/29/2022).
DOI: 10.7399/fh.13050

Cómo citar este trabajo

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Arias-Arias AJ, Martín-Rodríguez S. Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento. *Farm Hosp.* 2022;46(3):157-65.

Resumen

Objetivo: Los criterios de autorización de comercialización de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento se reflejan en los *European Public Assessment Reports*. El objetivo es describir las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos con respecto a sus tratamientos orales, y evaluar la concordancia con los resultados de los *European Public Assessment Reports*.

Método: Se elaboró una encuesta sobre las expectativas y preferencias de los pacientes oncohematológicos respecto a la supervivencia global y calidad de vida, con tres ítems: expectativas sobre el tratamiento, preferencias de beneficio y disposición a recibir tratamientos novedosos con resultados inmaduros. Se revisaron los *European Public Assessment Reports* de los fármacos indicados. Se utilizó el índice kappa (κ) para evaluar la concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes respecto al beneficio en supervivencia global y calidad de vida descrito en el *European Public Assessment Report* correspondiente. La concordancia entre la disposición de los pacientes a recibir nuevos tratamientos y los resultados de los *European Public Assessment Reports* se evaluó mediante la concordancia absoluta (Ao).

Abstract

Objective: The European Medicines Agency's marketing authorisation criteria for drugs are reflected in the *European Public Assessment Reports*. The objective is to describe the expectations and preferences of our onco-hematological outpatients with respect to their oral treatments, and to evaluate the concordance with the results of *European Public Assessment Reports*.

Method: A survey of onco-hematological patients' expectations and preferences about overall survival and quality of life was developed, with three items: expectations on treatment, preferences of benefit and willingness to receive novel treatments with non-definitive results. *European Public Assessment Reports* of the indicated drugs were reviewed. Kappa index (κ) was used to assess the agreement between patients' expectations and preferences respect to the benefit in overall survival and quality of life described in the corresponding *European Public Assessment Report*. Concordance between willingness of patients to receive novel treatments and *European Public Assessment Reports* results was evaluated by absolute agreement (Ao).

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Hematología;
Oncología médica; Calidad de la atención sanitaria;
Normativa sanitaria internacional.

KEYWORDS

Evidence-based medicine; Hematology;
Medical oncology; Quality of health care;
International health regulations.



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

Resultados: Se incluyeron 29 participantes y se consultaron 19 *European Public Assessment Reports* diferentes. Expectativas de los pacientes sobre su tratamiento: el 82,1% esperaba una mejora de la supervivencia global y calidad de vida; el valor κ entre las expectativas y los resultados de los *European Public Assessment Reports* fue de 0,091 (intervalo de confianza 95%: -0,025 a 0,207). Preferencias de los pacientes sobre el beneficio de su tratamiento: el 92,6% prefirió la calidad de vida; el valor κ fue de 0,016 (intervalo de confianza 95%: -0,127 a 0,160). Disposición a recibir tratamientos novedosos: el 82,1% de los participantes exigió un beneficio en la supervivencia global o en la calidad de vida; las exigencias se cumplieron en $A_o = 53,6\%$ de los pacientes.

Conclusiones: Se observó poca concordancia entre las expectativas y preferencias de nuestros pacientes oncohematológicos y los *European Public Assessment Reports*, según la supervivencia global y la calidad de vida. La mayoría de los pacientes preferían una mejora de la calidad de vida, pero también esperaban un aumento de la supervivencia global con su tratamiento. Casi la mitad de los pacientes no cumpliría con sus requisitos para recibir su medicación cuando ésta fuera autorizada.

Results: There were 29 participants, and 19 different *European Public Assessment Reports* were consulted. Patients' expectations about their treatment: 82.1% expected improvement in overall survival and quality of life; the κ value between expectations and results of *European Public Assessment Reports* was 0.091 (confidence interval 95%: -0.025 to 0.207). Patients' preferences about benefit of their treatment: 92.6% preferred quality of life; the κ value was 0.016 (confidence interval 95%: -0.127 to 0.160). Willingness to receive novel treatments: 82.1% participants demanded benefit in overall survival or quality of life; exigences were met in $A_o = 53.6\%$ of patients.

Conclusions: Little agreement was observed between expectations and preferences of our onco-hematological patients and *European Public Assessment Reports*, according to overall survival and quality of life. Most patients preferred an improvement in quality of life, but also expected an increase in overall survival with their treatment. Almost half of patients would not meet their requirements to receive their drug when it was authorized.

Introducción

El empoderamiento del paciente se ha convertido en una importante prioridad en los últimos años. No obstante, la falta de claridad conceptual y de una metodología específica dificultan la inclusión del paciente en el proceso de toma de decisiones clínicas^{1,2}. Por otro lado, la escasez de recursos que padecen los sistemas sanitarios y la creciente necesidad de asistencia sanitaria por parte de la población hacen que la fijación de prioridades en la práctica clínica sea algo esencial³. Asimismo, la Organización Mundial de la Salud ha publicado informes que apuntan a un gasto sanitario excesivo en determinadas áreas clínicas como oncología y hematología⁴.

En este contexto, ¿cómo podemos tener en cuenta la opinión de los pacientes y establecer prioridades? La respuesta a esta pregunta podría encontrarse en los estudios dedicados a evaluar las preferencias de los pacientes y en la evidencia científica que avala el uso de medicamentos. Las preferencias de los pacientes oncohematológicos están claras: incrementar la supervivencia y la calidad de vida (CdV), una buena muerte y preservar la propia dignidad^{5,8}. En lo relativo a la evidencia científica sobre los medicamentos, la supervivencia global (SG) y la CdV se consideran las variables más apropiadas para evaluar el beneficio obtenido por los pacientes oncohematológicos^{9,10}. Aunque la supervivencia libre de progresión (SLP) es una variable subrogada de considerable relevancia clínica, debe ser cuidadosamente analizada en función de cada contexto clínico, no estando exenta de controversia en muchos casos^{11,12}.

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) es la institución encargada de la regulación y control de los medicamentos en la Unión Europea (UE)¹³. Se ocupa, entre otras cosas, de evaluar los beneficios aportados por los nuevos fármacos. En la UE, los medicamentos deben ser autorizados antes de su comercialización. El sistema vigente contempla diversos procedimientos para solicitar dicha autorización. La mayoría de los medicamentos no se autorizan en la UE mediante un proceso centralizado, sino que son autorizados por las autoridades nacionales competentes de los estados miembros. Este procedimiento descentralizado permite a las empresas farmacéuticas solicitar autorización para comercializar un fármaco simultáneamente en varios países sin autorización previa en ninguno de ellos. Existe un procedimiento de reconocimiento mutuo que permite a empresas que tienen un fármaco autorizado en un estado reconocer esta autorización en otros países.

Por otro lado, el procedimiento centralizado permite comercializar un medicamento en base a una única evaluación, ya que la autorización concedida es válida en toda la UE. Las empresas farmacéuticas sólo deben presentar una única solicitud de autorización ante la EMA. El Comité de Medicamentos para Uso Humano lleva a cabo una evaluación científica y formula una recomendación a la Comisión Europea en cuanto a la autorización de un producto farmacológico. La autorización de comercialización centralizada de la Comisión Europea es válida en todos los estados de la UE. El uso del procedimiento centralizado es obligatorio para algunos medicamentos, tales como los utilizados para el tratamiento de enfermedades raras y de tumores. El procedimiento centralizado es un requisito legal que garantiza la eficacia y seguridad de los fármacos. La transparencia es

una característica importante del sistema europeo de regulación de medicamentos. Se publica un Informe Público Europeo de Evaluación (*European Public Assessment Report*, EPAR) para cada medicamento cuya autorización de comercialización se concede o deniega tras la evaluación de la EMA.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) son los estudios con mayor nivel de evidencia científica, lo que los convierte en la herramienta más robusta para analizar intervenciones en salud^{14,15}. Sin embargo, las agencias evaluadoras a menudo se ven obligadas a posicionar alternativas terapéuticas o autorizarlas con investigaciones menores, como estudios descriptivos retrospectivos¹⁶. La demanda por la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes de una mayor rapidez en la aprobación de nuevos fármacos podría favorecer la toma de decisiones basadas en datos prematuros, incrementando el grado de incertidumbre en torno a ellos. Esto podría tener importantes consecuencias para la eficacia, seguridad y eficiencia de los tratamientos autorizados, especialmente en el ámbito de las patologías oncohematológicas.

Teniendo en cuenta lo anterior, puede deducirse que no es fácil satisfacer las necesidades de los pacientes en el actual contexto económico-sanitario. Los profesionales de la salud e instituciones gubernamentales tienen una responsabilidad común: poner a disposición de los ciudadanos la mejor asistencia sanitaria disponible optimizando los recursos. Por este motivo, los estudios que analizan las demandas de los pacientes son una fuente enriquecedora de información para los sistemas sanitarios y podrían ayudar a mejorar la selección de los medicamentos más idóneos. Existen numerosas herramientas validadas destinadas a conocer las expectativas de los pacientes oncológicos. Trask *et al.* desarrollaron un cuestionario de 16 preguntas encaminado a evaluar la experiencia de los pacientes oncológicos¹⁷. Esta encuesta contiene información sobre las expectativas del efecto del tratamiento antitumoral en el aumento de la SG. No obstante, dicho trabajo no ofrece información acerca de si los pacientes esperan que su tratamiento mejore su CdV o sus preferencias entre la SG y la CdV. Rose *et al.* utilizaron un cuestionario para evaluar las preferencias asistenciales de los pacientes y las opiniones del personal facultativo¹⁸, analizando si los pacientes priorizaban más la SG o la CdV. Por otro lado, aunque los autores analizaron la perspectiva del médico en relación con la SG y la CdV de los pacientes, no preguntaron a los pacientes sobre sus expectativas en relación con las terapias recibidas. Gleason *et al.* analizaron la relación entre las expectativas de curación de los pacientes oncológicos antes de interactuar con su oncólogo y su decisión de seguir las recomendaciones de tratamiento¹⁹. Este estudio evaluó las expectativas de los pacientes acerca del efecto del tratamiento en sus posibilidades de curación, que no es exactamente lo mismo que aumentar su SG, o de mejorar su CdV. Sin embargo, este cuestionario no aportaba datos sobre las preferencias de los pacientes en la elección de la SG o la CdV.

El desarrollo de un estudio dirigido que englobe los datos ofrecidos por las citadas herramientas podría aportar información de gran interés. El objetivo de nuestro estudio es describir las expectativas y preferencias de nuestros pacientes oncohematológicos externos tratados con fármacos orales, y evaluar la concordancia con los resultados descritos en los EPAR.

Métodos

Basada en la literatura previa sobre las preferencias de los pacientes oncohematológicos⁵⁻⁸, se desarrolló una encuesta para recoger datos sobre pacientes externos de nuestro centro con diagnóstico oncológico. La herramienta se diseñó para registrar las expectativas y preferencias de los pacientes en relación con su tratamiento y posteriormente compararlas con los resultados de las variables finales —SG y CdV— recogidas en los EPAR¹³. El cuestionario, que comenzaba con una explicación inicial en la que se informaba a los pacientes sobre la garantía de anonimidad y el carácter voluntario de su participación, estaba dividido en dos partes. En la primera, se registraban las variables clínicas y sociodemográficas (edad, sexo y contexto clínico) de los participantes. La segunda constaba de tres ítems: (I) las expectativas de los pacientes sobre el beneficio obtenido por su tratamiento; (II) las preferencias de los pacientes sobre los posibles beneficios que puede aportar un tratamiento, y (III) la disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos. La selección de los pacientes estuvo a cargo de dos farmacéuticos hospitalarios en el área de dispensación a pacientes externos, entre enero y marzo de 2020. La herramienta fue entregada a los pacientes, quienes durante el proceso podían solicitar las explicaciones que consideraran necesarias en caso de duda. Posteriormente, se llevó a cabo la encuesta con el tiempo necesario y garantizándose la intimidad de los encuestados. La figura 1 muestra el cuestionario aplicado a los pacientes externos seleccionados.

Por otro lado, se llevó a cabo una búsqueda del primer EPAR publicado sobre el fármaco recibido por cada paciente para analizar los resultados de SG y CdV en la indicación correspondiente, registrándose los siguientes datos: fecha del informe, diseño del estudio, comparadores, magnitud del efecto de los tratamientos, *hazard ratio* (HR), intervalos de confianza (IC) y

significación estadística (*p*). Se consideró que el fármaco era beneficioso en materia de SG con respecto al comparador cuando se observaba una diferencia estadísticamente significativa en las medianas de SG. A su vez, se estimó que existía un beneficio en CdV cuando se objetivaba una diferencia estadísticamente significativa en cualquiera de las escalas analizadas respecto al comparador. Se excluyeron los estudios no aleatorizados sin brazo control debido a sus importantes sesgos. La principal limitación de estos estudios es la dificultad de establecer una inferencia causal del defecto de los tratamientos^{4,15}. La revisión de los informes fue realizada por tres farmacéuticos hospitalarios.

Posteriormente, se realizó un análisis para determinar la concordancia entre las preguntas I y II (expectativas y preferencias en relación con el beneficio de los tratamientos) y los resultados recogidos en los EPAR en términos de SG y CdV. Para ello, se utilizó el índice kappa (κ) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), de acuerdo con la siguiente fórmula: $\kappa = [\text{concordancia observada (Ao)} - \text{concordancia esperada (Ae)}] / (1 - \text{Ae})$. La Ao se definió como la respuesta más consensuada, y la Ae como la concordancia esperada de acuerdo con el número de respuestas posibles para cada pregunta. Se siguieron los criterios de Landis y Koch para interpretar la fuerza de concordancia de los valores κ^{20} : se interpretó que un valor $< 0,0$ indicaba falta de concordancia, $< 0,2$ concordancia insignificante, $0,21-0,4$ concordancia leve, $0,41-0,6$ concordancia moderada, $0,61-0,8$ concordancia significativa, y $0,81-1$ concordancia casi perfecta. Las respuestas a la pregunta III se compararon con los resultados de los EPAR a fin de evaluar la disposición y la exigencia de los pacientes de recibir tratamientos novedosos con resultados preliminares que mostraran un beneficio incierto en la SG o la CdV. En este caso, el parámetro Ao se utilizó para determinar la concordancia, ya que no fue posible calcular el valor κ . Se presumió que los pacientes que estaban dispuestos a recibir estos nuevos tratamientos,

Figura 1. Cuestionario sobre las expectativas y preferencias de los pacientes externos oncohematológicos en relación con el tratamiento de su patología.

Le formularemos una serie de preguntas acerca de sus expectativas y preferencias en relación con el tratamiento oncológico que recibe o que tiene programado. Se trata de un cuestionario anónimo administrado a pacientes en tratamiento oncológico y que están dispuestos a participar. Le asistiremos con cualquier duda que le pudiera surgir durante la cumplimentación del cuestionario. Por favor, proporcione la siguiente información antes de continuar:

Edad:
Sexo:
Tratamiento recibido:
Contexto clínico:

Ítems:

I. **Expectativas acerca de los beneficios que supone el tratamiento:**
¿Qué beneficio piensa que le ofrecerá el tratamiento que recibe en comparación con otros fármacos?
a) Mayor supervivencia
b) Mejor calidad de vida
c) Mejora tanto de la supervivencia como de la calidad de vida
d) Ninguno

II. **Preferencias en relación con los beneficios que puede ofrecer un tratamiento:**
¿Qué beneficio preferiría obtener del tratamiento que recibe?
a) Mayor supervivencia
b) Mejor calidad de vida
c) Ninguno

III. **Disposición a recibir tratamientos novedosos cuyos resultados aún no son definitivos:**
¿Estaría dispuesto a recibir un tratamiento nuevo cuyos beneficios en supervivencia o calidad de vida sean aún inciertos puesto que los ensayos clínicos realizados no presentan resultados definitivos sobre su eficacia?
a) Sí
b) No

independientemente de los datos del EPAR, no tenían exigencias y que los pacientes que no estaban dispuestos a someterse a estos tratamientos en cambio sí tenían exigencias. En este grupo de pacientes, se consideró que aquellos tratados con medicamentos asociados con un beneficio en SG o CdV habían visto satisfechas sus exigencias, mientras que aquellos tratados con fármacos no beneficiosos desde el punto de vista de la SG o la CdV no las habían visto satisfechas. Todos los cálculos se realizaron con el programa estadístico SPSS® v.18, considerándose un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

La encuesta fue cumplimentada por 29 participantes, 15 (51,7%) mujeres y 14 (48,3%) hombres. La mediana de edad de los pacientes fue de

64 (28-75) años. Los tratamientos registrados se distribuyeron de la siguiente forma: 4 (13,8%) pacientes con nilotinib, 3 (10,3%) con sunitinib, 3 (10,3%) con lenalidomida, 3 (10,3%) con capecitabina, 2 (6,9%) con abiraterona, 2 (6,9%) con enzalutamida y 12 (41,4%) con otros fármacos. Los contextos clínicos de los encuestados fueron los siguientes: 4 (13,8%) presentaban carcinoma renal de células claras de nueva aparición, 4 (13,8%) cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, 3 (10,3%) mieloma múltiple refractario, 3 (10,3%) leucemia mieloide crónica de reciente diagnóstico, 2 (6,9%) cáncer de mama de reciente aparición, 2 (6,9%) cáncer de mama refractario, y 13 (37,9 %) otras neoplasias. Los datos de los pacientes se detallan en la tabla 1.

Se registraron un total de 19 indicaciones diferentes, recibiendo algunos pacientes el mismo tratamiento para la misma indicación. Los EPAR evaluaron

Tabla 1. Datos de los participantes y respuestas al cuestionario

Núm. de paciente	Edad (años)	Sexo	Fármaco	Contexto clínico	Respuesta a pregunta I	Respuesta a pregunta II	Respuesta a pregunta III
1	75	Mujer	Abemaciclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	c	b	b
2	75	Hombre	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	c	b	a
3	82	Hombre	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	c	b	a
4	75	Mujer	Capecitabina	Cáncer de mama resistente tras recaída a quimioterapia	c	b	b
5	68	Mujer	Capecitabina	Cáncer de colon (terapia adyuvante)	c	b	b
6	58	Mujer	Capecitabina	Cáncer de recto	b	b	b
7	63	Mujer	Dabrafenib + trametinib	Melanoma metastásico con mutación del gen BRAF V600E	c	b	a
8	68	Hombre	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	c	b	b
9	70	Hombre	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	c	b	b
10	64	Mujer	Everolimus	Cáncer de mama tras tratamiento endocrino	b	b	b
11	82	Hombre	Ibrutinib	Linfoma no-Hodgkin de células del manto resistente	c	b	b
12	58	Mujer	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	a	b	b
13	77	Mujer	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	c	a	b
14	78	Hombre	Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	c	b	b
15	60	Hombre	Lenvatinib	Carcinoma papilar tiroideo resistente a yodo radiactivo	c	b	b
16	81	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica resistente	b	b	b
17	57	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
18	57	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
19	73	Mujer	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	c	b	b
20	43	Mujer	Osimertinib	Adenocarcinoma pulmonar no microcítico resistente	c	b	a
21	42	Mujer	Ribociclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	c	b	b
22	64	Hombre	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular	a	b	a
23	28	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
24	63	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	a	b
25	63	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
26	65	Hombre	Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	c	b	b
27	61	Hombre	Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal de nueva aparición	c	-	b
28	53	Mujer	Temozolomida + Capecitabina	Tumor neuroendocrino de origen gastrointestinal	c	b	a
29	63	Hombre	Vismodegib	Carcinoma basocelular localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia	c	b	b

los siguientes fármacos²¹: abemaciclib, abiraterona, capecitabina, dabrafenib en combinación con trametinib, enzalutamida, everolimus, ibrutinib, lenalidomida, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, sorafenib, sunitinib, imatinib y vismodegib. Los informes consultados habían sido publicados entre 2006 y 2018. Los diseños de los estudios recogidos en los informes fueron de los siguientes tipos: ECA de superioridad en 12 casos (63,2%), ECA de no inferioridad en 3 (15,8%) y 4 estudios no aleatorizados sin brazo control (21%). En 8 estudios (42,1%) se utilizó placebo como comparador. Para 15 indicaciones (78,9%) se disponía de datos comparativos de SG, mientras que para 6 indicaciones (31,6%) existían datos comparativos relativos a CdV. La tabla 2 contiene los resultados individuales de los EPAR consultados.

La tabla 3 proporciona información sobre las expectativas de los pacientes en cuanto a su medicación (pregunta I), sus preferencias sobre el beneficio proporcionado por el tratamiento (pregunta II) y su disposición a recibir un tratamiento novedoso con una mejora incierta de la SG o la CdV (pregunta III). Un paciente no contestó la pregunta II. Otro fue tratado con una combinación de fármacos —capecitabina con temozolomida— sin indicación autorizada por la EMA, por lo que las respuestas a las preguntas I, II y III no pudieron incluirse en el análisis en este caso. Las respuestas individuales de cada paciente se recogen en la tabla 1.

Atendiendo a la disposición de los pacientes a recibir un tratamiento novedoso cuyos beneficios en SG o CdV son aún inciertos (pregunta III),

Tabla 2. Resultados individuales de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (*European Public Assessment Report, EPAR*) consultados

Fármaco [†]	Indicación o contexto clínico	Fecha del informe	Diseño del estudio	Comparador	Datos de SG [‡] comparativos	Diferencia de medianas de SG [‡] entre los grupos experimental y control [meses (IC 95%)]	HR de SG [%IC] [‡]	Significación estadística de SG [‡]	Datos de CdV [§] comparativos	Diferencia de medianas de CdV [§] entre los grupos experimental y control (meses)	HR de CdV ^{§¶}	Significación estadística de CdV ^{§¶}
Abemaciclib	Cáncer de mama metastásico (tratamiento inicial)	26/07/2018	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	Medianas no alcanzadas	1,1 [IC 95%: 0,68-1,60]	P = 0,80	No	-	-	-
Abiraterona con prednisona (baja dosis)	Cáncer de próstata metastásico de alto riesgo de nueva aparición	12/10/2017	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (NA, NA) - 34,73 (33,05, NA) [§]	0,621 [IC 95%: 0,509-0,726]	P < 0,0001	Sí	BPI-SF: sin datos globales; FACTP: 4,6 meses; BFI: medianas no alcanzadas; EQ-5D-5L: sin datos	BPI-SF: sin datos globales; FACTP: 0,853 [IC 95%: 0,736-0,989]; BFI: 0,652 [95% CI: 0,527-0,805]; EQ-5D-5L: sin datos	BPI-SF: diferencias significativas; FACTP: p = 0,0322; BFI: p = 0,0001; EQ-5D5L: sin diferencias significativas
Capecitabina	Cáncer de mama resistente tras recaída a quimioterapia	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Capecitabina	Cáncer de colon (terapia adyuvante)	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Capecitabina	Cáncer del recto	02/04/2008	Ensayo clínico abierto aleatorizado, no inferioridad	5-fluorouracilo	Sí	1*	0,97 [IC 97,5%: 0,84-1,14]	Sin diferencias	No	-	-	-
Dabrafenib + trametinib	Melanoma metastásico con mutación del gen BRAF V600E	02/09/2015	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Dabrafenib	Sí	6,4	0,71 [IC 95%: 0,55-0,92]	P = 0,011	Sí	EORTC QLQC30: 3,7-5,8 puntos en las semanas 8, 16 y 24. EQ-5D: sin datos	-	EORTC QLQC30: p < 0,05 en las semanas 8, 16 y 24. EQ-5D: sin datos
Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración	23/10/2014	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (31,7, NA) - 31,0 (28,9, NA) [§]	0,73 [IC 95%: 0,626-0,852]	P < 0,0001	Sí	FACTP: 11 meses; EQ-5D: sin datos; BPI: 0,3 puntos	FACTP: 0,625 [IC 95%: 0,542-0,720]; EQ-5D: sin datos; BPI: sin datos	FACTP: p < 0,0001; EQ-5D: sin diferencias significativas; BPI: p = 0,082
Everolimus	Cáncer de mama tras terapia endocrina	21/06/2012	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (20,7, NA) - NA (NA, NA) [§]	0,77 [IC 95%: 0,57-1,04]	P < 0,046	Sí	EORTC QLQ-C30: -5 +2 entre las semanas 0 y 54	EORTC QLQ-C30: sin datos	EORTC QLQ-C30: sin diferencias significativas a favor de la intervención

Tabla 2 (cont.). Resultados individuales de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (*European Public Assessment Report, EPAR*) consultados

Fármaco ¹	Indicación o contexto clínico	Fecha del informe	Diseño del estudio	Comparador	Datos de SG ² comparativos	Diferencia de medianas de SG ² entre los grupos experimental y control [meses (IC 95%)]	HR de SG [%IC] ²	Significación estadística de SG ²	Datos de CdV ³ comparativos	Diferencia de medianas de CdV ³ entre los grupos experimental y control (meses)	HR de CdV ³ ¹¹	Significación estadística de CdV ³ ¹¹
Ibrutinib	Linfoma no-Hodgkin de células del manto resistente	24/07/2014	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Lenalidomida	Mieloma múltiple resistente	13/01/2012	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	6,5	0,833 [IC 95%: 0,687-1,009]	P = 0,045	No	-	-	-
Lenvatinib	Cáncer papilar tiroideo resistente a yodo radiactivo	26/03/2015	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (30,9, NA) - 19,1 (14,3, NA) ⁵	0,53 [IC 95%: 0,34-0,82]	P = 0,0051	No	-	-	-
Nilotinib	Leucemia mieloide crónica resistente	20/12/2010	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Nilotinib	Leucemia mieloide crónica de nueva aparición	20/12/2010	Ensayo clínico abierto aleatorizado, superioridad	Imatinib	Sí	-	0,7108 [IC 95%: 0,30-1,66]	P = 0,4215	No	-	-	-
Osimertinib	Adenocarcinoma pulmonar no microcítico resistente	17/12/2015	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Ribociclib	Cáncer de mama metastásico (terapia inicial)	22/06/2017	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	NA (NA, NA) - 33 (33, NA) ⁵	0,746 [IC 95%: 0,517-1,078]	P = 0,059	Sí	EORTC QLQ-C30: -1,5	EORTC QLQ - C30: 0,890 [IC 95%: 0,670-1,182]	EORTC QLQ - C30: sin diferencias significativas
Sorafenib	Carcinoma hepatocelular	20/09/2007	Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, superioridad	Placebo	Sí	2,8	0,6931 [IC 95%: 0,5549-0,8658]	P = 0,000583	No	-	-	-
Sunitinib	Carcinoma renal de células claras no tratado	13/11/2006	Ensayo clínico abierto aleatorizado, superioridad	IFN-α	Sí	Medianas no alcanzadas	-	-	Sí	FACT-G: 5,412 en ciclos 1-10, EQ-5D Index: 0,006-0,047 en ciclos 1-10 y EQ-VAS: 3,514-8,223 en ciclos 1-10	FACT-G: sin datos, EQ-5D Index: sin datos y EQ-VAS: sin datos	FACT-G: p < 0,0001 en ciclos 1-10, EQ-5D Index: diferencias significativas hasta el ciclo 5 y EQ-VAS: p < 0,05 en ciclos 1-10
Imatinib	Tumor estromal gastrointestinal de nueva aparición	28/10/2015	Ensayo clínico aleatorizado, superioridad	Imatinib (diferentes dosis)	Sí	Medianas no alcanzadas	-	-	No	-	-	-
Vismodegib	Carcinoma basocelular localmente avanzado no candidato a cirugía o radioterapia	25/04/2013	Estudio no aleatorizado sin grupo control	-	No	-	-	-	No	-	-	-

¹Los esquemas estándar asociados con el nuevo fármaco y su comparador no se detallan para simplificar la información en la tabla. ²HR: hazard ratio. SG: supervivencia global. %IC: porcentaje del intervalo de confianza. ³CdV: calidad de vida. ⁴Las siglas que figuran en esta columna corresponden a los nombres de las distintas escalas analizadas en la bibliografía; ⁵NA: no alcanzado. ⁶Porcentaje del intervalo de confianza = 97,5%.

Tabla 3. Resultados del análisis estadístico

A) Resultados generales de las respuestas de los encuestados y de los Informes Públicos Europeos de Evaluación (European Public Assessment Report, EPAR)

		n (%)	
		Pacientes	EPAR [†] consultado
(I) Expectativas de los pacientes sobre los beneficios del tratamiento recibido (N = 28)	Incremento SG [‡]	2/28 (7,1%)	5/28 (17,8%)
	Mejora CdV [§]	3/28 (10,7%)	4/28 (14,3%)
	Ambos criterios	23/28 (82,1%)	5/28 (17,8%)
(II) Preferencias de los pacientes en relación con los beneficios de un tratamiento (N = 27) [¶]	Ninguna	0	14/28 (50%)
	Incremento SG [‡]	2/27 (7,4%)	10/27 (37,0%)
	Mejora CdV [§]	25/27 (92,6%)	9/27 (33,3%)
(III) Disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos (N = 28)	Ninguna	0	0
	Sin exigencias	5/28 (17,9%)	Concuerda en ausencia de exigencias 5/5 (100,0%) 5/28 (17,9%)
	Con exigencias	23/28 (82,1%)	Concuerda en exigencias 10/23 (43,5%) 10/28 (35,7%) No concuerda en exigencias 13/23 (56,5%) 13/28 (46,4%)

[†]EPAR: Informe público europeo de evaluación. El número total de EPAR consultados se consideró igual al número de pacientes (N) que respondieron a cada pregunta: 28 EPAR para las preguntas I y III y 27 para la pregunta II. Hay pacientes con la misma indicación terapéutica y que, por tanto, comparten el mismo EPAR (19 indicaciones diferentes en total). [‡]SG: supervivencia global. [§]CdV: calidad de vida. [¶]Los resultados de los EPAR fueron: 5 aumento de SG, 4 mejora de la CdV, 5 aumento de ambos criterios, y 13 casos en los que no mejoró ninguno de los dos. Este es el motivo por el que la suma de los porcentajes de los EPAR no es igual al 100%.

B) Concordancia entre las respuestas de los pacientes y los Informes Públicos Europeos de Evaluación (European Public Assessment Report, EPAR)

	Ao [†]	κ [‡] (IC 95%)	p
(I) Expectativas de los pacientes sobre los beneficios del tratamiento recibido	7/28 (25%)	0,091 (-0,025 a 0,207)	0,079
(II) Preferencias de los pacientes en relación con los beneficios de un tratamiento	9/27 (33,3%)	0,016 (-0,127 a 0,160)	0,757
(III) Disposición de los pacientes a recibir tratamientos novedosos con resultados no definitivos	15/28 (53,6%)	-	-

[†]Ao: concordancia observada. [‡]κ: valor kappa.

los resultados de los EPAR cumplieron los requisitos de 10 (43,5%) participantes con exigencias, pero no las de otros 13 (56,5%) de estos pacientes. Tomando en consideración el número total de pacientes (N = 28), en 13 (46,4%) de ellos no se cumplieron sus requisitos para acceder a un tratamiento nuevo sin datos confirmatorios de mejorar la SG y la CdV. La tabla 3A describe los resultados generales de las respuestas de los participantes y de los EPAR en relación con las preguntas y respuestas de la encuesta.

Atendiendo a los valores κ estimados, se observó una concordancia insignificante entre los resultados reflejados en los EPAR y las respuestas de los pacientes sobre sus expectativas en cuanto a su medicación (pregunta I) y sus preferencias sobre el beneficio proporcionado por un tratamiento (pregunta II). Se calculó un Ao = 53,6% entre las respuestas de los pacientes y los resultados de los EPAR en cuanto a su disposición a recibir un tratamiento nuevo cuya capacidad de mejorar la SG o la CdV es aún incierta (pregunta III). Los valores de Ao y las concordancias entre las respuestas de los pacientes y los EPAR se recogen en la tabla 3B.

Discusión

Los criterios empleados para la concesión de autorizaciones de comercialización de medicamentos por la EMA se describen a través de los EPAR. En el presente estudio, los resultados de las variables finales descritas en los EPAR (SG y CdV) no cumplían plenamente las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos. La opinión de los pacientes sobre su tratamiento debería constituir uno de los pilares más importantes a la hora de elegir un tratamiento. De esta manera, se favorecería el empoderamiento de los pacientes en la toma de decisiones clínicas.

En este trabajo, las variables seleccionadas para evaluar la eficacia de los tratamientos descritos en los EPAR, de acuerdo con las preferencias de los participantes, fueron la SG y CdV[§]. Se trata de las variables más relevantes para pacientes oncohematológicos^{9,10}. La SLP también es importante, ya que podría constituir un buen indicador de la respuesta al tratamiento. Sin embargo, la excluimos del estudio ya que su interpretación podría entrañar un nivel más alto de subjetividad que las variables seleccionadas, al depender de múltiples factores tales como el centro de investigación donde se realice el análisis, los criterios de progresión, etc. De igual manera, se han descrito contextos clínicos con una correlación dudosa entre SG y SLP, que requerían un análisis en mayor profundidad. Un ejemplo serían los casos de cáncer de pulmón o de ovario^{2,22}. Por último, los pacientes mayores o de bajo nivel sociocultural podrían tener dificultades para interpretar el concepto de SLP al completar la encuesta.

El criterio elegido para considerar el beneficio obtenido tanto en SG como CdV fue la diferencia estadísticamente significativa entre los brazos experimental y control. Para el desarrollo de este estudio hubiera sido razonable evaluar la relevancia clínica del efecto del tratamiento. No obstante, se decidió no tomar en cuenta la relevancia clínica debido a la heterogeneidad de las patologías analizadas, la controversia en torno a establecer un umbral de relevancia clínica y la falta de consenso en ciertos contextos clínicos. La incorporación del concepto de relevancia clínica podría reducir el número de tratamientos evaluados positivamente en términos de SG y/o CdV, dando lugar a una menor correspondencia entre las opiniones de los pacientes y los resultados de los EPAR. Además, el uso de tratamientos subóptimos o de placebo como brazo control en los ECA, en lugar de tratamientos activos, podría influir en los resultados^{23,24}. La ausencia de comparaciones directas

o indirectas en los ensayos incluidos en los EPAR supuso una limitación adicional a la hora de evaluar el beneficio de los nuevos tratamientos frente al *gold standard*. Por otro lado, no se asumió que los estudios no aleatorizados pudieran demostrar el beneficio asociado a un determinado tratamiento. En estudios con este diseño es difícil determinar la influencia de la patología, de las características basales de la población y de otras variables en los resultados^{14,15}.

A pesar de no haber aplicado el criterio de relevancia clínica, casi la mitad de nuestros pacientes externos oncohematológicos recibió un tratamiento que no había demostrado beneficio en SG o CdV según los EPAR de la EMA. La ausencia de diferencias estadísticamente significativas en SG entre los nuevos fármacos respecto a sus comparadores es comprensible en contextos clínicos tempranos o en pacientes con seguimiento insuficiente²⁵. Sin embargo, la ausencia de beneficio en la CdV de los tratamientos autorizados por la EMA es difícil de justificar considerando la importancia de esta variable²⁶. Casi todos nuestros pacientes prefirieron conseguir mejoras en CdV que un incremento en su SG. Este hallazgo ya había sido publicado por otros autores⁶.

A pesar de su enorme impacto económico⁴, la EMA no evalúa los costes asociados con los tratamientos oncohematológicos. Por este motivo, parece razonable que los EPAR delimiten con precisión los beneficios de los fármacos de reciente aparición frente a sus alternativas terapéuticas en un contexto clínico determinado. En este sentido, el diseño de ensayos clínicos que evalúan los medicamentos es de fundamental importancia. El acceso acelerado a los medicamentos considerando resultados prematuros, estudios no aleatorizados o cuya validez no está clara, podría aumentar la incertidumbre de la relación beneficio-riesgo. Este hecho se ha comprobado en la revocación de la autorización concedida para la comercialización de olaratumab en combinación con doxorubicina para el sarcoma de tejidos blandos²⁷ o en la autorización de osimertinib para cáncer de pulmón basada en estudios no aleatorizados, cuando ya existían alternativas autorizadas fundamentadas en ECA²⁸.

Un análisis crítico de la evidencia científica por distintos profesionales de la salud a través de su participación en comités científicos multidisciplinares, considerando también la opinión de los pacientes, podría favorecer la optimización de la selección de los fármacos. Asimismo, hemos observado que casi la mitad de nuestros pacientes externos oncohematológicos no hubieran estado dispuestos a recibir su tratamiento, puesto que sus exigencias no habían sido cubiertas por los criterios de autorización de la EMA. Finalmente, tomar toda esta información en consideración durante el proceso de selección del tratamiento podría contribuir al empoderamiento de los pacientes.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, el cuestionario utilizado no era una herramienta validada. Esto se debe a que no encontramos ningún cuestionario estándar que permitiera recoger toda la información requerida para desarrollar el estudio. Seleccionar preguntas individuales de distintos cuestionarios no nos pareció una alternativa aceptable^{17,19}. Por ello, fue necesario diseñar un nuevo cuestionario. Otra limitación de nuestro trabajo fue el tamaño de la muestra. Los resultados

obtenidos deberán ser confirmados mediante estudios que incluyan a un número mayor de pacientes. La selección de los pacientes, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, la duración del tratamiento actual y la línea de tratamiento son factores que influyen sobre los resultados²⁹. Nuestro estudio recoge datos individuales sobre la situación de los pacientes (*naive* o refractarios). Sin embargo, no se pudieron obtener datos relativos a línea de tratamiento ni al tiempo transcurrido desde el diagnóstico debido a la irrupción de la pandemia de la COVID-19, la anonimización de los pacientes y problemas logísticos. Este trabajo podría considerarse un estudio piloto con resultados preliminares y podría utilizarse como material de apoyo para futuros estudios multicéntricos en los que se validen las herramientas utilizadas, con mayor tamaño muestral, y mejor selección de los pacientes con criterios según estadios de la enfermedad, tipo de neoplasias, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, y las líneas de tratamiento recibidas.

En conclusión, este estudio encontró escasa concordancia entre las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos respecto a su tratamiento oncológico y los resultados descritos en los informes EPAR de la EMA en cuanto a SG y CdV. Casi la mitad de nuestros pacientes oncohematológicos no verían cumplidos sus requisitos mínimos para recibir su medicamento en el momento en que éste fue autorizado. Deberían llevarse a cabo estudios adicionales para corroborar los resultados presentados en este trabajo.

Financiación

Sin financiación.

Presentación en congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Concordancia entre expectativas y preferencias de pacientes con los criterios de evaluación de la agencia europea de medicamentos". 65.º Congreso Nacional de Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (virtual); 20-22 de octubre 2020.

Conflicto de intereses

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Se encontró escasa concordancia entre las preferencias y expectativas de los pacientes oncohematológicos y los criterios de evaluación de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento.

Este tipo de estudios evidencian la necesidad de mejorar el proceso de autorización para la comercialización de tratamientos oncohematológicos en Europa.

Bibliografía

- Risling T, Martinez J, Young J, Thorp-Frosie N. Evaluating patient empowerment in association with eHealth technology: scoping review. *J Med Internet Res*. 2017;19(9):e329. DOI: 10.2196/jmir.7809
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bogner G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- World Health Organization. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. 2018 [consultado 17/11/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1&msckid=daf85fd1acd311ecb3b0f3e2ba8428ab>
- Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, Mueller K, Goring S, Stamatoullas A, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019;184(2):202-14. DOI: 10.1111/bjh.15566
- Laryionava K, Winkler EC. Patients' Preferences in Non-Curable Cancer Disease. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):31-4. DOI: 10.1159/000496120
- Kastbom L, Milberg A, Karlsson M. A good death from the perspective of palliative cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):933-9. DOI: 10.1007/s00520-016-3483-9
- Li T, Pei X, Chen X, Zhang S. Identifying end-of-life preferences among Chinese patients with cancer using the heart to heart card game. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;1049909120917361. DOI: 10.1177/1049909120917361
- Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
- Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual

- patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
11. Cheema PK, Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol.* 2013;20(2):e150-60. DOI: 10.3747/co.20.1226
 12. Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, *et al.* Assessment of progression-free survival as a surrogate end point of overall survival in first-line treatment of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(1):e1918939-e1918939. DOI: 10.1001/jamanetwopen.2019.18939
 13. European Medicines Agency. El sistema europeo de regulación de medicamentos [Internet]. 2016 [consultado 23/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf
 14. European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations [Internet]. 2006 [consultado 20/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
 15. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
 16. European Medicines Agency. Erivedge [Internet]. 2016 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>
 17. Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Hsu MA. Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. *Value Health.* 2008;11(4):669-79. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00310.x
 18. Rose JH, O'Toole EE, Dawson NV, Lawrence R, Gurley D, Thomas C, *et al.* Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and middle-aged patients with late-stage cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4907-17. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.050
 19. Gleason MEJ, Harper FWK, Eggly S, Ruckdeschel JC, Albrecht TL. The influence of patient expectations regarding cure on treatment decisions. *Patient Educ Couns.* 2009;75(2):263-9. DOI: 10.1016/j.pec.2008.10.015
 20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
 21. European Medicines Agency [Internet]. [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
 22. NICE. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. [Internet]. 2013 [consultado 20/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/documents/lung-cancer-nonsmallcell-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-previously-treated-crizotinib-final-appraisal-determination3>
 23. European Medicines Agency. Zytiga [Internet]. 2017 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 24. European Medicines Agency. Xtandi [Internet]. 2014 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 25. European Medicines Agency. Verzenio [Internet]. 2018 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf
 26. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 3:S3-6. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_3.s3
 27. European Medicines Agency. Lartruvo [Internet]. 2019 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>
 28. European Medicines Agency. Tagrisso [Internet]. 2015 [consultado 22/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf
 29. Alessy SA, Davies EA, Rawlinson J, Baker M, Lüchtenborg M. How representative are colorectal, lung, breast and prostate cancer patients responding to the National Cancer Patient Experience Survey (CPES) of the cancer registry population in England? A population-based case control study. *BMJ Open.* 2019;9(12):e034344. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034344



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Concordance between expectations and preferences of patients and evaluation criteria of the European Medicines Agency

Concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes y los criterios de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento

Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado²,
Ángel Jesús Arias-Arias³, Santiago Martín-Rodríguez⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real. Spain. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). Spain. ³Departamento de Investigación, Hospital General La Mancha Centro, Ciudad Real. Spain. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Las Palmas. Spain.

Author of correspondence

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Av. Extremadura, Km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). Spain.

Email:
pilarbricenocasado@gmail.com

Received 28 October 2021;
Accepted 20 December 2021.
Early Access date (03/29/2022).
DOI: 10.7399/fh.13050

How to cite this paper

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Arias-Arias AJ, Martín-Rodríguez S. Concordance between expectations and preferences of patients and evaluation criteria of the European Medicines Agency. *Farm Hosp.* 2022;46(3):157-65.

Abstract

Objective: The European Medicines Agency's marketing authorisation criteria for drugs are reflected in the *European Public Assessment Reports*. The objective is to describe the expectations and preferences of our onco-hematological outpatients with respect to their oral treatments, and to evaluate the concordance with the results of *European Public Assessment Reports*.

Method: A survey of onco-hematological patients' expectations and preferences about overall survival and quality of life was developed, with three items: expectations on treatment, preferences of benefit and willingness to receive novel treatments with non-definitive results. *European Public Assessment Reports* of the indicated drugs were reviewed. Kappa index (k) was used to assess the agreement between patients' expectations and preferences respect to the benefit in overall survival and quality of life described in the corresponding *European Public Assessment Report*. Concordance between willingness of patients to receive novel treatments and *European Public Assessment Reports* results was evaluated by absolute agreement (Ao).

Resumen

Objetivo: Los criterios de autorización de comercialización de medicamentos de la Agencia Europea del Medicamento se reflejan en los *European Public Assessment Reports*. El objetivo es describir las expectativas y preferencias de nuestros pacientes externos oncohematológicos con respecto a sus tratamientos orales, y evaluar la concordancia con los resultados de los *European Public Assessment Reports*.

Método: Se elaboró una encuesta sobre las expectativas y preferencias de los pacientes oncohematológicos respecto a la supervivencia global y calidad de vida, con tres ítems: expectativas sobre el tratamiento, preferencias de beneficio y disposición a recibir tratamientos novedosos con resultados inmaduros. Se revisaron los *European Public Assessment Reports* de los fármacos indicados. Se utilizó el índice kappa (k) para evaluar la concordancia entre las expectativas y preferencias de los pacientes respecto al beneficio en supervivencia global y calidad de vida descrito en el *European Public Assessment Report* correspondiente. La concordancia entre la disposición de los pacientes a recibir nuevos tratamientos y los resultados de los *European Public Assessment Reports* se evaluó mediante la concordancia absoluta (Ao).

KEYWORDS

Evidence-based medicine; Hematology;
Medical oncology; Quality of health care;
International health regulations.

PALABRAS CLAVE

Medicina basada en la evidencia; Hematología;
Oncología médica; Calidad de la atención sanitaria;
Normativa sanitaria internacional.



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

Results: There were 29 participants, and 19 different *European Public Assessment Reports* were consulted. Patients' expectations about their treatment: 82.1% expected improvement in overall survival and quality of life; the κ value between expectations and results of *European Public Assessment Reports* was 0.091 (confidence interval 95%: -0.025 to 0.207). Patients' preferences about benefit of their treatment: 92.6% preferred quality of life; the κ value was 0.016 (confidence interval 95%: -0.127 to 0.160). Willingness to receive novel treatments: 82.1% participants demanded benefit in overall survival or quality of life; exigences were met in $A_o = 53.6\%$ of patients.

Conclusions: Little agreement was observed between expectations and preferences of our onco-hematological patients and *European Public Assessment Reports*, according to overall survival and quality of life. Most patients preferred an improvement in quality of life, but also expected an increase in overall survival with their treatment. Almost half of patients would not meet their requirements to receive their drug when it was authorized.

Introduction

Patient empowerment has become increasingly important in recent years. However, the lack of conceptual clarity and a specific methodology makes it difficult for patients to be included in clinical decision-making^{1,2}. In the other hand, the limited resources in health systems and a growing need for health care by population make priority setting essential in clinical practice³. Likewise, the World Health Organization has published reports on excessive health care spending in certain clinical areas, such as oncology and hematology⁴.

How can we take patients' opinions into account and set priorities? The answer to this question could be found both in studies that assess their preferences and in scientific evidence about medicines. The preferences of onco-hematological patients are clear: increased survival, quality of life (QoL), a good death and preservation of dignity⁵⁻⁸. Regarding scientific evidence about medicines, overall survival (OS) and QoL are considered the most appropriate endpoints to assess the benefit received by onco-hematological patients^{9,10}. Even though progression-free survival (PFS) is a surrogated endpoint of considerable clinical relevance, this outcome must be carefully analyzed according to the clinical context, and it is not exempt from controversy in many cases^{11,12}.

The European Medicines Agency (EMA) is a participating institution in regulation and monitoring of drugs in the European Union (EU)¹³. This entity evaluates the benefit provided by novel drugs. Medications must be authorized before being marketed in EU. European system offers different procedures for marketing authorization. Most of drugs are not authorized in EU through a centralized procedure, but are authorized by competent national authorities of the member states. The decentralized procedure allows pharmaceutical companies to request authorization for the simultaneous marketing of a drug in several states without prior authorization in any country. The mutual recognition procedure allows companies with a drug authorized in one state to recognize the authorization in other countries.

On the other hand, centralized procedure makes it possible to market a medicine on the basis of a single European evaluation and a marketing authorization valid throughout the EU. Pharmaceutical companies present a single authorization request to EMA. The Committee for Medicinal Products for Human Use develops a scientific evaluation and makes a recommendation to the European Commission on the marketing authorization. The centralized marketing authorization of the European Commission is valid in all EU states. The use of the centralized procedure is mandatory for some drugs, such as treatments for rare diseases and antitumor therapies. The centralized marketing procedure is a legal requirement that guarantees the efficacy and safety of these drugs. Transparency is an important feature of European system of regulation of medicinal products. A European Public Assessment Report (EPAR) is published for each drug which a marketing authorisation is granted or refused following assessment of EMA.

Randomized clinical trials (RCTs) are the studies with the highest level of scientific evidence, becoming the most robust tool for analysis of health interventions^{14,15}. However, evaluating agencies are often forced to posi-

Resultados: Se incluyeron 29 participantes y se consultaron 19 *European Public Assessment Reports* diferentes. Expectativas de los pacientes sobre su tratamiento: el 82,1% esperaba una mejora de la supervivencia global y calidad de vida; el valor κ entre las expectativas y los resultados de los *European Public Assessment Reports* fue de 0,091 (intervalo de confianza 95%: -0,025 a 0,207). Preferencias de los pacientes sobre el beneficio de su tratamiento: el 92,6% prefirió la calidad de vida; el valor κ fue de 0,016 (intervalo de confianza 95%: -0,127 a 0,160). Disposición a recibir tratamientos novedosos: el 82,1% de los participantes exigió un beneficio en la supervivencia global o en la calidad de vida; las exigencias se cumplieron en $A_o = 53,6\%$ de los pacientes.

Conclusiones: Se observó poca concordancia entre las expectativas y preferencias de nuestros pacientes oncohematológicos y los *European Public Assessment Reports*, según la supervivencia global y la calidad de vida. La mayoría de los pacientes preferían una mejora de la calidad de vida, pero también esperaban un aumento de la supervivencia global con su tratamiento. Casi la mitad de los pacientes no cumpliría con sus requisitos para recibir su medicación cuando ésta fuera autorizada.

tion therapeutic alternatives or authorize them with minor investigations, such as retrospective descriptive studies¹⁶. The demand by pharmaceutical industry and patient associations for greater acceleration of drug approval processes could favour decision-making with premature data, increasing the degree of uncertainty regarding them. This could have notable consequences on effectiveness, safety and efficiency of authorized treatments, especially in onco-hematological pathologies.

Taking all of above into account, we can deduce that it is not easy to satisfy the needs of patients in the current health-economic context. Health professionals and government institutions have a common responsibility: to provide the population with the best health care available by optimizing resources. For this reason, studies that analyse the demands of patients are an enriching source of information for health systems, and could improve drug selection. There are numerous validated tools to meet the expectations of cancer patients. Trask *et al.* developed a 16-item patient-reported questionnaire to evaluate cancer patients' experiences¹⁷. This survey contains information about the expectations of effect of antitumor therapy on increased OS. However, this work does not provide information on whether patients expect treatment to improve QoL or patients' preferences between OS and QoL. Rose *et al.* evaluated patients' care preferences and opinions of doctors with a questionnaire¹⁸. In this case, the preferences of patients between OS and QoL were analyzed. On the other hand, the perspective of doctors on the OS and QoL of patients is considered. However, patients were not questioned about their expectations in the therapies received. Gleason *et al.* tested relationship between cancer patients' expectations for cure prior to interacting with their oncologist and their decisions to follow treatment recommendations¹⁹. This study evaluated patients' expectations about the effect of treatments on their cure—which was not exactly the increase in OS— or QoL. However, this questionnaire did not report data on patient preferences on the choice of OS or QoL.

The development of a study encompassing the information of the cited tools could provide interesting information. The objective of our study is to describe the expectations and preferences of our onco-hematological outpatients treated with oral drugs, and to assess the agreement with the results described in EPARs.

Methods

Based on previous literature about preferences of onco-hematological patients⁵⁻⁸, a survey was developed to collect the information of outpatients diagnosed with a neoplasm in our healthcare center. This tool was designed to record expectations and preferences of patients about their treatments, in order to compare them subsequently with results of final endpoints —OS and QoL— presented in EPARs¹³. The questionnaire presented an initial explanation to inform patients about the anonymity and voluntary participation, and it was divided into two parts. In the first part, clinical and sociodemographic variables (age, gender and clinical context of the participants) were recorded. The second part consisted of three items: (I) patients'

expectations about the benefit obtained by their treatment, (II) patients' preferences about the possible benefits that a treatment can contribute and (III) willingness to receive novel treatments with non-definitive results. The recruitment of participants was developed by two hospital pharmacists in the outpatient dispensing area between January 2020 and March 2020. The tool was given to patients, who were also reported on the possibility of requesting for pertinent explanations in case of doubts during the process. Subsequently, participants were surveyed with the necessary time and privacy. Figure 1 shows the questionnaire developed on the recruited outpatients.

Furthermore, a search was conducted of the first EPAR published about the drug received by each patient, in order to analyze results of OS and QoL in the corresponding indication. The following data were registered: date of report, study design, comparators, magnitude of effect of treatments, hazard ratio (HR), confidence intervals (CI), and statistical significance (p). The drug was assumed to provide benefit in OS respect to the comparator when statistically significant difference in OS medians was observed. Benefit in QoL of a drug was considered when a statistically significant difference was demonstrated in any of analyzed scales respect to the comparator. Non-randomized studies without control arm were excluded due to their significant biases. The main limitation of these studies is the difficulty of establishing a causal inference of effect of treatments^{14,15}. The review of reports was conducted by three hospital pharmacists.

Subsequently, an analysis was developed to determine the agreement between the survey items I and II (expectations and preferences on the benefit of treatments) and the results reported in EPARs, in terms of OS and QoL. For this purpose, kappa index (κ) with its 95% confidence interval (95%CI) was used, according to the following formula: $\kappa = \frac{\text{Observed agreement (Ao)} - \text{Expected agreement (Ae)}}{1 - \text{Ae}}$. Ao was defined as the most agreed-upon response, and Ae was the expected agreement according to the number of possible responses for each question. Landis and Koch criteria were followed to interpret the strength of agreement for κ values²⁰: < 0.0 was related to non-agreement, < 0.2 insignificant agreement, 0.21-0.4 discrete agreement, 0.41-0.6 moderate agreement, 0.61-0.8 substantial agreement and 0.81-1 almost perfect agreement. The responses of patients to question III were compared with the results of EPARs to evaluate their willingness and exigencies to receive novel treatments with non-definitive results, that showed uncertain benefit in OS or QoL. The Ao value was used to determine the agreement, due to it was not possible to calculate κ. For patients who were willing to receive these novel treatments regardless of data from EPAR it was assumed that they did not have exigencies. However, patients who were not willing to receive these treatments were considered to present demands. In this group of patients, those who were treated with drugs associated with benefit in OS or QoL were considered to meet their exigencies; those users who were treated with drugs without benefit did not meet their exigencies. All calculations were performed using SPSS® v.18 statistical program and p < 0.05 value was considered as statistically significant.

agreement (Ao) – Expected agreement (Ae)] / (1 – Ae). Ao was defined as the most agreed-upon response, and Ae was the expected agreement according to the number of possible responses for each question. Landis and Koch criteria were followed to interpret the strength of agreement for κ values²⁰: < 0.0 was related to non-agreement, < 0.2 insignificant agreement, 0.21-0.4 discrete agreement, 0.41-0.6 moderate agreement, 0.61-0.8 substantial agreement and 0.81-1 almost perfect agreement. The responses of patients to question III were compared with the results of EPARs to evaluate their willingness and exigencies to receive novel treatments with non-definitive results, that showed uncertain benefit in OS or QoL. The Ao value was used to determine the agreement, due to it was not possible to calculate κ. For patients who were willing to receive these novel treatments regardless of data from EPAR it was assumed that they did not have exigencies. However, patients who were not willing to receive these treatments were considered to present demands. In this group of patients, those who were treated with drugs associated with benefit in OS or QoL were considered to meet their exigencies; those users who were treated with drugs without benefit did not meet their exigencies. All calculations were performed using SPSS® v.18 statistical program and p < 0.05 value was considered as statistically significant.

Results

There were 29 participants in the survey, 15 (51.7%) were women and 14 (48.3%) were men. Median age of patients was 64 (28-75) years. The distribution of registered treatments was: 4 (13.8%) nilotinib, 3 (10.3%) sunitinib, 3 (10.3%) lenalidomide, 3 (10.3%) capecitabine, 2 (6.9%) abiraterone, 2 (6.9%) enzalutamide and 12 (41.4%) others. The clinical contexts of

Figure 1. Questionnaire about expectations and preferences of onco-hematological outpatients regarding the treatments for their pathology.

You will be asked a series of questions about your expectations and preferences of cancer treatment you are receiving or will receive. This is an anonymous questionnaire and will be developed on patients who are receiving cancer treatment and are willing to participate. Users will be attended to any questions during the survey. Please complete the following information before continuing with the questionnaire:

Age:
 Gender:
 Treatment received:
 Clinical context:

Issues:

I. Expectations about the benefit obtained by the treatment:
 What benefit do you think the treatment you are receiving offers you compared to other drugs?
 a) Increased survival
 b) Improvement of the quality of life
 c) Improvement of both survival and quality of life
 d) None

II. Preferences about the possible benefits that a treatment can contribute:
 What benefit would you prefer that the treatment you receive provide you?
 a) Increased survival
 b) Improvement of the quality of life
 c) None

III. Willingness to receive novel treatments with non-definitive results:
 Would you be willing to receive a novel treatment with uncertain improvement in survival or quality of life compared to other treatments, because of presenting non-definitive results in clinical trials?
 a) Yes
 b) No

participating patients were the following: 4 (13.8%) newly diagnosed clear cell renal cell carcinoma, 4 (13.8%) metastatic castration-resistant prostate cancer, 3 (10.3%) refractory multiple myeloma, 3 (10.3%) newly diagnosed chronic myeloid leukemia, 2 (6.9%) newly diagnosed breast cancer, 2 (6.9%) refractory breast cancer and 13 (37.9 %) others. Data of patients are detailed in table 1.

A total of 19 different indications were registered. There were patients who received the same treatment in the same indication. The EPARs evaluated the following drugs²: abemaciclib, abiraterone, capecitabine, dabrafenib

associated with trametinib, enzalutamide, everolimus, ibrutinib, lenalidomide, lenvatinib, nilotinib, osimertinib, ribociclib, sorafenib, sunitinib, imatinib and vismodegib. The publication dates of reports were between 2006 and 2018. Designs of studies included in reports were: superiority RCT in 12 (63.2%) cases, non-inferiority RCT in 3 (15.8%) and 4 (21%) non-randomized studies without control arm. Placebo was the comparator in 8 (42.1%) studies. Comparative OS data were available in 15 (78.9%) indications, while comparative QoL data were available in 6 (31.6%). Individual results of EPARs consulted are shown in table 2.

Table 1. Participant data and questionnaire responses

Patient number	Age (years)	Gender	Drug	Clinical context	Response to Question I	Response to Question II	Response to Question III
1	75	Female	Abemaciclib	Metastatic breast cancer (initial therapy)	c	b	b
2	75	Male	Abiraterone	Newly diagnosed high-risk metastatic prostate cancer	c	b	a
3	82	Male	Abiraterone	Newly diagnosed high-risk metastatic prostate cancer	c	b	a
4	75	Female	Capecitabine	Refractory breast cancer after relapse to chemotherapy	c	b	b
5	68	Female	Capecitabine	Colon cancer (adjuvant therapy)	c	b	b
6	58	Female	Capecitabine	Rectal cancer	b	b	b
7	63	Female	Dabrafenib + trametinib	Metastatic melanoma with BRAF V600E mutation	c	b	a
8	68	Male	Enzalutamide	Castration-resistant metastatic prostate cancer	c	b	b
9	70	Male	Enzalutamide	Castration-resistant metastatic prostate cancer	c	b	b
10	64	Female	Everolimus	Breast cancer after endocrine therapy	b	b	b
11	82	Male	Ibrutinib	Refractory mantle cell non-Hodgkin lymphoma	c	b	b
12	58	Female	Lenalidomide	Refractory multiple myeloma	a	b	b
13	77	Female	Lenalidomide	Refractory multiple myeloma	c	a	b
14	78	Male	Lenalidomide	Refractory multiple myeloma	c	b	b
15	60	Male	Lenvatinib	Radioactive iodine-refractory papillary thyroid cancer	c	b	b
16	81	Female	Nilotinib	Refractory chronic myeloid leukemia	b	b	b
17	57	Female	Nilotinib	Newly diagnosed chronic myeloid leukemia	c	b	b
18	57	Female	Nilotinib	Newly diagnosed chronic myeloid leukemia	c	b	b
19	73	Female	Nilotinib	Newly diagnosed chronic myeloid leukemia	c	b	b
20	43	Female	Osimertinib	Refractory non-small cell lung adenocarcinoma	c	b	a
21	42	Female	Ribociclib	Metastatic breast cancer (initial therapy)	c	b	b
22	64	Male	Sorafenib	Hepatocellular carcinoma	a	b	a
23	28	Male	Sunitinib	Untreated clear cell renal cell carcinoma	c	b	b
24	63	Male	Sunitinib	Untreated clear cell renal cell carcinoma	c	a	b
25	63	Male	Sunitinib	Untreated clear cell renal cell carcinoma	c	b	b
26	65	Male	Sunitinib	Untreated clear cell renal cell carcinoma	c	b	b
27	61	Male	Imatinib	Newly diagnosed gastrointestinal stromal tumor	c	-	b
28	53	Female	Temozolomide + Capecitabine	Neuroendocrine tumor of gastrointestinal origin	c	b	a
29	63	Male	Vismodegib	Locally advanced basal cell carcinoma not candidate for surgery or radiotherapy	c	b	b

Patients' expectations about the drug (question I), results of preferences about the benefit obtained by a treatment (question II) and willingness to receive a novel treatment with uncertain improvement in survival or QoL (question III) can be consulted in table 3. One patient did not answer the question II. One patient was treated with a combination of drugs –capecitabine associated with temozolomide– without an indication authorized by EMA, therefore the responses to questions I, II and III could not be included in the analysis in this case. Individual responses of each patient to the questionnaire can be found in table 1.

According to willingness of patients to receive a novel treatment with uncertain benefit in survival or QoL (question III), results of EPARs met the

requirements of 10 (43.5%) participants with exigencies, while not in 13 (56.5%) of these patients. If the total number of patients is considered (N = 28), 13 (46.4%) patients did not meet their requirements to access a novel treatment without confirmatory data for improvement in OS or QoL. Table 3A describes overall results of participants' responses and EPARs respect to questions and answers of the survey.

According to estimated κ values, insignificant concordance was observed between results of EPAR and patients' responses about their expectations on the drugs (question I) and preferences of the benefit obtained by a treatment (question II). Ao = 53.6% was calculated between patients' responses and results of EPAR for patients' willingness to receive a novel

Table 2. Individual results of consulted European Public Assessment Reports (EPARs)

Drug [†]	Indication or clinical context	Report date	Study design	Comparator	Comparative OS [‡] data	Difference in medians of OS [‡] between intervention and control [months (95% CI)]	HR of OS [95% CI] [‡]	Statistical significance of OS [‡]	Comparative QoL [§] data	Median QoL [§] difference between intervention and control (months)	HR of QoL ^{§¶}	Statistical significance of QoL ^{§¶}
Abemaciclib	Metastatic breast cancer (initial therapy)	26/07/2018	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	Medians not reached	1.1 [95% CI: 0.68-1.60]	P = 0.80	No	-	-	-
Abiraterone with prednisone (low dose)	Newly diagnosed, high-risk metastatic prostate cancer	12/10/2017	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	NR (NR, NR) - 34.73 (33.05, NR) [§]	0.621 [95% CI: 0.509-0.726]	P < 0.0001	Yes	BPI-SF: no global data; FACT-P: 4.6 months; BFI: medians not reached; EQ-5D-5L: no data	BPI-SF: no global scale data; FACT-P: 0.853 [95% CI: 0.736-0.989]; BFI: 0.652 [95% CI: 0.527-0.805]; EQ-5D-5L: no data	BPI-SF: significant differences; FACT-P: p = 0.0322; BFI: p = 0.0001; EQ-5D5L: no significant differences
Capecitabine	Refractory breast cancer after relapse to chemotherapy	02/04/2008	Randomized, open clinical trial, non-inferiority	5-fluorouracil	Yes	1*	0.97 [97.5% CI: 0.84-1.14]	No difference	No	-	-	-
Capecitabine	Colon cancer (adjuvant therapy)	02/04/2008	Randomized, open clinical trial, non-inferiority	5-fluorouracil	Yes	1*	0.97 [97.5% CI: 0.84-1.14]	No difference	No	-	-	-
Capecitabine	Rectal cancer	02/04/2008	Randomized, open clinical trial, non-inferiority	5-fluorouracil	Yes	1*	0.97 [97.5% CI: 0.84-1.14]	No difference	No	-	-	-
Dabrafenib + trametinib	Metastatic melanoma with BRAF V600E mutation	02/09/2015	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Dabrafenib	Yes	6.4	0.71 [95% CI: 0.55-0.92]	P = 0.011	Yes	EORTC QLQC30: 3.7-5.8 points in weeks 8, 16 and 24. EQ-5D: no data	-	EORTC QLQC30: p < 0.05 in weeks 8, 16 and 24. EQ-5D: no data
Enzalutamide	Castration-resistant metastatic prostate cancer	23/10/2014	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	NR (31.7, NR) - 31.0 (28.9, NR) [§]	0.73 [95% CI: 0.626-0.852]	P < 0.0001	Yes	FACT-P: 11 months; EQ-5D: no data; BPI: 0.3 score	FACT-P: 0.625 [95% CI: 0.542-0.720]; EQ-5D: no data; BPI: no data	FACT-P: p < 0.0001; EQ-5D: no significant differences; BPI: p = 0.082
Everolimus	Breast cancer after endocrine therapy	21/06/2012	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	NR (20.7, NR) - NR (NR, NR) [§]	0.77 [95% CI: 0.57-1.04]	P < 0.046	Yes	EORTC QLQ-C30: -5 +2 between weeks 0 and 54	EORTC QLQ-C30: no data	EORTC QLQ-C30: no significant differences in favour of intervention

Table 2 (cont.). Individual results of consulted European Public Assessment Reports (EPARs)

Drug [†]	Indication or clinical context	Report date	Study design	Comparator	Comparative OS [‡] data	Difference in medians of OS [‡] between intervention and control [months (95% CI)]	HR of OS [%CI] [‡]	Statistical significance of OS [‡]	Comparative QoL [§] data	Median QoL [§] difference between intervention and control (months)	HR of QoL ^{§¶}	Statistical significance of QoL ^{§¶}
Ibrutinib	Refractory mantle cell non-Hodgkin lymphoma	24/07/2014	Non-randomized study without control arm	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Lenalidomide	Refractory multiple myeloma	13/01/2012	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	6.5	0.833 [95% CI: 0.687-1.009]	P = 0.045	No	-	-	-
Lenvatinib	Radioactive iodine-refractory papillary thyroid cancer	26/03/2015	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	NR (30.9, NR) - 19.1 (14.3, NR) [§]	0.53 [95% CI: 0.34-0.82]	P = 0.0051	No	-	-	-
Nilotinib	Refractory chronic myeloid leukemia	20/12/2010	Non-randomized study without control arm	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Nilotinib	Newly diagnosed chronic myeloid leukemia	20/12/2010	Randomized, open clinical trial, superiority	Imatinib	Yes	-	0.7108 [95% CI: 0.30-1.66]	P = 0.4215	No	-	-	-
Osimertinib	Refractory non-small cell lung adenocarcinoma	17/12/2015	Non-randomized study without control arm	-	No	-	-	-	No	-	-	-
Ribociclib	Metastatic breast cancer (initial therapy)	22/06/2017	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	NR (NR, NR) - 33 (33, NR) [§]	0.746 [95% CI: 0.517-1.078]	P = 0.059	Yes	EORTC QLQ-C30: -1.5	EORTC QLQ - C30: 0.890 [95% CI: 0.670-1.182]	EORTC QLQ - C30: no significant differences
Sorafenib	Hepatocellular carcinoma	20/09/2007	Randomized, double-blind clinical trial, superiority	Placebo	Yes	2.8	0.6931 [95% CI 0.5549-0.8658]	P = 0.000583	No	-	-	-
Sunitinib	Untreated clear cell renal cell carcinoma	13/11/2006	Randomized, open clinical trial, superiority	IFN-α	Yes	Medians not reached	-	-	Yes	FACT-G: 5.412 in cycles 1-10, EQ-5D Index: 0.006-0.047 in cycles 1-10 and EQ-VAS: 3.514-8.223 in cycles 1-10	FACT-G: no data, EQ-5D Index: no data and EQ-VAS: no data	FACT-G: p < 0.0001 in cycles 1-10, EQ-5D Index: significant differences up to cycle 5 and EQ-VAS: p < 0.05 in cycles 1-10
Imatinib	Newly diagnosed gastrointestinal stromal tumor	28/10/2015	Randomized clinical trial, superiority	Imatinib (different doses)	Yes	Medians not reached	-	-	No	-	-	-
Vismodegib	Locally advanced basal cell carcinoma not candidate for surgery or radiotherapy	25/04/2013	Non-randomized study without control arm	-	No	-	-	-	No	-	-	-

[†]The standard schemes associated with the novel drug and comparator were not detailed to simplify the information in table. [‡]HR: hazard ratio. OS: overall survival. %CI: confidence interval percentage. [§]QoL: quality of life. [¶]The acronyms of this column correspond to the names of different scales analyzed in studies. [‡]NR: not reached. [§]Confidence interval percentage: 97.5%.

Table 3. Results of statistical analysis

A) Overall results of users' responses and European Public Assessment Reports (EPARs)

		n (%)		
		Patients	EPAR [†] consulted	
(I) Patient expectations about the benefit of treatment received (N = 28)	OS increase [‡]	2/28 (7.1%)	5/28 (17.8%)	
	QoL improvement [§]	3/28 (10.7%)	4/28 (14.3%)	
	Both	23/28 (82.1%)	5/28 (17.8%)	
	None	0	14/28 (50%)	
(II) Patient preferences about the benefits of a treatment (N = 27) [¶]	OS increase [‡]	2/27 (7.4%)	10/27 (37.0%)	
	QoL improvement [§]	25/27 (92.6%)	9/27 (33.3%)	
	None	0	0	
(III) Willingness to receive novel treatments with non-definitive results (N = 28)	Without exigencies	5/28 (17.9%)	It meets absence of exigencies 5/5(100.0%)	5/28 (17.9%)
			It meets exigencies 10/23 (43.5%)	10/28 (35.7%)
	With exigencies	23/28 (82.1%)	It does not meet exigencies	
			13/23 (56.5%)	13/28 (46.4%)

[†]EPAR: European Public Assessment Report. The total number of EPARs consulted was considered equal to the number of patients (N) for each question: 28 EPARs for questions I and III; 27 EPARs for question II. There are patients with the same treatment indication and therefore share the same EPAR (19 different indications). [‡]OS: overall survival. [§]QoL: quality of life. [¶]The results of EPARs were: 5 increased survival, 4 improved quality of life, 5 increased both quality of life and survival, and 13 did not increase either aspect. This is the reason about percentage sum of EPARs is not equal to 100%.

B) Agreements and concordances between patient responses and European Public Assessment Reports (EPARs)

	Ao [†]	κ [‡] (CI 95%)	p
(I) Patient expectations about the benefit of the treatment received	7/28 (25%)	0.091 (-0.025 to 0.207)	0.079
(II) Patient preferences about the benefits of a treatment	9/27 (33.3%)	0.016 (-0.127 to 0.160)	0.757
(III) Willingness to receive novel treatments with non-definitive results	15/28 (53.6%)	-	-

[†]Ao = observed agreement. [‡]κ = kappa value.

treatment with uncertain improvement in survival or QoL (question III). Ao values and concordances between patient responses and EPAR are represented in table 3B.

Discussion

The criteria for marketing authorization of drugs by the EMA are described through EPARs. According to our study, the results of final endpoints described in these EPARs do not fully meet expectations and preferences of our onco-hematological outpatients. The opinion of patients on their treatment should be one of the basic pillars in selection of treatments. Thus, empowerment of patients in clinical decision making would be favoured.

In this work, OS and QoL were the endpoints selected to assess the efficacy of treatments described in EPARs, according to patients' preferences^{5,8}. These endpoints are the most relevant for onco-hematological patients^{9,10}. PFS is also important because it could represent a good indicator of response to treatment. However, we excluded PFS to assess the efficacy of treatments because its interpretation may present a higher degree of subjectivity than the selected endpoints, since it depends on multiple factors such as research center, progression criteria, etc. Likewise, clinical contexts with a doubtful correlation between PFS and OS were described, requiring in-depth analysis. For example, this finding was observed in lung and ovarian cancer studies^{12,22}. Moreover, the understanding of PFS by patients with high age or low sociocultural level could be limited when completing our survey.

The criterion we established for considering the benefit in both OS and QoL was the statistically significant difference between intervention and con-

trol arms. For the development of this study, it would have been reasonable to assess the clinical relevance of treatment effect. However, we decided not to contemplate clinical relevance due to heterogeneity of analysed pathologies, controversy about establishing a limit of clinical relevance and lack of consensus in some clinical contexts. Adding the concept of clinical relevance could decrease the number of treatments with positive evaluation in terms of OS and/or QoL, showing a minor agreement between patient opinions and results of EPARs. Moreover, the use of suboptimal treatments or placebo as control arm in RCTs, instead of active treatments, could have a possible influence on the results^{23,24}. The absence of head-to-head trials and indirect comparisons in EPARs was another limitation in the evaluation of benefit of new treatments against the gold standards. Furthermore, it was not assumed that non-randomized studies were able to demonstrate the benefit associated with a treatment. In studies with this design, it is difficult to discern the influence on results of disease, population baseline characteristics and other variables^{14,15}.

Despite not applying the criterion of clinical relevance, almost half of our onco-hematological outpatients received a treatment without benefit in OS or QoL according to EPARs from EMA. The absence of statistically significant difference in OS of novel drugs respect to their comparators is understandable in early clinical contexts or patients with insufficient follow-up²⁵. However, the absence of benefit in QoL of treatments authorized by EMA is hardly justifiable considering the importance of this endpoint²⁶. Almost all our patients preferred an improvement of QoL rather than increase in survival. This finding has already been observed in previous studies⁶.

Notwithstanding the enormous economic impact of onco-hematological treatments⁴, EMA does not evaluate the costs associated to treatments. For

this reason, it seems reasonable for EPARs to precisely delimit the benefit of novel drugs compared to therapeutic alternatives in a specific clinical context. In this regard, the design of clinical studies that evaluate drugs is of paramount importance. The accelerated access to medicines considering premature results, non-randomized studies or whose validity is not clear, could increase the uncertainty of the benefit-risk ratio. This fact has been verified in the revocation of marketing authorisation for olaratumab associated with doxorubicin in soft tissue sarcoma²⁷ or in the authorization of osimertinib in lung cancer, using non-randomized studies –when there were already approved alternatives with RCTs²⁸.

A critical analysis of scientific evidence by different health professionals in multidisciplinary committees, also considering the individual opinions of patients, could favour optimization of the drugs selection. We have also observed that almost half of our onco-hematological outpatients would not have been willing to receive their treatment as their requirements had not been met in EMA authorization criteria. Finally, taking all this information into account during the treatment selection process could contribute to patient empowerment.

Our study has several limitations. The questionnaire used was not a validated tool. However, no questionnaires were found that would allow us to collect all the information necessary to develop our study. The selection of individual questions from different questionnaires was not accepted as a feasible option^{17,19}. Therefore, it was necessary to design a new questionnaire. Another limitation of our research was the sample size. The results obtained in this work should be confirmed in investigations with a larger number of patients. Patient selection, time since diagnosis, duration of current treatment, and line of treatment are factors influencing outcomes²⁹. Our study provides individual data on situation of patients (naive or refractory). However, data on the treatment line and time since diagnosis could not be recovered due to the appearance of the COVID-19 health emergency, anonymization of patients and logistical problems. This work could be a pilot study with preliminary results as support for multicenter future research with validation of tools used, larger sample sizes and better selection of patients with criteria according to disease stages, type of neoplasms, time since diagnosis and lines of treatment received.

Bibliography

- Risling T, Martinez J, Young J, Thorp-Frosie N. Evaluating patient empowerment in association with eHealth technology: scoping review. *J Med Internet Res*. 2017;19(9):e329. DOI: 10.2196/jmir.7809
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bogner G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- World Health Organization. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts [Internet]. 2018 [accessed 11/17/2021]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1&msc_kid=daf85fd1acd311ecb3b0f3e2ba8428ab
- Bröckelmann PJ, McMullen S, Wilson JB, Mueller K, Goring S, Stamatoullas A, et al. Patient and physician preferences for first-line treatment of classical Hodgkin lymphoma in Germany, France and the United Kingdom. *Br J Haematol*. 2019;184(2):202-14. DOI: 10.1111/bjh.15566
- Laryionava K, Winkler EC. Patients' Preferences in Non-Curable Cancer Disease. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):31-4. DOI: 10.1159/000496120
- Kastbom L, Milberg A, Karlsson M. A good death from the perspective of palliative cancer patients. *Support Care Cancer*. 2017;25(3):933-9. DOI: 10.1007/s00520-016-3483-9
- Li T, Pei X, Chen X, Zhang S. Identifying end-of-life preferences among Chinese patients with cancer using the heart to heart card game. *Am J Hosp Palliat Care*. 2020;1049909120917361. DOI: 10.1177/1049909120917361
- Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
- Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MA, Cleeland C, et al. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
- Cheema PK, Burkes RL. Overall survival should be the primary endpoint in clinical trials for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Oncol*. 2013;20(2):e150-60. DOI: 10.3747/co.20.1226
- Paoletti X, Lewsley LA, Daniele G, Cook A, Yanaihara N, Tinker A, et al. Assessment of progression-free survival as a surrogate end point of overall survival in first-line treatment of ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(1):e1918939-e1918939. DOI: 10.1001/jamanetwopen.2019.18939
- European Medicines Agency. El sistema europeo de regulación de medicamentos [Internet]. 2016 [accessed 11/23/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_es.pdf
- European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations [Internet]. 2006 [accessed 11/20/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf
- Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
- European Medicines Agency. Erivedge [Internet]. 2016 [accessed 11/22/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/erivedge>
- Trask PC, Tellefsen C, Espindle D, Getter C, Hsu MA. Psychometric validation of the cancer therapy satisfaction questionnaire. *Value Health*. 2008;11(4):669-79. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00310.x
- Rose JH, O'Toole EE, Dawson NV, Lawrence R, Gurley D, Thomas C, et al. Perspectives, preferences, care practices, and outcomes among older and middle-aged patients with late-stage cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(24):4907-17. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.050
- Gleason ME, Harper FWK, Eggly S, Ruckdeschel JC, Albrecht TL. The influence of patient expectations regarding cure on treatment decisions. *Patient Educ Couns*. 2009;75(2):263-9. DOI: 10.1016/j.pec.2008.10.015

In conclusion, this study found little agreement between expectations and preferences of our onco-hematological outpatients regarding their oncological treatment and results described in the EPARs from EMA, considering OS and QoL endpoints. Almost half of our onco-hematological participants would not meet their requirements to receive their drug when it was authorized. Other studies should be developed to contrast the results observed in this work.

Funding

No funding.

Presentation al congresses

Preliminary data was presented of part of the manuscript as an oral paper titled: "Concordancia entre expectativas y preferencias de pacientes con los criterios de evaluación de la agencia europea de medicamentos" (Concordance between patient expectations and preferences and the endpoints used by the European Medicines Agency). 65° National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) (online); 20-22 October 2020.

Conflict of interest

Gil-Sierra MD participated in an *advisory board* sponsored by Janssen Pharmaceutica and in several symposia on hemato-oncologic drugs hosted by Janssen Pharmaceutica and Pfizer. The remaining authors have no conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

A little agreement was found among preferences and expectations of oncohematology patients and EMA drug evaluation criteria.

This type of study could expose the need to improve the European marketing authorization process in onco-hematology therapies.

20. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159-74. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
21. European Medicines Agency [Internet]. 2018 [accessed 11/22/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en>
22. NICE. Crizotinib for previously treated non-small-cell lung cancer associated with an anaplastic lymphoma kinase fusion gene. [Internet]. 2013 [accessed 11/20/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta296/documents/lung-cancer-nonsmallcell-anaplastic-lymphoma-kinase-fusion-gene-previously-treated-crizotinib-final-appraisal-determination3>
23. European Medicines Agency. Zytiga [Internet]. 2017 [accessed 11/22/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/zytiga-h-c-2321-ii-0047-epar-assessment-report-variation_en.pdf
24. European Medicines Agency. Xtandi [Internet]. 2014 [accessed 11/22/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xtandi-h-c-2639-ii-0008-epar-assessment-report-variation_en.pdf
25. European Medicines Agency. Verzenio [Internet]. 2018 [accessed 11/22/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/verzenio-epar-public-assessment-report_en.pdf
26. Roila F, Cortesi E. Quality of life as a primary end point in oncology. *Ann Oncol*. 2001;12 Suppl 3:S3-6. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_3.s3
27. European Medicines Agency. Lartruvo [Internet]. 2019 [accessed 11/22/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>
28. European Medicines Agency. Tagrisso [Internet]. 2015 [accessed 11/22/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrisso-epar-public-assessment-report_en.pdf
29. Alessy SA, Davies EA, Rawlinson J, Baker M, Lüchtenborg M. How representative are colorectal, lung, breast and prostate cancer patients responding to the National Cancer Patient Experience Survey (CPES) of the cancer registry population in England? A population-based case control study. *BMJ Open*. 2019;9(12):e034344. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-034344



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19

Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19

Emilio Jesús Alegre-del-Rey¹, Silvia Fénix-Caballero¹,
Francisco Javier Salmerón-Navas¹, Manuel David Gil-Sierra²,
Jesús Francisco Sierra-Sánchez³, Ramón L. Díaz-Alersi Rosety⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote (Las Palmas). España. ³Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). España. ⁴Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España.

Autor para correspondencia

Emilio Jesús Alegre del Rey
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Puerto Real
Carretera de Andalucía Km. 665
11510 Puerto Real (Cádiz). España.

Correo electrónico:
emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es

Recibido el 14 de abril de 2021;
aceptado el 1 de julio de 2021.
Early Access date (05/03/2022).
DOI: 10.7399/fh.11710

Cómo citar este trabajo

Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Salmerón-Navas FJ, Gil-Sierra MD, Sierra-Sánchez JF, Díaz-Alersi Rosety RL. Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19. *Farm Hosp.* 2022;46(3):166-72.

Resumen

Objetivo: Un año después de la declaración de la pandemia por SARS-CoV-2, solo dexametasona había mostrado claramente una reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los resultados de los inhibidores de interleucina 6 son diversos y poco claros. El objetivo de este trabajo es revisar y analizar el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre la supervivencia de los pacientes en este escenario.

Método: La revisión sistemática siguió las recomendaciones de PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y medRxiv para identificar ensayos controlados aleatorizados con tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se recopilaron los datos de mortalidad de pacientes críticos y no críticos y se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios (Der Simonian-Laird) para ambos subgrupos y para toda la población, usando el software MAVIS v. 1.1.3. La similitud y homogeneidad entre los ensayos fue evaluada.

Resultados: Se identificaron 25 y 23 artículos en Medline y Embase, respectivamente; cinco eran ensayos con tocilizumab y/o sarilumab; se identificaron dos más en medRxiv. En total, siete ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente, se prepublicó otro ensayo que cumplía los criterios de inclusión y se incorporó

Abstract

Objective: One year after the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic, only dexamethasone has clearly shown a reduction in mortality for COVID-19 hospitalized patients. For interleukin-6 inhibitors, results are variable and unclear. The objective was to review and analyze the effect of tocilizumab and sarilumab on survival in this setting.

Method: The PRISMA statements were fulfilled for the systematic review. A systematic search in Medline, Embase and medRxiv was conducted to identify randomized controlled trials with tocilizumab or sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Mortality data from non-critical and critical patients were extracted. A random-effects (DerSimonian-Laird) meta-analysis was performed for both subgroups and the whole population using MAVIS software v. 1.1.3. Similarity and homogeneity among trials were assessed.

Results: Twenty-five and 23 articles were identified in Medline and Embase, respectively, five were trials with tocilizumab and/or sarilumab; two more were identified at medRxiv. Seven randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria. Another trial was pre-published and included *post-hoc*. The meta-analysis, with eight randomized clinical trials and 6,340 patients, showed a benefit on mortality for interleukin-6

PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática; Metaanálisis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Inhibidor de interleucina-6.

KEYWORDS

Systematic review; Meta-analysis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Interleukin-6 inhibitor.



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.

al análisis. El metaanálisis, con ocho ensayos clínicos aleatorizados y 6.340 pacientes, mostró un beneficio sobre la mortalidad para los inhibidores de interleucina-6 (*hazard ratio* 0,85; intervalo de confianza al 95% 0,74-0,99), con baja heterogeneidad ($I^2 = 7\%$), pero reducida similitud entre los estudios. Los resultados no mostraron diferencias entre pacientes críticos y no críticos. Un análisis de sensibilidad excluyendo estudios heterogéneos o no similares mostró resultados diferentes, sin beneficio y con baja precisión del resultado en pacientes no críticos.

Conclusiones: Se encontró un beneficio en la mortalidad de los inhibidores de la interleucina 6, pero con importantes diferencias entre los escenarios analizados en los ensayos clínicos. Los resultados positivos se deben principalmente a dos ensayos que son similares en el uso concomitante de esteroides y una mortalidad muy alta en pacientes críticos. Sarilumab estuvo escasamente representado en el metaanálisis. Sin embargo, el metaanálisis por subescenarios no encontró una relación entre el beneficio y la condición de pacientes críticos/no críticos. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados, principalmente enfocados en pacientes con alto riesgo de mortalidad, para confirmar el beneficio de los inhibidores de interleucina-6 en COVID-19.

Introducción

La aparición y propagación del coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) ha provocado una crisis sanitaria global. Según la Organización Mundial de la Salud, hasta el 16 de marzo de 2021 se habían notificado 119.791.453 casos confirmados de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), incluidos 2.652.966 decesos¹. En pacientes hospitalizados por COVID-19, la reducción de la mortalidad es una prioridad absoluta². Aunque los estudios con remdesivir³ o tocilizumab⁴ han demostrado reducciones en el tiempo de recuperación, si el único beneficio del tratamiento es que los pacientes que se van a recuperar tardan menos en hacerlo, mientras que otros pacientes mueren al mismo ritmo sin ningún beneficio, el impacto de estos fármacos sobre el manejo de la enfermedad no es demasiado alentador.

Un año después de la declaración de la pandemia del SARS-CoV-2, sólo la dexametasona ha demostrado con rotundidad ser capaz de reducir la mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19⁵, estando su uso notablemente generalizado. Recientemente, los estudios REMAP-CAP y RECOVERY^{6,7}, ambos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) dedicados a estudiar la eficacia de los inhibidores de la interleucina-6 tocilizumab y sarilumab, demostraron una reducción de la mortalidad, con la particularidad de que incluyeron únicamente a pacientes de COVID-19 en fase crítica o con enfermedad progresiva.

El objetivo del presente estudio fue examinar el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre la supervivencia de pacientes hospitalizados en fase crítica y no crítica incluidos en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática aplicando la declaración PRISMA. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica para identificar ECA sobre tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se utilizaron las bases de datos Medline (Pubmed), medRxiv y Embase para la búsqueda. En Pubmed se utilizaron los términos de búsqueda "tocilizumab OR sarilumab" y COVID-19, con los filtros "clinical queries", "clinical studies", "therapy" y "narrow". En Embase, para tocilizumab se utilizaron los términos de búsqueda "tocilizumab AND COVID-19" y "randomized" en el título, resumen y palabras clave de los artículos, haciéndose lo propio para sarilumab. Se realizó una búsqueda complementaria de datos inéditos en ECA no publicados aún en la base de datos medRxiv. Asimismo, se realizó un análisis de referencias bibliográficas y una búsqueda complementaria no sistemática de páginas web. Se incluyeron ECA controlados con tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. La calidad de los estudios se evaluó mediante una escala debidamente validada⁸ sin requerirse que los sujetos fueran cegados. Se excluyeron los estudios sin datos de supervivencia, sin pacientes ingresados o sin un grupo de control que recibiera un placebo o tratamiento estándar.

Los datos de mortalidad de cada estudio fueron extraídos por dos investigadores independientes, revisándose las discrepancias. En los estudios

inhibitor (*hazard ratio* 0.85; confidence interval 95% 0.74-0.99), low heterogeneity ($I^2 = 7\%$), but a low similarity among studies. The results showed no differences among critical and non-critical patients. A sensitivity analysis excluding non-similar or heterogeneous studies showed different results, without benefit and with low precision of the result in non-critical patients.

Conclusions: A benefit in mortality for interleukine-6 inhibitors was found, but with important differences among the scenarios analyzed in the clinical trials. Positive results are mainly caused by two randomized clinical trials which are similar in concomitant use of steroids and very-high mortality in critical patents. Sarilumab was poorly represented in the meta-analysis. Nevertheless, an association between the benefit and the critical/non-critical condition was not found. More randomized clinical trials, mainly focused in patients at high mortality risk, are needed to confirm the benefit of interleukine-6 inhibitors for COVID-19. Sarilumab was underrepresented in the meta-analysis.

que incluían seguimientos de distintas duraciones para el estudio de la mortalidad, se seleccionaron las duraciones más largas. Se aplicó el principio de "intención de tratar" para homogenizar los datos. Los datos relativos a mortalidad de pacientes críticos y no críticos al inicio del tratamiento se recabaron de forma separada, ya que existían dos grupos con riesgos de mortalidad muy diferentes y en distintas fases de la enfermedad, por lo que el efecto de los tratamientos podía ser también diferente. Siguiendo al ensayo REMAP-CAP, se definió al paciente crítico como aquel que ingresa en la unidad de cuidados intensivos (UCI) al inicio de la aleatorización. Los resultados de los estudios que mezclaban los datos de pacientes críticos y no críticos sin análisis de subgrupos no fueron tomados en consideración para el análisis separado. Dado que muchos ensayos no registraban los ingresos en la UCI sin discriminar entre pacientes ingresados y no ingresados en la UCI con oxigenoterapia de alto flujo o soporte ventilatorio no invasivo, fue necesario introducir un cambio en el protocolo por recomendación de intensivistas independientes: en ensayos sin datos en relación con el paso del paciente por la UCI pero en los que se realizaba un análisis de subgrupos en relación con el soporte respiratorio, los pacientes con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica (invasiva o no) fueron agrupados junto a los pacientes críticos ingresados en la UCI de los otros estudios. Los pacientes sin oxigenoterapia de alto flujo ni soporte respiratorio se consideraron no críticos.

El sesgo de publicación se evaluó mediante gráficos en cono invertido. La similitud entre los estudios seleccionados se evaluó atendiendo a las características de los pacientes incluidos en el diseño del estudio. Se realizó un metaanálisis de los efectos aleatorios de los resultados (método de DerSimonian-Laird), utilizando el programa MAVIS v. 1.1.3 para toda la población y para ambos subgrupos (críticos y no críticos), utilizando la *odds ratio* (OR) y su intervalo de confianza al 95% (OR [IC 95%]). Se seleccionó el método de efectos aleatorios debido a las potenciales divergencias entre los estudios, incluida la presencia de pacientes en distintas fases de la enfermedad y con diferentes riesgos de mortalidad. Si en el artículo no figuraba la OR (IC 95%), este parámetro se calculaba a partir de resultados brutos de mortalidad. La heterogeneidad dentro de cada subgrupo se evaluó mediante el índice estadístico I^2 . En caso de detectarse un nivel de heterogeneidad elevado, se consideraba el metaanálisis no informativo, explorándose otras diferencias entre los estudios.

Los casos en que se llevaba a cabo un análisis en pacientes con o sin tratamiento con corticoides se recogieron en un análisis específico. Se realizó un análisis de sensibilidad excluyendo un estudio en concreto cuando este se identificaba como causante potencial de heterogeneidad y cuando sus características eran diferentes de las del resto de los ensayos. Como los pacientes y el diseño del ensayo RECOVERY eran diferentes de los encontrados en los otros ensayos, por representar los resultados de una segunda aleatorización realizada hasta 21 días más tarde, el análisis de sensibilidad excluyó ese estudio.

La probabilidad de interacción [$p(i)$] de los resultados de mortalidad entre ambos subgrupos se evaluó mediante una calculadora específica⁹ con metodología bivariable^{10,11}. Se proporcionaron las reducciones abso-

lutas de riesgo estimadas y el número de pacientes que era necesario tratar a fin de permitir una evaluación de la relevancia clínica del posible efecto, puesto que la OR debe aplicarse a escenarios con diferentes tasas de mortalidad para poder calcular el beneficio absoluto. El nivel de significación estadística para la interacción se fijó en un valor de $p = 0,05$, considerándose un valor $0,1 < p \leq 0,05$ como interacción dudosa en el análisis de subgrupos¹².

Resultados

La búsqueda bibliográfica se lanzó en Medline (Pubmed) el 27 de enero de 2021. Los detalles se muestran en la figura 1. Se encontraron cuatro ECA sobre tocilizumab frente a placebo o tratamiento estándar, que proporcionaban datos de mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19^{13,16}. La revisión en medRxiv permitió localizar otros dos artículos, no sometidos a revisión por pares, que cumplían los criterios de inclusión. Los resultados de estos dos ensayos clínicos se publicaron finalmente el 25 de febrero de 2021^{4,6}. No se encontraron cambios en relación con

los resultados descritos anteriormente en las publicaciones preliminares incluidas en la revisión inicial. El 28 de enero de 2021 se lanzó una búsqueda en Embase, en la que se encontraron cinco ECA sobre tocilizumab, ya identificados. En una búsqueda no sistemática, se localizó otro ECA que cumplía con los criterios de inclusión¹⁷. Una revisión sistemática reciente sobre el uso de tocilizumab en pacientes con COVID-19¹⁸, realizada el 7 de enero de 2021, permitió identificar sólo dos ECA con datos de mortalidad para tocilizumab. Ambos estudios habían sido identificados en nuestra búsqueda en Medline.

Se incluyeron un total de siete ECA. Una vez concluida la búsqueda sistemática, se editó una nueva publicación preliminar de un ECA que cumplía con los criterios de inclusión (RECOVERY)⁷, siendo incluida en el análisis. Las características de los ocho estudios incluidos se muestran en la tabla 1. El metaanálisis de los datos de mortalidad de la población total, con ocho ECA y 6.349 pacientes, mostró escasa heterogeneidad ($I^2 = 7\%$). La OR resultante para la mortalidad fue de 0,85 (IC 95% 0,74-0,99) para la población total y de 0,99 (IC 95% 0,70-1,27)

Figura 1. Diagrama de flujo (PRISMA) que describe la búsqueda sistemática de ensayos clínicos aleatorizados sobre los inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19. ECA: ensayos clínicos aleatorizados.

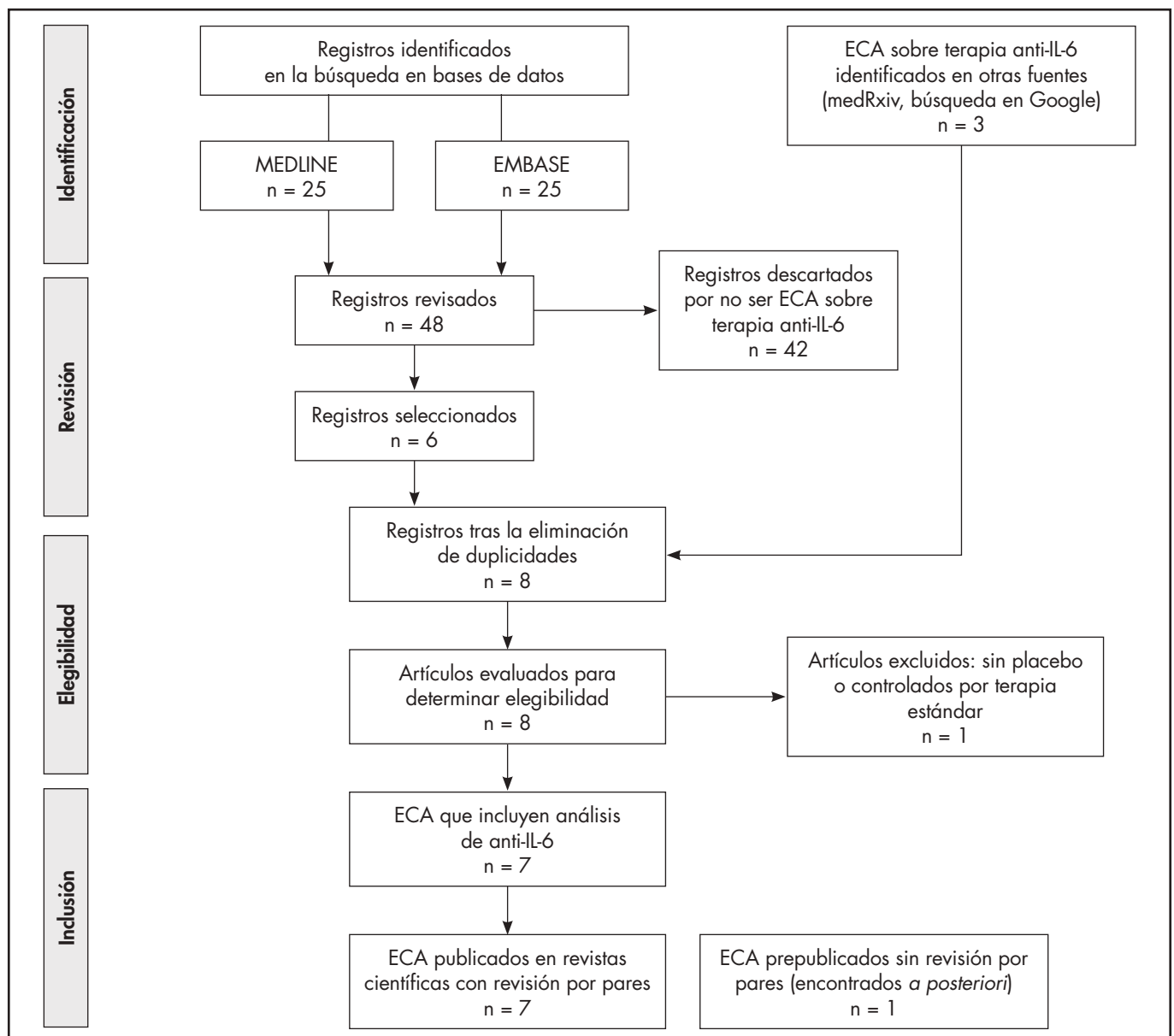


Tabla 1. Estudios clínicos aleatorizados sobre los inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19. Revisión sistemática; incluidos pacientes críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva) y no críticos

Referencia	Fecha de publicación	Localización de los pacientes	Condiciones básicas	N	Doble ciego	Duración (días)	% de pacientes críticos	Fármaco	Control	Fármaco versus control Tasa de mortalidad	Mortalidad pacientes no críticos	Mortalidad pacientes críticos	Uso de esteroides
EMPACTA N Engl J Med	Ene 2021	6 países, 80% en EE.UU., 19 centros	SatO ₂ < 94%	389 (249): 128	Sí	28	26,5%	TCZ 8 mg/kg (+1)	PLA	10% vs. 9%	N/D	N/D	80% fármaco 87% PLA
CORIMUNO 19 JAMA Intern Med	Ene 2021	Francia, 9 centros	Neumonía grave = 3 l/min O ₂	131 (64): 67	No	28 (mediana)	0,0%	TCZ 8 mg/kg (1-3 días)	TE	11% vs. 16%	11% vs. 16%	N/I	33% fármaco 61% TE
COVACTA MedRxiv	Sep 2020	Norteamérica/ Europa	Situación grave/crítica PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg/ SatO ₂ < 93%	452 (294:144)	Sí	28	37,0% a 68,0%	TCZ 8 mm/kg*	PLA	20% vs. 19%	10% vs. 4%	24% vs. 28%	36% fármaco 54% PLA
RCT-TCZ- COVID-19 JAMA Intern Med	Ene 2021	Italia, 11 centros	Enfermedad inflamatoria PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 mmHg	126 (60:66)	No	30	0,0%	TCZ 8 mg/kg* (+1 en 12 h)	TE	3% vs. 2%	3% vs. 2%	N/I	0% fármaco 0% TE
BACC Bay N Engl J Med	Dic 2020	EE.UU., 8 centros	Enfermedad inflamatoria Cualquier factor de riesgo	243 (161:82)	Sí	28	20,0%	TCZ 8 mg/kg*	PLA	6% vs. 4%	N/D	N/D	11% fármaco 6% PLA
REMAP-CAP MedRxiv	Ene 2021	Europa/ Norteamérica/ Australia	Situación crítica, soporte respiratorio o cardiovascular	803 (401:402)	No	21	100,0%	TCZ 8 mg/kg (+1 en 12/24 h)* o SRL 400 mg [§]	TE	37% vs. 36%	N/I	27% vs. 36%	85%, no especificado para cada brazo
TOCIBRAS BMJ	Ene 2021	Brasil, 9 centros	Enfermedad inflamatoria grave/crítica con oxigenoterapia/ VM	129 (65:64)	No	15	83,7%	TCZ 8 mg/kg*	TE	17% vs. 9%	27% vs. 30%	20% vs. 6%	84% fármaco 89% TE
RECOVERY MedRxiv (2° aleatorizado)	Feb 2021	Reino Unido, 31 centros	Enfermedad inflamatoria, sat O ₂ < 92%	5.116 (2.022: 2.094)	No	28	45,4%	TCZ 8 mg/kg** (+1 en 12/24 h)	TE	29% vs. 33%	19% vs. 22%	29% vs. 42%	82% fármaco 82% TE 2% PREV [#]

N/D: no disponible; N/I: no incluido; PLA: placebo; SRL: sarilumab; TCZ: tocilizumab; TE: tratamiento estándar; VM: ventilación mecánica.

*800 mg máximo. **800 mg si el peso es > 90 kg; 600 mg si el peso es > 65 y ≤ 90 kg; 400 mg si el peso es > 40 y ≤ 65 kg, y 8 mg/kg si el peso es ≤ 40 kg.

§Un total de 353 pacientes recibieron tocilizumab y 48 sarilumab. #El 2% de los pacientes de la muestra total recibieron corticoides antes de la aleatorización.

en el análisis de sensibilidad, excluido el ensayo RECOVERY (Tabla 2 y Figura 2). La aplicación del método *trim and fill* demostró la existencia de un sesgo de publicación inverso, con ausencia de estudios más pequeños con OR más reducidas.

Seis ensayos incluyeron pacientes ingresados en la UCI (críticos). El ensayo REMAP-CAP incluía solo pacientes críticos⁶. Los estudios EMPACTA¹² y BACC-Bay¹⁵ no realizaban ningún análisis de subgrupos por soporte respiratorio al inicio, por lo que fueron excluidos del análisis separado. El metaanálisis de pacientes no críticos mostró escasa heterogeneidad (I² = 0%), con cinco ECA y 2.280 pacientes (Tabla 2 y Figura 3). En este subconjunto no se encontró ningún beneficio, con una OR de 0,86 (IC 95% 0,69-1,07) incluyendo el estudio RECOVERY y de 1,27 (IC 95% 0,59-2,75) excluyéndolo.

En el grupo de pacientes críticos, con cuatro ECA y 3.459 pacientes, se encontró un alto grado de heterogeneidad (I² = 62%), con una OR de 0,85 (IC 95% 0,62-1,17), como se muestra en la tabla 2 y en la figura 3. El ensayo TOCIBRAS, con sólo 54 pacientes críticos por brazo de análisis, marco temporal preestablecido de 15 días para la evaluación de resultados y bajo índice de mortalidad en el grupo control⁶, fue identificado como la única fuente de heterogeneidad. En un análisis de sensibilidad, del que se excluyeron los estudios TOCIBRAS y RECOVERY debido a la

heterogeneidad en el primer caso y a la falta de similitud en el segundo, se encontró escasa heterogeneidad (I² = 0%) con una razón de probabilidad de 0,70 (IC 95% 0,54-0,91).

No se encontró interacción significativa entre los pacientes críticos y no críticos al incluir todos los estudios en el análisis. Al excluir el ensayo RECOVERY de ambos subgrupos y el TOCIBRAS del subgrupo de pacientes críticos, el valor *p* de la interacción fue de 0,15 (no significativo).

Sólo un estudio (RECOVERY) presentaba análisis separados para pacientes con y sin uso concomitante de corticoides, con una OR de 0,84 (IC 95% 0,75-0,93) con uso de corticoides y de 1,16 (IC 95% 0,91-1,48) sin uso de corticoides⁷. Se estimó un valor *p* de 0,01 para la interacción, lo que indica que el beneficio podría ser selectivo en pacientes que reciben tocilizumab en combinación con corticoides.

Discusión

En esta revisión sistemática y metaanálisis de ocho ECA y 6.049 pacientes, los inhibidores de la interleucina-6 mostraron un beneficio estadísticamente significativo en mortalidad, aunque las diferencias existentes entre los pacientes incluidos en los diferentes estudios dificultan realizar una recomendación general. Resulta necesario identificar qué tipo de pacientes podrían beneficiarse de la intervención. El metaanálisis de subgrupos de

Tabla 2. Datos de mortalidad procedentes de estudios individuales y metaanálisis. Ensayos aleatorizados controlados sobre inhibidores de la interleucina-6 en pacientes hospitalizados con COVID-19; incluidos pacientes críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva) y no críticos

Referencia	Todos los pacientes		Pacientes no críticos		Pacientes críticos		N.º de días sintomáticos (mediana)	N.º de días ingresados (mediana)
	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)	Mortalidad fármaco vs. control	OR (IC 95%)		
EMPACTA N Engl J Med	26/249 vs. 11/128	1,24 (0,59-2,60)	N/D	N/D	N/D	N/D	8,0-8,0	6,0-7,5
CORIMUNO 19 JAMA Intern Med	7/64 vs. 8/67	0,63 (0,23-1,73)	7/64 vs. 8/67	0,91 (0,31-2,66)	N/I	N/I	10-10	1-1
COVACTA N Engl J Med	58/294 vs. 28/144	1,02 (0,62-1,68)	9/87 vs. 2/50	2,77 (0,57-13,36)	49/207 vs. 26/94	0,81 (0,47-1,41)	11-10	N/D
RCT-TCZ-COVID-19 JAMA Intern Med	2/60 vs. 1/63	2,24 (0,20-25,37)	2/60 vs. 1/63	2,24 (0,20-25,37)	N/I	N/I	7-8	2-2
BACC Bay N Engl J Med	9/161 vs. 3/82	1,56 (0,41-5,92)	N/D	N/D	N/D	N/D	9-10	N/D
REMAP-CAP N Engl J Med	108/395 vs. 142/397	0,68 (0,50-0,91)	N/I	N/I	108/395 vs. 142/397	0,68 (0,50-0,91)	N/D	1,2/1,4 [#] -1,2
TOCIBRAS BMJ	11/65 vs. 6/64	1,97 (0,68-5,69)	3/11 vs. 3/10	0,88 (0,13-5,82)	11/54 vs. 3/54	4,35 (1,14-16,60)	10-9,5 (media)	N/D
RECOVERY MedRxiv	596/2.022 vs. 694/2.094	0,84 (0,74-0,96)	175/935 vs. 202/933	0,83 (0,66-1,05)	421/1.087 vs. 492/1.161	0,86 (0,72-1,02)	9-10	2-2
Metaanálisis primario	817/3.310 vs. 893/3.039	0,85 (0,74-0,99) I ² = 7%	196/1.157 vs. 216/1.123	0,86 (0,69-1,07) I ² = 0%	589/1.753 vs. 663/1.706	0,85 (0,62-1,17) I ² = 62%	-	-
M-A de sensibilidad (excl. RECOVERY)	221/1.288 vs. 199/945	0,99 (0,70-1,27) I ² = 20%	21/222 vs. 14/190	1,27 (0,59-2,75) I ² = 0%	-	-	-	-
M-A de sensibilidad (excl. RECOVERY/ TOCIBRAS)	-	-	-	-	157/602 vs. 168/491	0,70 (0,54-0,91) I ² = 0%	-	-

M-A: metaanálisis; N/D: no disponible; N/I: no incluido; OR (IC 95%): odds ratio (intervalo de confianza del 95%).

*Mediana en placebo tocilizumab/sarilumab.

Figura 2. Metaanálisis de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID 19 que recibieron inhibidores de la interleucina-6. Metaanálisis de efectos aleatorios (modelo de DerSimonian-Laird). **A)** Diagrama de efectos de las razones de probabilidad (IC 95%). **B)** Gráfica de cono invertido. Los círculos abiertos muestran los estudios faltantes, estimados con el método trim-and-fill.

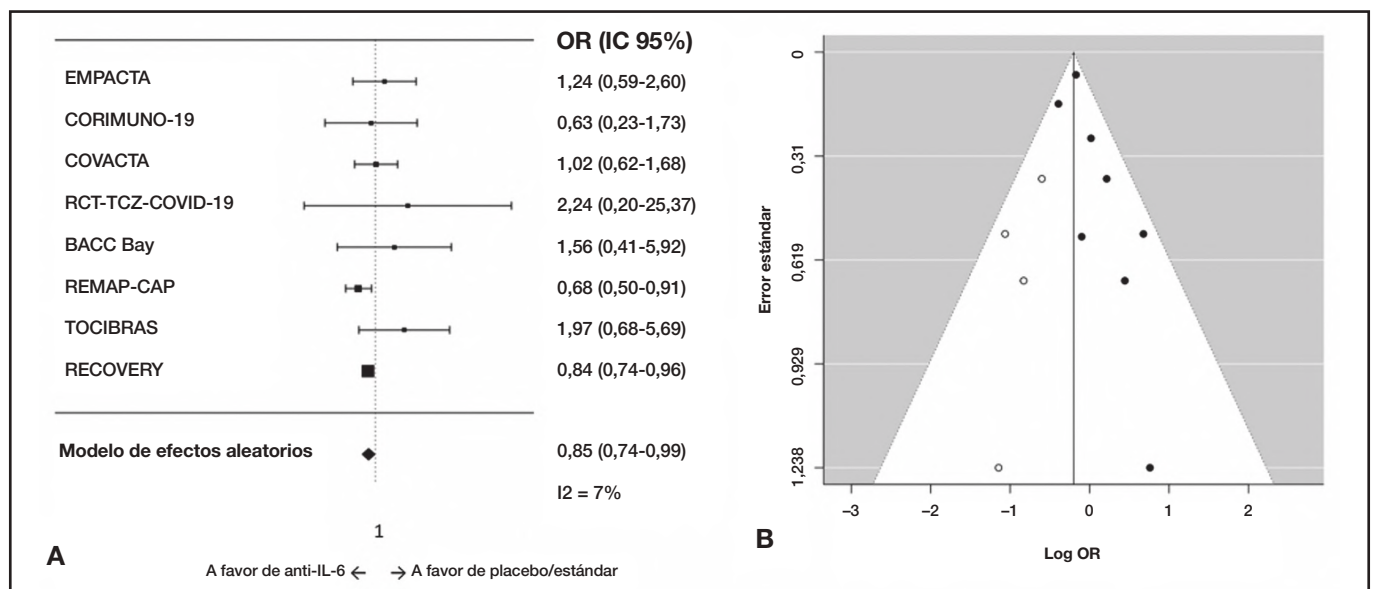
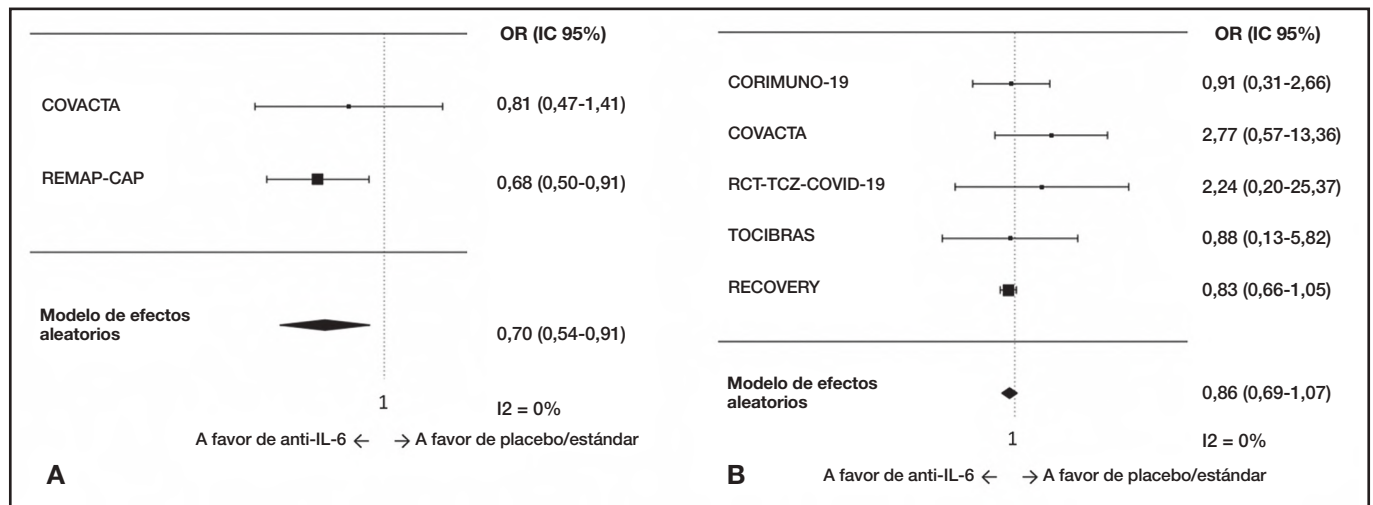


Figura 3. Diagrama de efectos de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 que recibieron inhibidores de la interleucina-6. **A)** Pacientes COVID-19 críticos (con oxigenoterapia de alto flujo o ventilación mecánica invasiva/no invasiva al inicio); metaanálisis de sensibilidad que excluye dos ensayos debido a falta de similitud (RECOVERY) u homogeneidad (TOCIBRAS); **B)** y no críticos (con oxigenoterapia sin alto flujo o sin soporte respiratorio al inicio). Modelo de efectos aleatorios (DerSimonian-Laird).



pacientes críticos y no críticos no demostró una interacción significativa, por lo que es posible que las diferencias observadas se deban al azar o a la falta de potencia estadística.

El ensayo RECOVERY describe un escenario que hoy por hoy resulta inusual, en el que los pacientes no reciben corticoides durante las 48 horas posteriores a su ingreso hospitalario, realizándose una segunda aleatorización a otros tratamientos y finalmente administrándose (o no) tocilizumab en combinación con corticoides. Además, el perfil de los pacientes incluidos en la segunda aleatorización eran sujetos con un claro patrón inflamatorio (proteína C reactiva basal ≥ 75 mg/l) y con una marcada hipoxemia (saturación de $O_2 < 92\%$). Esta selección de pacientes y el contexto clínico en el que se realizó el estudio podrían explicar las diferencias entre los resultados del RECOVERY y los de estudios anteriores. Por lo tanto, creemos que está justificada la exclusión de este estudio de un metaanálisis como el que se presenta en esta publicación.

Dos estudios, el CORIMUNO-19¹⁵ y el COVACTA⁴, presentan un importante desequilibrio en cuanto al uso de corticoides, describiendo un uso mayor en el grupo control. Debido al bien conocido efecto favorable de la dexametasona en la supervivencia⁵, esto podría sesgar los resultados en contra del tratamiento.

El estudio REMAP-CAP incluyó específicamente a pacientes ingresados en la UCI, aunque sólo el 29% de ellos habían recibido ventilación mecánica al inicio⁹. Aunque se trata de un estudio multicéntrico y multinacional, el porcentaje relativamente bajo de pacientes con ventilación mecánica en la UCI podría diferir de lo observado en la práctica clínica habitual en otros centros o situaciones. Estos centros ya trabajaban juntos con anterioridad, formando una plataforma adaptativa para el estudio de un conjunto de intervenciones dirigidas al tratamiento en la UCI de neumonía adquirida en la comunidad¹⁹. Un marco temporal de 48 horas o menos entre el ingreso hospitalario y la admisión en la UCI fue uno de los criterios de elegibilidad²⁰. Es decir, en los pacientes incluidos, el tiempo transcurrido desde el ingreso hospitalario (1,2 días) fue similar al tiempo transcurrido desde la admisión en la UCI (14 horas) al inicio, lo que indica que se trataba de pacientes recientemente ingresados en el hospital derivados directamente a la UCI.

El estudio REMAP-CAP evaluó dos anticuerpos monoclonales frente a interleucina 6 en el brazo de intervención, pero sólo el 12% recibieron sarilumab, administrándose tocilizumab al resto. La potencia estadística del estudio no fue suficiente para testar las diferencias entre los fármacos y su diseño no permite la comparación en un análisis separado. Ambos fármacos fueron aleatorizados juntos en un mismo brazo, pudiendo haber sido seleccionados en diferentes centros y para pacientes con distintas características.

En enero de 2021, tras la publicación de los resultados positivos del estudio REMAP-CAP, se actualizaron las guías del National Health Service para el tratamiento de la COVID-19 con una declaración provisional que incluía el uso de inhibidores de la interleucina 6 en pacientes críticos²¹. Basadas en un conjunto de evidencia más bien escaso, las recomendaciones británicas sobre el uso de tocilizumab establecen que la dexametasona debe administrarse de forma concomitante o con carácter previo, lo que se justifica por el interés en evitar que tocilizumab se prescriba como alternativa a la dexametasona, dado que el beneficio de esta última está más sólidamente establecido.

El metaanálisis primario de toda la población demostró que tocilizumab poseía un efecto protector. Formular una recomendación general sobre el uso de tocilizumab sería prematuro, ya que un análisis de sensibilidad que excluyó el ensayo RECOVERY, estudio a gran escala que incluía tocilizumab en una segunda aleatorización, no mostró un efecto reproducible. El análisis separado en pacientes no críticos no mostró un beneficio en cuanto a mortalidad, aunque el grado de precisión del resultado fue bajo. En pacientes críticos, los resultados fueron heterogéneos, a pesar de que un análisis de sensibilidad que excluyó los ensayos RECOVERY y TOCIBRAS por motivos de disimilitud y heterogeneidad demostró un posible efecto protector.

Puede resultar sorprendente que el metaanálisis global mostrara homogeneidad, mientras que el subanálisis parcial en pacientes críticos no lo hiciera. No obstante, debe tomarse en consideración que el análisis separado de pacientes críticos/no críticos no analiza estudios completos, sino que agrupa a los pacientes críticos/no críticos de los diferentes estudios. En los pocos pacientes críticos con altas tasas de mortalidad estudiados en el ensayo TOCIBRAS se obtuvo un resultado muy distinto que en el resto de los estudios.

Los resultados positivos de tocilizumab se derivan principalmente de dos ECA realizados en distintos contextos, aunque muestran similitudes en cuanto al uso concomitante de corticoides y a las muy altas tasas de mortalidad en pacientes críticos (36% en el REMAP-CAP y el 42% en el RECOVERY). Será necesario llevar a cabo más estudios sobre pacientes críticos para determinar la eficacia específica de los inhibidores de la interleucina-6 en estos pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [página web] World Health Organization; 2021 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
2. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [página web] World Health Organization; 20/11/2020 [consultado: 23/01/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. *N Engl J Med.* 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
5. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;284:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, *et al.* Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1491-502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
7. The RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* [página web] 2021 [consultado: 31/03/2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
9. Primo J. Calculator for subgroups [internet] GENESIS. Utilidades: calculadoras y programas. 2016 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/enlaces-de-interes/utilidades>
10. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, *et al.* Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
11. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ.* 2003;326(7382):219. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.219
12. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ.* 2010;340:c117. DOI: 10.1136/bmj.c117
13. Salama C, Han J, Yau L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, *et al.* Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
14. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, *et al.* Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
15. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
16. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
17. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, *et al.* Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomized controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. DOI: 10.1136/bmj.n84
18. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, *et al.* Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* [revista en internet]. 2021 [consultado: 16/03/2021]. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/76/9/907>
19. UPMC REMAP-COVID Group, on behalf of the REMAP-CAP Investigators. Correction to: Implementation of the Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for COVID-19 (REMAP-COVID) trial in a US health system-lessons learned and recommendations. *Trials.* 2021;22(1):145. DOI: 10.1186/s13063-021-05109-8. Fe de erratas de: *Trials.* 2021;22(1):100.
20. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, Van Bentum-Puijk W, *et al.* The REMAP-CAP (Randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) Study rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879-91. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD
21. Interim Clinical Commissioning Policy. Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults) [página web] National Health Service. 22/02/2021 [consultado: 13/04/2021]. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rpsv2.pdf>



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19

Revisión sistemática y metaanálisis de inhibidores de interleucina-6 para reducir la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19

Emilio Jesús Alegre-del-Rey¹, Silvia Fénix-Caballero¹,
Francisco Javier Salmerón-Navas¹, Manuel David Gil-Sierra²,
Jesús Francisco Sierra-Sánchez³, Ramón L. Díaz-Alersi Rosety⁴

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Doctor José Molina Orosa, Lanzarote (Las Palmas). Spain. ³Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). Spain. ⁴Intensive Care Unit, Hospital Universitario Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). Spain.

Author of correspondence

Emilio Jesús Alegre del Rey
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Puerto Real
Carretera de Andalucía Km. 665
11510 Puerto Real (Cádiz). Spain.

Email:
emilioj.alegre.sspa@juntadeandalucia.es

Received 14 April 2021;
Accepted 1 July 2021.
Early Access date (05/03/2022).
DOI: 10.7399/fh.11710

How to cite this paper

Alegre-del-Rey EJ, Fénix-Caballero S, Salmerón-Navas FJ, Gil-Sierra MD, Sierra-Sánchez JF, Díaz-Alersi Rosety RL. Systematic review and meta-analysis of interleukin-6 inhibitors in reducing mortality for hospitalized patients with COVID-19. *Farm Hosp.* 2022;46(3):166-72.

Abstract

Objective: One year after the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic, only dexamethasone has clearly shown a reduction in mortality for COVID-19 hospitalized patients. For interleukin-6 inhibitors, results are variable and unclear. The objective was to review and analyze the effect of tocilizumab and sarilumab on survival in this setting.

Method: The PRISMA statements were fulfilled for the systematic review. A systematic search in Medline, Embase and medRxiv was conducted to identify randomized controlled trials with tocilizumab or sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Mortality data from non-critical and critical patients were extracted. A random-effects (DerSimonian-Laird) meta-analysis was performed for both subgroups and the whole population using MAVIS software v. 1.1.3. Similarity and homogeneity among trials were assessed.

Results: Twenty-five and 23 articles were identified in Medline and Embase, respectively, five were trials with tocilizumab and/or sarilumab; two more were identified at medRxiv. Seven randomized clinical trials fulfilled the inclusion criteria. Another trial was pre-published and included *post-hoc*. The meta-analysis, with eight randomized clinical trials and 6,340 patients, showed a benefit on mortality for interleukin-6

Resumen

Objetivo: Un año después de la declaración de la pandemia por SARS-CoV-2, solo dexametasona había mostrado claramente una reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19. Los resultados de los inhibidores de interleucina 6 son diversos y poco claros. El objetivo de este trabajo es revisar y analizar el efecto de tocilizumab y sarilumab sobre la supervivencia de los pacientes en este escenario.

Método: La revisión sistemática siguió las recomendaciones de PRISMA. Se realizó una búsqueda sistemática en Medline, Embase y medRxiv para identificar ensayos controlados aleatorizados con tocilizumab o sarilumab en pacientes hospitalizados con COVID-19. Se recopilaron los datos de mortalidad de pacientes críticos y no críticos y se llevó a cabo un metaanálisis de efectos aleatorios (Der Simonian-Laird) para ambos subgrupos y para toda la población, usando el software MAVIS v. 1.1.3. La similitud y homogeneidad entre los ensayos fue evaluada.

Resultados: Se identificaron 25 y 23 artículos en Medline y Embase, respectivamente; cinco eran ensayos con tocilizumab y/o sarilumab; se identificaron dos más en medRxiv. En total, siete ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los criterios de inclusión. Posteriormente, se prepublicó otro ensayo que cumplía los criterios de inclusión y se incorporó

KEYWORDS

Systematic review; Meta-analysis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Interleukin-6 inhibitor.

PALABRAS CLAVE

Revisión sistemática; Metaanálisis; Tocilizumab; Sarilumab; COVID-19; Inhibidor de interleucina-6.



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.

inhibitor (hazard ratio 0.85; confidence interval 95% 0.74-0.99), low heterogeneity ($I^2 = 7\%$), but a low similarity among studies. The results showed no differences among critical and non-critical patients. A sensitivity analysis excluding non-similar or heterogeneous studies showed different results, without benefit and with low precision of the result in non-critical patients.

Conclusions: A benefit in mortality for interleukine-6 inhibitors was found, but with important differences among the scenarios analyzed in the clinical trials. Positive results are mainly caused by two randomized clinical trials which are similar in concomitant use of steroids and very-high mortality in critical patients. Sarilumab was poorly represented in the meta-analysis. Nevertheless, an association between the benefit and the critical/non-critical condition was not found. More randomized clinical trials, mainly focused in patients at high mortality risk, are needed to confirm the benefit of interleukine-6 inhibitors for COVID-19. Sarilumab was underrepresented in the meta-analysis.

Introduction

The emergence and spread of severe acute respiratory syndrome-2 coronavirus (SARS-CoV-2) has caused a global health crisis. According to World Health Organization, 119,791,453 confirmed cases of coronavirus disease (COVID-19), including 2,652,966 deaths, had been reported as of 16th March 2021¹. In hospitalized patients with COVID-19, the reduction of mortality is an absolute priority². Studies with remdesivir³ or tocilizumab⁴ have shown reductions in time of recovery; nevertheless, if the only benefit is that patients who are going to recover reduce their time to improvement, while other patients die at the same rate without any benefit, the impact of interventions on disease management would be very poor.

One year after the declaration of the SARS-CoV-2 pandemic, only dexamethasone had shown a clear reduction in mortality for COVID-19 hospitalized patients⁵ and is widely used. Recently, the REMAP-CAP and RECOVERY studies^{6,7}, both randomized clinical trials (RCT) with the interleukine-6 inhibitors tocilizumab and sarilumab, showed a reduction in mortality, with the particularity that included only critically ill COVID-19 patients or those in a progressive illness.

The objective of the present study was to review the effect of tocilizumab and sarilumab on survival in critical and non-critical hospitalized patients included in the clinical trials available to date.

Methods

A systematic review was performed following PRISMA statement. A systematic search of bibliography was conducted to identify randomized clinical trials (RCTs) with tocilizumab or sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Medline (Pubmed), medRxiv and Embase were used for the search. The search [(tocilizumab OR sarilumab) AND COVID-19] with filters of "clinical queries/clinical studies/therapy/narrow" was launched in Pubmed. Another search [tocilizumab AND COVID-19 AND randomized] from title, abstract and author's keywords, and the same for sarilumab were launched in Embase. A complementary search for other not yet published RCTs with pre-published data was done in medRxiv. Reference screening and a complementary non-systematic web search were performed. Randomized controlled studies with tocilizumab or sarilumab in hospitalized COVID-19 patients were included. Their quality was assessed using a validated scale⁸; blinding was not required. Studies without survival data, without patients admitted to the hospital or without a control group using placebo or standard therapy were excluded.

Mortality data from every study were extracted by two independent investigators, and discrepancies were reviewed. In studies including several lengths of follow-up for mortality, the longest ones were selected. Intended-to-treat principle was applied in order to homogenize the data. Data of mortality from critical or non-critical patients at baseline were also pulled separately, as they are two groups with very different mortality risks and at different stages of the disease, and the effect of the treatments could be different, too. A critical patient was defined as in REMAP-CAP trial, as

al análisis. El metaanálisis, con ocho ensayos clínicos aleatorizados y 6.340 pacientes, mostró un beneficio sobre la mortalidad para los inhibidores de interleucina-6 (hazard ratio 0,85; intervalo de confianza al 95% 0,74-0,99), con baja heterogeneidad ($I^2 = 7\%$), pero reducida similitud entre los estudios. Los resultados no mostraron diferencias entre pacientes críticos y no críticos. Un análisis de sensibilidad excluyendo estudios heterogéneos o no similares mostró resultados diferentes, sin beneficio y con baja precisión del resultado en pacientes no críticos.

Conclusiones: Se encontró un beneficio en la mortalidad de los inhibidores de la interleucina 6, pero con importantes diferencias entre los escenarios analizados en los ensayos clínicos. Los resultados positivos se deben principalmente a dos ensayos que son similares en el uso concomitante de esteroides y una mortalidad muy alta en pacientes críticos. Sarilumab estuvo escasamente representado en el metaanálisis. Sin embargo, el metaanálisis por subescenarios no encontró una relación entre el beneficio y la condición de pacientes críticos/no críticos. Se necesitan más ensayos clínicos aleatorizados, principalmente enfocados en pacientes con alto riesgo de mortalidad, para confirmar el beneficio de los inhibidores de interleucina-6 en COVID-19.

a patient who is admitted at ICU at randomization. Results from studies with only mixed data from critical and non-critical patients without any subgroup analysis were not considered for the separate analysis. As many trials did not record the ICU admission, and mixed ICU and non-ICU patients with high-flow oxygen or non-invasive ventilator support, an amendment was made to the protocol, according with independent counselling from intensivists: in trials where ICU/non-ICU data are lacking but a subgroup analysis for respiratory support was made, patients with high-flow oxygen or mechanical ventilation (invasive or not) were pulled together with critical-ICU patients from the other studies. Patients with non-high-flow oxygen or without respiratory support were considered as non-critical.

The publication bias was assessed by funnel plotting. The similarity among the selected studies was assessed attending to the characteristics of included patients and the design of the study. A random-effects meta-analysis (DerSimonian-Laird method) of the results, using MAVIS software v. 1.1.3, was performed for the whole population and both subgroups, critical and non-critical, using the odds ratio and its 95% confidence interval [OR (95%CI)]. The random effect method was selected because of possible dissimilarity among the studies, including samples at different stages of the disease and with very different risk of mortality. If OR (95%CI) was not shown in the article, it was calculated from raw data of mortality. Heterogeneity inside both subgroups was assessed using the I^2 statistic. If heterogeneity was high, the meta-analysis was considered as non-informative and other differences between studies were explored.

When a separate analysis in patients using corticosteroids or not was done, it was considered in a specific analysis. Sensitivity analysis was done excluding a singular study when it was identified as a cause of heterogeneity and its characteristics were different from the rest of the trials. As patients and designs of the RECOVERY trial were different of those included in other trials because it represents the results of a second randomization up to 21 days later, a sensitivity analysis was performed excluding this study.

The interaction probability [p(i)] of the mortality results between both subgroups was assessed using a specific calculator⁹ with a bivariate methodology^{10,11}. The estimated absolute risk reductions and number needed to treat were provided to allow an assessment of the clinical relevance of the possible effect, since the odds ratio must be applied to scenarios with different mortality in order to calculate the absolute benefit. Significance level for interaction was set at $p = 0.05$, with $0.1 < p \leq 0.05$ considered as a dubious interaction level in subgroup analysis¹².

Results

The bibliographical search was launched in Medline (Pubmed) at Jan 27th, 2021; the details are shown in figure 1. Four RCT with tocilizumab vs. placebo or standard therapy that provided mortality data in hospitalized patients with COVID-19 were found¹³⁻¹⁶. Two more articles, not peer-reviewed, were found at medRxiv and fulfilled the criteria for inclusion. The results of these two clinical trials were finally published on February 25,

2021^{4,6}. There were no changes in the results previously reported in the preprints included in our initial review. A second search was launched in EMBASE at January 28th, 2021. Five previously identified RCTs of tocilizumab were found. Another published RCT from a non-systematic search was identified and followed the inclusion criteria¹⁷. A recent systematic review about tocilizumab in COVID-19¹⁸ with data of search on January 7th, 2021, found only two RCTs with data of mortality for tocilizumab; both were already identified by our search in Medline.

A total of seven RCTs were included. After the systematic search was made, a new pre-print of a RCT that fulfilled the inclusion criteria was published (RECOVERY)[7], and it was included in the analysis. The characteristics of the eight included studies are shown in table 1. The meta-analysis of mortality data in the whole population, with 8 RCTs and 6,349 patients, showed a low heterogeneity ($I^2 = 7\%$). The resultant OR for mortality was 0.85 (95%CI 0.74-0.99) in the whole population and 0.99 (95%CI 0.70-1.27) in the sensitivity analysis excluding the RECOVERY trial (Table 2

and Figure 2). The trim and fill method showed an inverse publication bias, with lacking little studies with more reduced odds ratios.

Six trials included ICU/critical patients. The REMAP-CAP study included critical patients only⁶. EMPACTA¹² and BACC-Bay¹⁵ did not show any subgroup analysis by respiratory support at baseline and were excluded from the separate analysis. The meta-analysis of non-critical patients showed low heterogeneity ($I^2 = 0\%$), with five RCTs and 2,280 patients (Table 2 and Figure 3). In this subset, no benefit was found, including the RECOVERY trial or not, with an odds ratio of 0.86 (95%CI 0.69-1.07), and 1.27 (95%CI 0.59-2.75) excluding the RECOVERY study.

For critical patients, with four RCTs and 3,459 patients included, a large heterogeneity was found ($I^2 = 62\%$), with an odds ratio of 0.85 (95%CI 0.62-1.17), as seen in table 2 and figure 3. The TOCIBRAS trial, with only 54 critical patients by arm, a pre-specified time frame of 15-days for outcome evaluation and a low mortality rate in the control group¹⁶ was identified as the only source of heterogeneity. In a sensitivity analysis excluding

Figure 1. Flow diagram (PRISMA) of the systematic search of randomized clinical trials (RCTs) with anti-interleukin-6 for COVID-19 hospitalized patients.

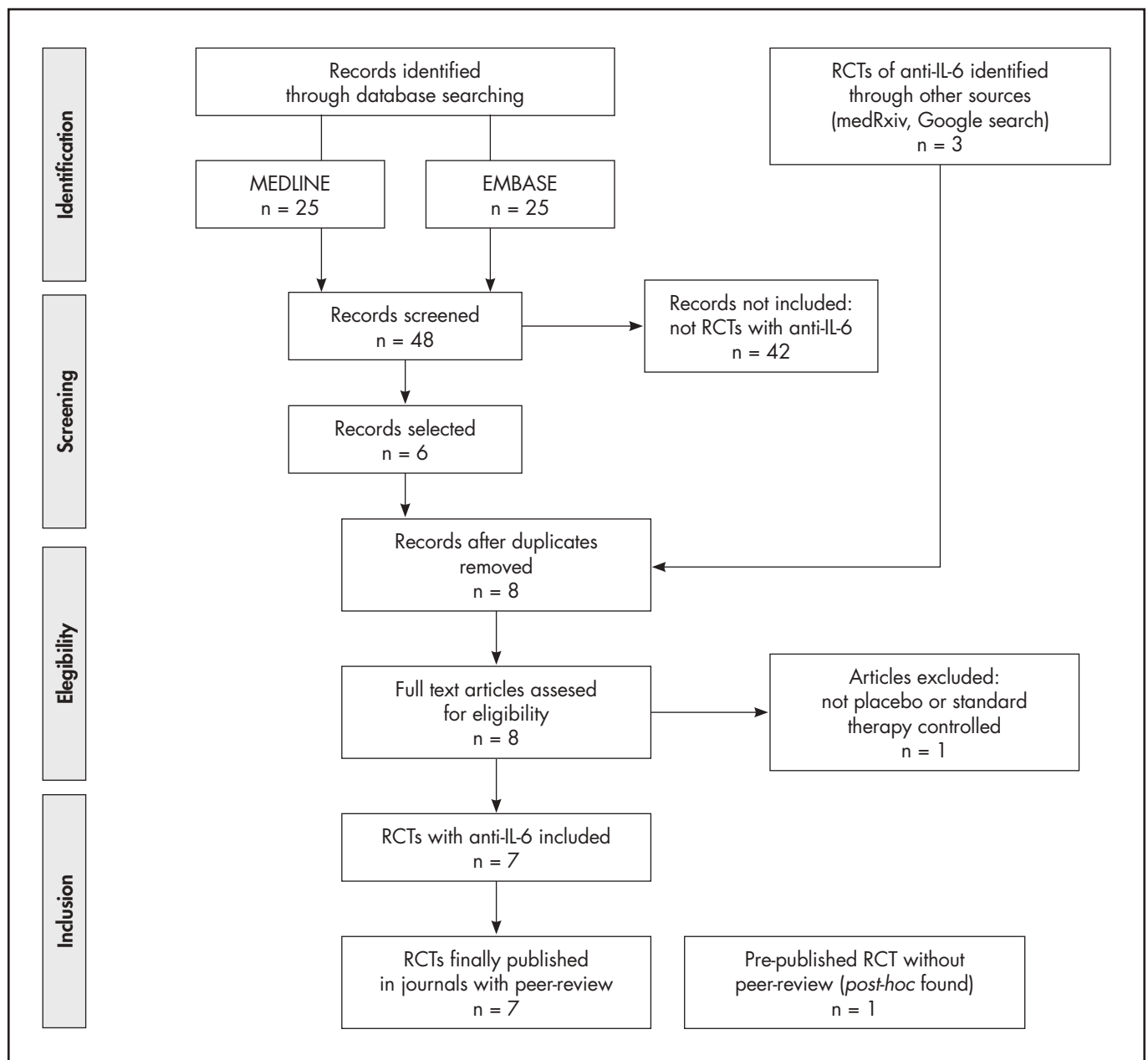


Table 1. Randomized clinical trials of interleukin-6 inhibitors in hospitalized patients with COVID-19 (systematic review); included critical (with high-flow oxygen or invasive/no invasive mechanical ventilation) and non-critical patients

Reference	Date of publication	Localization of patients	Basic conditions	N	Double blinded	Length (days)	Critical patients %	Drug	Control	Drug vs. control Mortality all patients	Mortality non-critical	Mortality critical patients	Corticosteroid use
EMPACTA N Engl J Med	Jan 2021	6 countries, 80% USA, 19 centers	SatO ₂ < 94%	389 (249): 128	Yes	28	26.5%	TCZ 8 mg/Kg (+1)	PLA	10% vs. 9%	Not shown	Not shown	80% drug 87% PLA
CORIMUNO-19 JAMA Intern Med	Jan 2021	France, 9 centers	Severe pneumonia = 3 L/min O ₂	131 (64): 67	No	28 (median)	0.0%	TCZ 8 mg/Kg days 1-3	ST	11% vs. 16%	11% vs. 16%	Not included	33% drug 61% ST
COVACTA MedRxiv	Sep 2020	North America/ Europe	Severe/critical PaO ₂ /FiO ₂ < 300 mmHg/ SatO ₂ < 93%	452 (294:144)	Yes	28	37.0% a 68.0%	TCZ 8 mm/Kg*	PLA	20% vs. 19%	10% vs. 4%	24% vs. 28%	36% drug 54% PLA
RCT-TCZ-COVID-19 JAMA Intern Med	Jan 2021	Italy, 11 centers	Inflammatory PaO ₂ /FiO ₂ 200-300 mmHg	126 (60:66)	No	30	0.0%	TCZ 8 mg/Kg* (+1 in 12 h)	ST	3% vs. 2%	3% vs. 2%	Not included	0% drug 0% ST
BACC Bay N Engl J Med	Dec 2020	USA, 8 centers	Inflammatory, any risk factor	243 (161:82)	Yes	28	20.0%	TCZ 8 mg/Kg*	PLA	6% vs. 4%	Not shown	Not shown	11% drug 6% PLA
REMAP-CAP MedRxiv	Ene 2021	Europe/ North America/ Australia	Critical respiratory or cardiovascular support	803 (401:402)	No	21	100.0%	TCZ 8 mg/Kg (+1 in 12/24 h)* or SRL 400 mg [§]	ST	37% vs. 36%	Not included	27% vs. 36%	85%, not specified by arm
TOCIBRAS BMJ	Jan 2021	Brasil, 9 centers	Inflammatory, severe/critical with O ₂ /VM	129 (65:64)	No	15	83.7%	TCZ 8 mg/Kg*	ST	17% vs. 9%	27% vs. 30%	20% vs. 6%	84% drug 89% ST
RECOVERY MedRxiv (2 nd random.)	Jan 2021	UK, 31 centers	Inflammatory, Sat O ₂ < 92%	5,116 (2,022: 2,094)	No	28	45.4%	TCZ 8 mg/Kg** (+1 in 12/24 h)	ST	29% vs. 33%	19% vs. 22%	29% vs. 42%	82% drug 82% ST 2% PREV [#]

MV: mechanical ventilation; PLA: placebo; SRL: sarilumab; ST: standard therapy; TCZ: tocilizumab.

*800 mg maximum. **800 mg if weight > 90 kg; 600 mg if weight > 65 and ≤ 90 kg; 400 mg if weight > 40 and ≤ 65 kg, and 8 mg/kg if weight ≤ 40 kg.

§A total of 353 patients received tocilizumab and 48, sarilumab. #2% of patients in the whole population received corticoids before randomization.

TOCIBRAS and RECOVERY trials because of heterogeneity and lack of similarity, respectively, a low heterogeneity was found ($I^2 = 0\%$) with an OR of 0.70 (95%CI 0.54-0.91).

No significant interaction was found among critical and non-critical patients when all trials were included. Excluding RECOVERY from both subgroups and TOCIBRAS from the subgroup of critical patients, interaction p was 0.15 (non-significant).

Only one trial (RECOVERY) showed separate analysis for patients with or without concomitant steroid use with a rate ratio of 0.84 (95%CI 0.75-0.93) with steroid use and 1.16 (95%CI 0.91-1.48) without steroids⁷. An interaction p of 0.01 was estimated, indicating that the benefit could be selective to patients with concomitant use of tocilizumab and corticosteroids.

Discussion

After this systematic review and meta-analysis, with eight RCTs and 6,049 patients included, interleukine-6 inhibitors showed a statistically significant benefit in mortality, but the differences among the patients included in the different studies complicate a general recommendation. It seems necessary to identify what type of patients could benefit from the intervention. The meta-analysis of subgroups with critical and non-critical patients showed no

significant interaction, and so it is possible that the differences were due to chance or lack of statistic power.

The RECOVERY study showed a rare scenario nowadays, with patients not receiving steroids during the 48 hours after hospital admission, in a first randomization to other treatments in the study and then receiving tocilizumab (or not) with steroids. Further, the profile of patients included in this second randomization were patients with a clear inflammatory pattern (basal C-reactive protein ≥ 75 mg/L) and markedly hypoxemic (Sat O₂ < 92%). This selection of patients and the clinical setting could explain the difference in the results compared to previous studies. Therefore, the exclusion in a meta-analysis such as the one elaborated in this publication would be justified.

Two trials, CORIMUNO-19¹⁵ and COVACTA⁴, were severely unbalanced for corticosteroid use, with an increased use in control arm. Due to the known favourable effect of dexamethasone over survival⁵, this could bias the results against the treatment.

The REMAP-CAP study included specifically ICU-admitted patients, but only 29% of them had mechanical ventilation at baseline⁶. Although it is a multicentric and multinational study, the relatively low percentage of patients with mechanical ventilation at ICU wards could differ from the clinical practice in other centers or situations. These centers were previously working together as an adaptive platform for the research of several interventions

Table 2. Mortality data from individual studies and meta-analysis. Randomized controlled trials of interleukin-6 inhibitors in hospitalized patients with COVID-19; included critical (with high-flow oxygen or invasive/no invasive mechanical ventilation) and non-critical patients

Reference	All patients		Non-critical patients		Critical patients		Days of symptoms (median)	Days from admission (median)
	Mortality data Drug vs. control	OR (95% CI)	Mortality data Drug vs. control	OR (95% CI)	Mortality data Drug vs. control	OR (95% CI)		
EMPACTA N Engl J Med	26/249 vs. 11/128	1.24 (0.59-2.60)	Not shown	Not shown	Not shown	Not shown	8.0-8.0	6.0-7.5
CORIMUNO 19 JAMA Intern Med	7/64 vs. 8/67	0.63 (0.23-1.73)	7/64 vs. 8/67	0.91 (0.31-2.66)	Not included	Not included	10-10	1-1
COVACTA N Engl J Med	58/294 vs. 28/144	1.02 (0.62-1.68)	9/87 vs. 2/50	2.77 (0.57-13.36)	49/207 vs. 26/94	0.81 (0.47-1.41)	11-10	Not shown
RCT-TGZ-COVID-19 JAMA Intern Med	2/60 vs. 1/63	2.24 (0.20-25.37)	2/60 vs. 1/63	2.24 (0.20-25.37)	Not included	Not included	7-8	2-2
BACC Bay N Engl J Med	9/161 vs. 3/82	1.56 (0.41-5.92)	Not shown	Not shown	Not shown	Not shown	9-10	Not shown
REMAP-CAP N Engl J Med	108/395 vs. 142/397	0.68 (0.50-0.91)	Not included	Not included	108/395 vs. 142/397	0.68 (0.50-0.91)	N/D	1.2/1,4 [#] -1.2
TOCIBRAS BMJ	11/65 vs. 6/64	1.97 (0.68-5.69)	3/11 vs. 3/10	0.88 (0.13-5.82)	11/54 vs. 3/54	4.35 (1.14-16.60)	10-9.5 (media)	Not shown
RECOVERY MedRxiv	596/2,022 vs. 694/2,094	0.84 (0.74-0.96)	175/935 vs. 202/933	0.83 (0.66-1.05)	421/1,087 vs. 492/1,161	0.86 (0.72-1.02)	9-10	2-2
Primary meta-analysis	817/3,310 vs. 893/3,039	0.85 (0.74-0.99) I ² = 7%	196/1,157 vs. 216/1,123	0.86 (0.69-1.07) I ² = 0%	589/1,753 vs. 663/1,706	0.85 (0.62-1.17) I ² = 62%	-	-
Sensitivity M-A (exc. RECOVERY)	221/1,288 vs. 199/945	0.99 (0.70-1.27) I ² = 20%	21/222 vs. 14/190	1.27 (0.59-2.75) I ² = 0%	-	-	-	-
Sensitivity M-A (exc. RECOVERY/ TOCIBRAS)	-	-	-	-	157/602 vs. 168/491	0.70 (0.54-0.91) I ² = 0%	-	-

M-A: meta-analysis; OR (95%CI): odds ratio (95% confidence interval).

[#]Median in tocilizumab/sarilumab-placebo.

Figure 2. Meta-analysis of mortality for interleukin-6-inhibitors in hospitalized patients with COVID-19. Randomized effects model (DerSimonian-Laird) meta-analysis. **A)** Forest plot of odds ratios (CI95%). **B)** Funnel plot. Open circles show missing studies estimated with the trim-and-fill method.

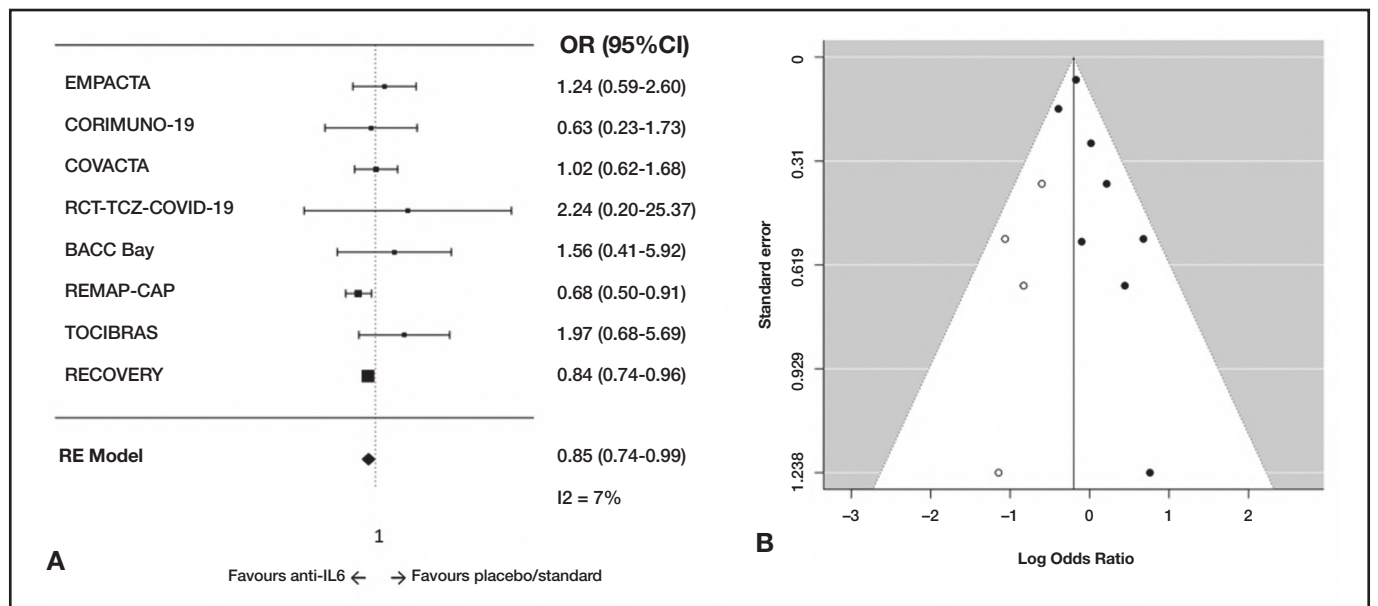
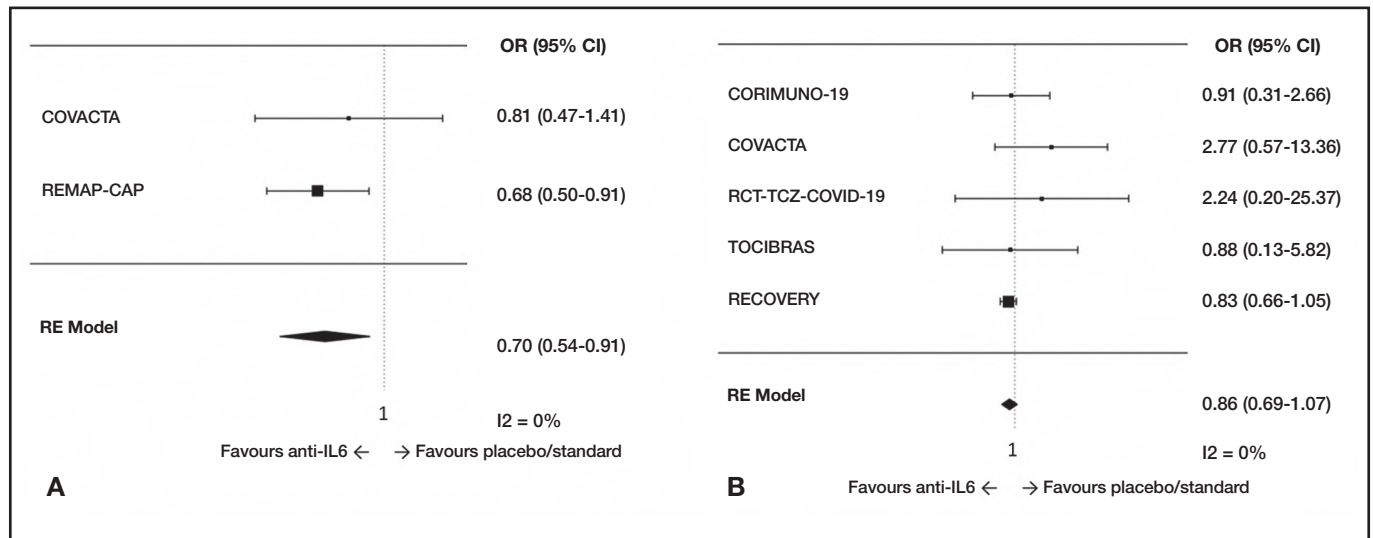


Figure 3. Forest plot of mortality for interleukin-6 inhibitors in hospitalized COVID-19 patients. **A)** Critical (with high-flow oxygen or invasive/no invasive mechanical ventilation at baseline); sensitivity meta-analysis excluding two trials because of lack of similarity (RECOVERY) or homogeneity (TOCIBRAS). **B)** Non-critical (with non-high-flow oxygen or without respiratory support at baseline) COVID-19 patients. Randomized effects model (DerSimonian-Laird).



for community-acquired pneumonia at ICU¹⁹. A time frame of 48 hours or less from hospital to ICU admission was an eligibility criterion²⁰. So, the time from hospital admission for included patients (1.2 days) was the same that time from ICU admission (14 h) at baseline, showing that they were recently hospital-admitted patients directly referred to the ICU.

The REMAP-CAP study tested two monoclonal antibodies against interleukin-6 in the intervention arm, but only 12.0% of them were prescribed sarilumab; the rest used tocilizumab. The study is under-powered to test differences between them and its design does not address that comparison or a separate analysis, as the two drugs were randomized together in the same arm and could have been selected at different centers and for patients with different characteristics.

In January 2021, after the release of the positive results from the REMAP-CAP trial, NHS guidelines for COVID-19 treatments were updated with an interim statement including interleukin-6 inhibitors use in critical patients²¹. Based on the scant evidence, the UK recommendations on tocilizumab use state that dexamethasone must be concomitantly or previously used, which is justified to prevent tocilizumab from being prescribed as an alternative to dexamethasone, given that benefit of dexamethasone is better established.

The primary meta-analysis in the whole population showed a protective effect of tocilizumab. A general recommendation about tocilizumab use would be premature, because a sensitivity analysis excluding the RECOVERY trial, a large study including tocilizumab in a second randomization, did not

show a consistent effect. The separate analysis in non-critical patients did not show a benefit in mortality, although the precision of the result was low. In critical patients, the results were heterogeneous, but a sensitivity analysis excluding the RECOVERY and TOCIBRAS trial because of dissimilarity and heterogeneity showed a possible protective effect.

It may be surprising that the global meta-analysis showed homogeneity, while the partial subanalysis in critically ill patients did not. However, it must be taken into account that the separate analysis of critical/non-critical patients does not analyze complete studies, but rather groups the critical/non-critical patients from the various studies. The few critically ill patients in the TOCIBRAS study who presented very high mortality showed a markedly different result than in the rest of the studies.

Positive results for tocilizumab are mainly caused by two RCTs with different scenarios, but they are similar in concomitant use of steroids and very-high mortality in critical patients (36% in REMAP-CAP and 42% in RECOVERY). More studies focused on critical patients are needed to address the specific effectiveness of interleukin-6 inhibitors in this setting.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [webpage] World Health Organization; 2021 [accessed: 03/16/2021]. Available at: <https://covid19.who.int/>
2. WHO recommends against the use of remdesivir in COVID-19 patients [webpage] World Health Organization; 20/11/2020 [accessed: 01/23/2021]. Available at: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-recommends-against-the-use-of-remdesivir-in-covid-19-patients>
3. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, *et al.* Remdesivir for the treatment of Covid-19 - final report. N Engl J Med. 2020;383(19):1813-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2007764
4. Rosas IO, Bräu N, Waters M, Go RC, Hunter BD, Bhagani S, *et al.* Tocilizumab in Hospitalized Patients with Severe Covid-19 Pneumonia. N Engl J Med. 2021;384(16):1503-16. DOI: 10.1056/NEJMoa2028700
5. The RECOVERY collaborative group. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;284:693-704. DOI: 10.1056/NEJMoa2021436
6. REMAP-CAP Investigators, Gordon AC, Mouncey PR, Al-Beidh F, Rowan KM, Nichol AD, *et al.* Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502. DOI: 10.1056/NEJMoa2100433
7. The RECOVERY Collaborative Group. Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. medRxiv [webpage] 2021 [accessed: 03/31/2021]. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.02.11.21249258v1>
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials. 1996;17(1):1-12. DOI: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
9. Primo J. Calculator for subgroups [internet] GENESIS. Utilidades: calculadoras y programas. 2016 [accessed: 03/16/2021]. Available at: <https://grupodetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/enlaces-de-interes/utilidades>

10. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
11. Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: The difference between two estimates. *BMJ.* 2003;326(7382):219. DOI: 10.1136/bmj.326.7382.219
12. Sun X, Briel M, Walter SD, Guyatt GH. Is a subgroup effect believable? Updating criteria to evaluate the credibility of subgroup analyses. *BMJ.* 2010;340:c117. DOI: 10.1136/bmj.c117
13. Salama C, Han J, You L, Reiss WG, Kramer B, Neidhart JD, et al. Tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19 pneumonia. *N Engl J Med.* 2021;384(1):20-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2030340
14. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, et al. Effect of tocilizumab vs standard care on clinical worsening in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):24-31. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6615
15. Hermine O, Mariette X, Tharaux PL, Resche-Rigon M, Porcher R, Ravaud P. Effect of tocilizumab vs usual care in adults hospitalized with COVID-19 and moderate or severe pneumonia: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2021;181(1):32-40. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.6820
16. Stone JH, Frigault MJ, Serling-Boyd NJ, Fernandes AD, Harvey L, Foulkes AS, et al. Efficacy of tocilizumab in patients hospitalized with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2333-44. DOI: 10.1056/NEJMoa2028836
17. Veiga VC, Prats JAGG, Farias DLC, Rosa RG, Dourado LK, Zampieri FG, et al. Effect of tocilizumab on clinical outcomes at 15 days in patients with severe or critical coronavirus disease 2019: randomized controlled trial. *BMJ.* 2021;372:n84. DOI: 10.1136/bmj.n84
18. Khan FA, Stewart I, Fabbri L, Moss S, Robinson K, Smyth AR, et al. Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19. *Thorax* [internet journal]. 2021 [accessed: 03/16/2021]. Available at: <https://thorax.bmj.com/content/76/9/907>
19. UPMC REMAP-COVID Group, on behalf of the REMAP-CAP Investigators. Correction to: Implementation of the Randomized Embedded Multifactorial Adaptive Platform for COVID-19 (REMAP-COVID) trial in a US health system-lessons learned and recommendations. *Trials.* 2021;22(1):145. DOI: 10.1186/s13063-021-05109-8. Fe de erratas de: *Trials.* 2021;22(1):100.
20. Angus DC, Berry S, Lewis RJ, Al-Beidh F, Arabi Y, Van Bentum-Puijk W, et al. The REMAP-CAP (Randomized embedded multifactorial adaptive platform for community-acquired pneumonia) Study rationale and design. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(7):879-91. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202003-192SD
21. Interim Clinical Commissioning Policy. Tocilizumab for hospitalized patients with COVID-19 pneumonia (adults) [webpage] National Health Service. 22/02/2021 [accessed: 04/13/2021]. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2021/02/C1143-interim-clinical-commissioning-policy-tocilizumab-rps-v2.pdf>



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Patient-reported outcomes y aplicaciones móviles. Revisión de su impacto en los resultados en salud de los pacientes

Patient-reported outcomes and mobile applications. A review of their impact on patients' health outcomes

Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Álvaro Narrillos-Moraza, Cristina Villanueva-Bueno, Ana Herranz-Alonso, María Sanjurjo-Sáez

Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Vicente Escudero-Vilaplana
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid. España.

Correo electrónico:
vicente.escudero@salud.madrid.org

Recibido el 4 de septiembre de 2021;
aceptado el 27 de noviembre de 2021.
Early Access date (04/27/2022).
DOI: 10.7399/fh.11830

Cómo citar este trabajo

Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Narrillos-Moraza A, Villanueva-Bueno C, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Patient-reported outcomes y aplicaciones móviles. Revisión de su impacto en los resultados en salud de los pacientes. Farm Hosp. 2022;46(3):173-81.

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sobre la evidencia de las aplicaciones móviles en el registro de los *patient-reported outcomes* y su impacto en los resultados en salud.

Método: Revisión de la literatura sobre los estudios de aplicaciones orientadas al registro de *patient-reported outcomes* y que analizaran su impacto en los resultados en salud de los pacientes. La búsqueda se realizó en abril de 2021 en Pubmed y Embase con los términos "App", "Mobile Applications", "Patient Reported Outcomes", "Outcome Assessment, Health Care", "Quality of Life". Se incluyeron artículos publicados en inglés o español sin límite de tiempo y que incluyeran aplicaciones cuyos participantes fueran pacientes, familiares y/o cuidadores y que midieran algún tipo de resultado en salud.

Resultados: De los 26 artículos revisados, 19 (73,1%) fueron ensayos clínicos, 4 (15,4%) estudios cuasiexperimentales y 3 (11,5%) estudios observacionales. En 4 estudios (15,4%) estaba implicado un servicio de farmacia y en 3 (11,5%) el estudio fue realizado en España. El tamaño muestral varió de 14 a 411. En función de la población de estudio, los más frecuentes incluyeron pacientes oncológicos (11 [42,3%] estudios) y pacientes con patologías cardiovasculares (7 [26,9%] estudios). La mayoría de los estudios se centraron en la medición del impacto de las aplicaciones en términos

Abstract

Objective: To review the evidence of the mobile apps in collection patient-reported outcomes and their impact on health outcomes.

Method: A review was conducted of the literature on apps aimed at collecting patient-reported outcomes. Selected articles were required to consider the apps' impact on patients' health outcomes. The search was carried out during April 2021 in Pubmed and Embase using the search terms "app", "mobile applications", "patient-reported outcomes", "outcome assessment, health care", and "quality of life". To be included articles had to be written in English or Spanish and they were required to dwell on apps used by patients, family members and/or caregivers that measured at least one health outcome. No time restrictions were applied.

Results: Of the 26 articles reviewed, 19 (73.1%) were clinical trials, 4 (15.4%) were quasi-experimental studies, and 3 (11.5%) were observational studies. A pharmacy department was involved in 4 studies (15.4%), and 3 (11.5%), were carried out in Spain. The sample size ranged from 14 to 411. Depending on the study population, the most frequent studies included cancer patients (42.3%) and patients with cardiovascular diseases (26.9%). Most of the studies focused on measuring the impact of the app on the patients' quality of life (50.0%), control of clinical paramete-

PALABRAS CLAVE

Patient-reported outcomes; Resultados en salud; Adherencia; Calidad de vida; Aplicaciones móviles; Telemedicina; Telefarmacia.

KEYWORDS

Patient-reported outcomes; Health outcomes; Adherence; Quality of life; Mhealth apps; Telemedicine; Telepharmacy.



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

de calidad de vida (50,0%), control de parámetros clínicos (46,2%), adherencia (38,5%) y manejo de los síntomas y/o reducción de complicaciones (26,9%). La eficacia global en términos del porcentaje en los que se observó una mejoría significativa con el uso de las aplicaciones fue del 73,1%. Los *patient-reported outcomes* en los que se observó un mayor impacto fueron la adherencia, la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción.

Conclusiones: Existe evidencia emergente de que las aplicaciones tienen un impacto positivo en los resultados en salud de los pacientes. Estas herramientas están demostrando una mejora en el manejo de diferentes patologías, con resultados que muestran una reducción de complicaciones y consumo de recursos y mejoras en la adherencia y calidad de vida de los pacientes.

Introducción

Las aplicaciones móviles (app) en salud han experimentado un crecimiento exponencial en los últimos años, alcanzando una cifra superior a las 350.000 app¹. Muchas de estas app presentan numerosas ventajas para mejorar la atención de los pacientes. Por un lado, permiten a los profesionales el acceso a la información clínica en tiempo real y, por otro, ofrecen a los pacientes una forma de gestionar de manera remota su enfermedad, fomentando así un papel más activo en el cuidado de su salud^{2,3}.

Entre sus funcionalidades más destacadas se encuentran el acceso a información y recursos de salud, la comunicación con profesionales sanitarios, el control de la sintomatología y el registro de la toma de medicación, entre otros datos clínicos^{4,5}. Los datos reportados por el paciente, conocidos como *patient-reported outcomes* (PRO), engloban aquellos resultados en salud informados por los pacientes (calidad de vida, estado funcional, estado de salud, satisfacción, etc.) sin interpretación de la respuesta por parte de ningún profesional sanitario^{6,8}. Así, los PRO permiten al paciente proporcionar una información subjetiva sobre su proceso o tratamiento y aumentan su protagonismo, lo que contribuye a potenciar la medicina centrada en el paciente⁹.

El uso de las app puede incrementar la eficiencia del proceso de registro y seguimiento de los PRO al reducir muchas de sus limitaciones, como son el consumo de recursos, la falta de tiempo y la dificultad de hacer un registro en tiempo real y continuo^{10,11}. Por este motivo, el registro de datos es una de las funcionalidades de las app que tiene un mayor valor añadido en el seguimiento de los pacientes crónicos^{5,12}. Estos datos, registrados tanto de forma automática como aportados por el paciente, pueden ser transformados en información valiosa para los profesionales sanitarios y utilizarlos para la toma de decisiones, mejorando así la atención de los pacientes sin la necesidad de desplazarse al centro sanitario. Así, enfermedades crónicas como la diabetes, el parkinson, la enfermedad cardiovascular o el cáncer, que requieren de una monitorización continua por parte de los profesionales sanitarios, pueden beneficiarse especialmente de este tipo de herramientas^{11,13,14}.

Las app están demostrando una mejora en los resultados en salud en este tipo de patologías, que van desde una mejora de la satisfacción hasta una reducción de las complicaciones e, incluso, de ingresos hospitalarios. Un ejemplo de ello es la app e-Oncosalud, destinada a los pacientes en tratamiento con antineoplásicos orales, que ha demostrado reducir los problemas relacionados con la medicación, aumentar la adherencia al tratamiento, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud y reducir el consumo de recursos de estos pacientes¹⁵. Sin embargo, las app que permiten el registro y seguimiento son una minoría, por lo que apenas hay evidencia sobre el impacto de las app destinadas al paciente para mejorar los resultados de salud^{4,5,13,16}.

El objetivo es realizar una revisión sobre la evidencia de las app móviles en el registro de los PRO y su impacto en los resultados en salud.

Métodos

Se realizó una revisión de la literatura sobre los estudios de app orientados al registro de PRO y que analizaran su impacto en los resultados en salud de los pacientes.

La búsqueda se realizó durante el mes de abril de 2021 en la base de datos Medline (a través de Pubmed) y Embase. Los descriptores utilizados para la búsqueda fueron: "App", "Mobile Applications"; "Patient

ters (46.2%), adherence (38.5%), and management of symptoms and/or reduction of complications (26.9%). Overall efficacy in terms of the percentage of studies where apps were found to result in a significant improvement was 73.1%. The most heavily impacted patient-reported outcomes were adherence, health-related quality of life and satisfaction.

Conclusions: There is emerging evidence that apps have a positive impact on patients' health outcomes. These tools have shown to lead to an improvement in the management of different conditions, with results showing a reduction in complications rates and in the consumption of resources as well as better adherence to medication and enhanced patient quality of life.

Reported Outcomes"; "Outcome Assessment, Health Care"; "Quality of Life", realizada para "All field", adaptándolos a cada uno de los sistemas de búsqueda de las bases de datos. Con el objetivo de localizar el máximo número artículos no se acotaron fechas.

Los criterios de inclusión fueron: artículos publicados en inglés o en español sin límite de tiempo y que incluyeran app cuyos participantes fueran pacientes, familiares y/o cuidadores y que midieran algún tipo de PRO, como la adherencia, la calidad de vida u otros resultados en salud. Se excluyeron artículos que analizaran intervenciones basadas en telemedicina diferentes a las app, revisiones sistemáticas, editoriales, tesis doctorales y artículos de opinión.

Se evaluaron los títulos y resúmenes de los artículos obtenidos a partir de la estrategia de búsqueda. Los artículos que cumplieran con los criterios de selección se descargaron y evaluaron a texto completo. Ante cualquier duda relacionada con el proceso de selección, un segundo autor revisó el texto completo. Las variables recogidas y analizadas de cada estudio fueron: nombre/autores del artículo, año de publicación, población de estudio, tamaño muestral, resultados en salud medidos, resultados en salud obtenidos y participación de un farmacéutico.

Resultados

Como resultado de la búsqueda bibliográfica se localizaron un total de 454 referencias. Una vez excluidos los duplicados, se descartaron 370 referencias por no cumplir los criterios de inclusión establecidos. Tras la revisión, se identificaron 58 artículos que reunían los criterios de inclusión y fueron revisados a texto completo. Finalmente, de los artículos revisados, se incluyeron 26. En la figura 1 se detalla el proceso de selección.

De los 26 artículos revisados, 19 (73,1%) fueron ensayos clínicos, 4 (15,4%) estudios cuasiexperimentales y 3 (11,5%) estudios observacionales. De los ensayos clínicos, 2 fueron estudios piloto. La fecha de publicación de los artículos abarca los años comprendidos entre 2017 y 2021, representando el año 2020 el 50% de todos ellos. En 4 estudios (15,4%) estaba implicado un servicio de farmacia y en 3 (11,5%) el estudio fue realizado en España. En la tabla 1 se resumen las características de los estudios analizados¹⁷⁻⁴⁰.

El tamaño muestral de los estudios varió de 14 a 411. En función de la población de estudio, los más frecuentes incluyeron pacientes oncológicos (11 [42,3%] estudios) y pacientes con patologías cardiovasculares (7 [26,9%] estudios).

La mayoría de los estudios se centraron en la medición del impacto de las app en términos de calidad de vida (50,0%), control de parámetros clínicos (46,2%), adherencia (38,5%) y manejo de los síntomas y/o reducción de complicaciones (26,9%). El resto de los estudios se centraron en analizar el impacto en el consumo de recursos y satisfacción por la atención recibida.

La eficacia global en términos del porcentaje en los que se observó una mejoría significativa con el uso de las app fue del 73,1%. A pesar de ello, hubo resultados dispares en cuanto a las intervenciones estudiadas. Los PRO en los que se observó un mayor impacto con el uso de las app fueron la adherencia, la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción.

Adherencia

Para la medición de la adherencia se utilizaron cuestionarios validados en 8 de los 10 estudios, siendo mayoritarios el Morisky Medication Adhe-

rence Scale (MMAS) y el Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ). En 2 estudios se midió a través de la adherencia reportada por el paciente. En 7 (70%) estudios se observó una mejora de la adherencia de forma estadísticamente significativa a favor de las app. En el ensayo piloto mAFA para pacientes con fibrilación auricular (n = 209), se demostró que la app mejoró significativamente el conocimiento, la calidad de vida relacionada con la salud y la adherencia a los medicamentos de forma significativa ($p < 0,05$)¹⁹. En otro ensayo, realizado en pacientes con trasplante cardíaco (n = 134; grupo intervención [GI] n = 71; grupo control [GC] n = 63), la estrategia basada en una app mejoró significativamente la adherencia en pacientes según el cuestionario SMAQ (85% versus 46%; *odds ratio* [OR] = 6,7 [2,9; 15,8]; $p < 0,001$)⁴⁰. En el estudio de Morawski K *et al.*, realizado en pacientes con hipertensión arterial mal controlada (n = 411), los pacientes asignados a la app presentaron una pequeña mejora en la adherencia a la medicación según el cuestionario MMAS a las 12 semanas (diferencia = 0,4; intervalo de confianza [IC] del 95% [0,1-0,7]; $p = 0,1$)²¹.

Calidad de vida

De los 13 estudios en los que se analizó la calidad de vida relacionada con la salud, en 8 (61,5%) se observó una mejora estadísticamente significativa a favor de la app. En cuanto a las herramientas para medir la calidad de vida, en 4 estudios utilizaron el cuestionario validado EuroQol y en 3 el European Organization for Research and Treatment quality of life tool (EORTC QLQ). Los resultados obtenidos sobre la calidad de vida fueron independientes del tipo de instrumento utilizado. Lozano-Lozano *et al.*, en un estudio realizado en 152 pacientes con cáncer de mama (GI n = 76; GC n = 76), demostraron que la app BENECA puede mejorar la calidad de vida de las pacientes (EORTC QLQ-C30 = 12,83; IC 95% 8,95-16,71;

$p < 0,001$)²⁶. Este estudio destaca la importancia del uso de una app basada en el balance energético y cómo se puede mejorar la calidad de vida de los supervivientes de cáncer de mama mediante el seguimiento. Grašič Kuhar *et al.* observaron que el uso de una app en las pacientes con cáncer de mama en tratamiento sistémico les ayudó a afrontar mejor los síntomas, lo que se demostró mediante una mejor calidad de vida (10,6; IC 95% 3,9-17,3; $p = 0,002$). En cambio, no se demostró ningún cambio en el uso de los recursos sanitarios (37% versus 54% [21/39] [χ^2] = 2,29; $p = 0,13$)²⁹. En otro estudio realizado en 112 pacientes con cáncer de mama (GI n = 53; GC n = 59), demostraron que la app mejoró la calidad de vida según los cuestionarios EORTC QLQ-C30 y QLQ-BR23 (EORTC QLQ-C30: 83,45 versus 82,23; $p = 0,03$; EORTC QLQ-BR23: 65,53 versus 63,13; $p = 0,04$)³⁵.

Control de parámetros clínicos

En el control de parámetros clínicos fue donde se encontraron más estudios en los que no se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la app (58,3% de los estudios). En el estudio de Agarwal *et al.*, realizado en 223 pacientes diabéticos (GI n = 110; GC n = 113), los resultados no mostraron diferencias entre los brazos de intervención y de control para el control glucémico medido según los niveles de HbA1c²⁴. En cambio, Buis *et al.*, en un estudio cuasiexperimental, realizado en pacientes con hipertensión arterial (n = 15), demostraron que una app supervisada por un farmacéutico puede ser eficaz para reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión no controlada (tensión arterial [mmHg]: reducción de la tensión arterial sistólica = 6,3 mmHg; $p = 0,02$; tensión arterial diastólica = 6,9 mmHg; $p < 0,001$)³⁴. En otro estudio realizado por Persell *et al.* en pacientes con hipertensión arterial no controlada (n = 223 [GI n = 166; GC n = 167]) en el que analizaron el impacto de una app más un monitor en el

Figura 1. Proceso de selección de artículos.

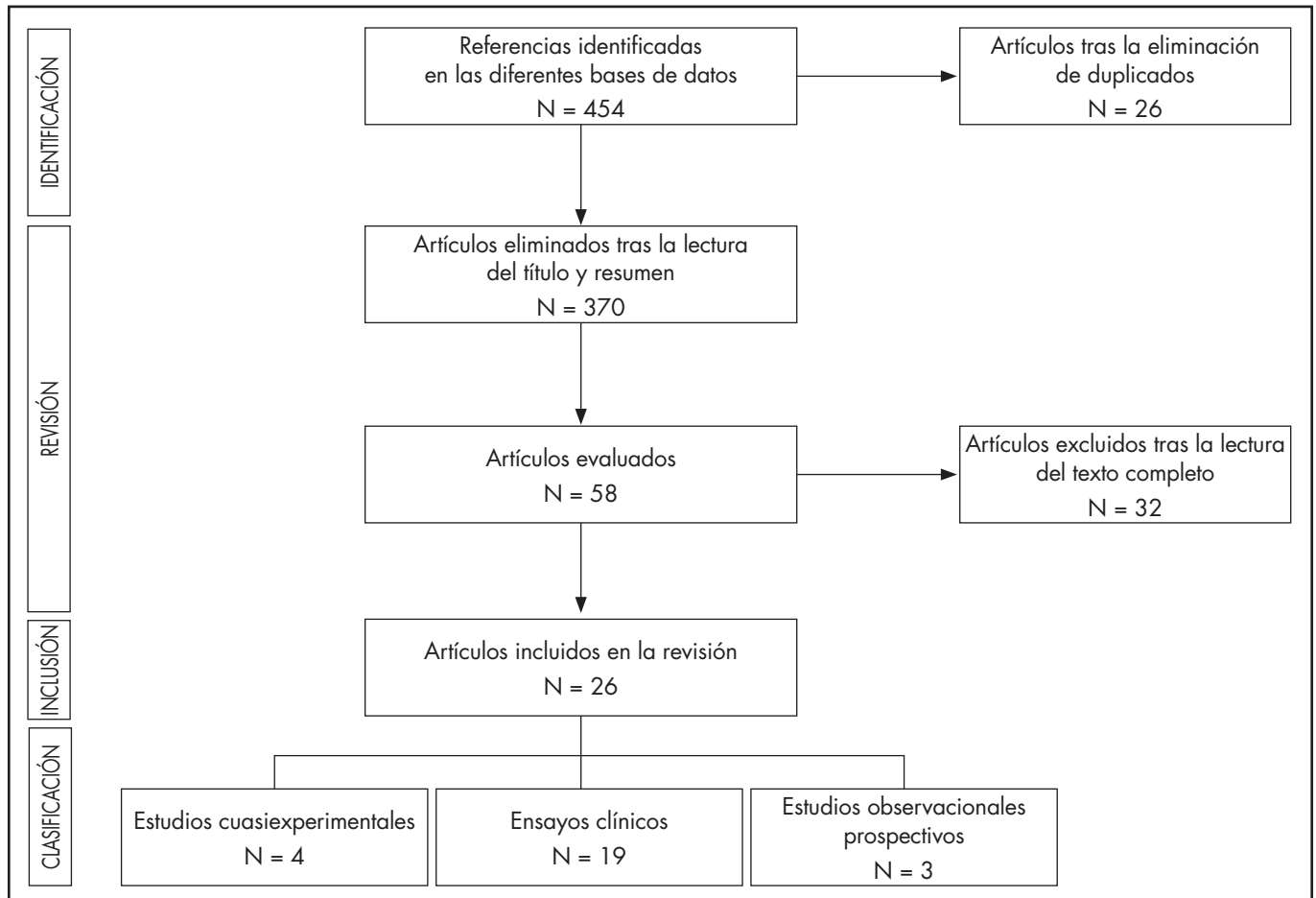


Tabla 1. Resumen de las características de los estudios analizados

Nombre/autores del artículo	Año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio	n	Resultados en salud medidos	Resultados en salud obtenidos	Farmacéutico implicado
Armstrong KA, et al. ¹⁷	2017	Ensayo clínico	Pacientes con cirugía de reconstrucción mamaria	65 (GI n = 32; GC n = 33)	<ul style="list-style-type: none"> - Visitas al médico en los primeros 30 días tras la cirugía - Llamadas y/o correo electrónico al hospital - Satisfacción con la atención recibida - Tasa de complicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Visitas: 0,66 vs. 1,64 (IC 95% 0,24-0,66; $p < 0,001$) - Correo electrónico: 0,65 vs. 0,15 (IC 95% 1,55-10,99; $p = 0,005$) - No hubo diferencias entre los grupos en el número de comunicaciones telefónicas, satisfacción o tasas de complicaciones 	No
Asklund I, et al. ¹⁸	2017	Ensayo clínico	Pacientes con incontinencia urinaria de estrés	123 (GI n = 61; GC n = 62)	<ul style="list-style-type: none"> - Gravedad de los síntomas (ICIQ-UI SF) - Calidad de vida de los síntomas del tracto urinario inferior ICIQ (ICIQ-LUTSqol) 	<ul style="list-style-type: none"> - ICIQ-UI SF: 7,0 (3,5) vs., 10,2 (3,2); $p < 0,001$ - ICIQ-LUTSqol: 28,8 (6,4) vs., 34,1 (6,7); $p = 0,005$ 	No
Guo Y, et al. ¹⁹	2017	Ensayo clínico	Pacientes con fibrilación auricular	209 (GI n = 113; GC n = 96)	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida (EQ-5D) - Adherencia - Satisfacción con la anticoagulación (ACTS) 	<ul style="list-style-type: none"> - EuroQol: $p < 0,05$ - Adherencia: $p < 0,05$ - ACTS: $p < 0,05$ 	No
Kim HJ, et al. ²⁰	2018	Ensayo clínico	Pacientes con cáncer de mama	76 (GI n = 36; GC n = 40)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia (Korean version of the Medication Adherence Rating Scale) - Síntomas - Calidad de vida (BREF) 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS: Mediana = 7,6 vs. 6,5; $p < 0,001$ - Síntomas: Menor número de efectos adversos notificados (náuseas, fatiga, entumecimiento de manos o pies y pérdida de cabello) ($p < 0,05$) - BREF: 74,9 vs. 72,2; $p = 0,01$ 	No
Morawski K, et al. ²¹	2018	Ensayo clínico	Pacientes con hipertensión arterial	411 (GI n = 209; GC n = 202)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia (MMAS) - Tensión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS a las 12 semanas, Diferencia: 0,4; IC 95% 0,1-0,7; $p = 0,01$ - Tensión arterial (mmHg), Diferencia: -0,5; IC 95% -3,7-2,7; $p = 0,78$ 	No
Wang QQ, et al. ²²	2018	Ensayo clínico	Pacientes con ostomía por cáncer colorrectal tras alta hospitalaria	203 (GI n = 100; GC n = 103)	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones del estoma 	<ul style="list-style-type: none"> - Complicaciones estoma: No diferencias significativas 	No
Graetz I, et al. ²³	2018	Ensayo clínico	Pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa	43 (GI n = 21; GC n = 22)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia (MMAS) - Síntomas 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS a las 8 semanas: 100 vs. 72%, $p < 0,05$ - Síntomas: No diferencias significativas 	No
Graetz I, et al. ²³	2018	Ensayo clínico	Pacientes con tumor ginecológico	29 (GI n = 15; GC n = 14)	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida 	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida: <ul style="list-style-type: none"> - Aumento relativo en la puntuación de salud mental (DID = 7,51; $p = 0,15$) - Disminución en la puntuación de salud física (DID = -7,49; $p = 0,13$) 	No
Agarwal P, et al. ²⁴	2019	Ensayo clínico	Pacientes diabéticos	223 (GI n = 110; GC n = 113)	<ul style="list-style-type: none"> - Control de glucosa (HbA1c) - Calidad de vida (EQ-5D) - Consumo de recursos (visitas a urgencias, hospitalización, visitas a atención primaria, visitas al especialista) 	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: No diferencias significativas - EuroQol-5D: No diferencias significativas - Consumo de recursos: No diferencias significativas 	No

Tabla 1 (cont.). Resumen de las características de los estudios analizados

Nombre/autores del artículo	Año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio	n	Resultados en salud medidos	Resultados en salud obtenidos	Farmacéutico implicado
Yang J, et al. ²⁵	2019	Ensayo clínico	Pacientes con dolor oncológico	58 (GI n = 31; GC n = 27)	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de remisión del dolor - Adherencia - Calidad de vida - Frecuencia de dolor intercurrente por cáncer (BTcP) - Síntomas - Satisfacción 	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de remisión del dolor: $p < 0,001$ - Adherencia: $p < 0,001$ - Calidad de vida: $p < 0,001$ - BTcP: $p < 0,001$ - Síntomas: $p = 0,01$ - Satisfacción: 90% satisfecho/muy satisfecho 	Sí
Lozano-Lozano M, et al. ²⁶	2019	Cuasiexperimental	Pacientes con cáncer de mama	152 (GI n = 76; GC n = 76)	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida (EORT QLQ-C30) 	<ul style="list-style-type: none"> - EORT QLQ-C30 = 12,83; IC 95% 8,95-16,71; $p < 0,001$ 	No
Collado-Borrell R, et al. ¹⁵	2020	Cuasiexperimental	Pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales	101 (GI n = 50; GC n = 51)	<ul style="list-style-type: none"> - Problemas relacionados con la medicación (PRM) - Consumo de recursos (visitas a urgencias, visitas a atención primaria, visitas al especialista) - Adherencia (SMAQ) - Calidad de vida (EQ-5D) - Satisfacción 	<ul style="list-style-type: none"> - PRM: 70,0% vs. 72,5%; $p = 0,013$ - Consumo de recursos: 36% vs. 49%; $p = 0,76$ - SMAQ: 97,6% (DE = 7,9) vs. 92,9% (DE = 10,0); $p < 0,02$ - EQ-5D: 0,8754 (DE = 0,1562) vs. 0,7406 (DE = 0,1769); $p < 0,001$ - Satisfacción: 9,70/10 (DE = 0,80) 	Sí
Greer JA, et al. ²⁷	2020	Ensayo clínico	Pacientes oncológicos en tratamiento con antineoplásicos orales	181 (GI n = 91; GC n = 90)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherencia (MMAS-4) - Severidad de los síntomas (MDASI) - Calidad de vida (FACT-G) - Satisfacción (FACIT-TS-PS) - Consumo de recursos (visitas a urgencias, hospitalizaciones) 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS-4: $p = 0,161$ - MDASI: $p = 0,859$ - FACT-G: $p = 0,161$ - FACIT-TS-PS: No diferencias significativas 	No
Wang TF, et al. ²⁸	2020	Cuasiexperimental	Pacientes oncológicos quirúrgicos	101 (GI n = 50; GC n = 50)	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida - Necesidades de cuidado de enfermería 	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida: -7,24 vs. -4,36; $p = 0,22$ - Necesidades de cuidado de enfermería: Disminución de las necesidades de atención ($p < 0,05$) 	No
Grašič Kuhar C, et al. ²⁹	2020	Observacional prospectivo	Pacientes con cáncer de mama	91 (GI n = 46; GC n = 45)	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida: EORTC QLQ C-30 y EORTC QLQ BR-23 - Consumo de recursos: visitas al médico 	<ul style="list-style-type: none"> - Calidad de vida (10,6, IC 95% 3,9-17,3; $p = 0,002$) - Consumo de recursos: 37% vs. 54% (21/39) ($\chi^2 = 2,29$); $p = 0,13$ 	No
Baltaxe E, et al. ³⁰	2020	Ensayo clínico	Pacientes con enfermedad pulmonar crónica subsidiarios de oxígeno domiciliario	67	<ul style="list-style-type: none"> - Apnea del sueño: SEMSA 	<ul style="list-style-type: none"> - SEMSA: No diferencias significativas 	No
Persell SD, et al. ³¹	2020	Ensayo clínico	Pacientes con hipertensión arterial	223 (GI n = 166; GC n = 167)	<ul style="list-style-type: none"> - Tensión arterial (mmHg) - Adherencia (reportada por el paciente) 	<ul style="list-style-type: none"> - Tensión arterial (6 meses): diferencia de -2,0 mmHg (IC 95% -4,9-0,8; $p = 0,16$) - Adherencia: No diferencias significativas 	No
Higgins J, et al. ³²	2020	Ensayo clínico	Pacientes de cirugía ortopédica	60 (GI n = 28; GC n = 32)	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de recursos (visitas al médico) - Satisfacción - Tasa de complicaciones 	<ul style="list-style-type: none"> - Consumo de recursos: 0,36 vs. 2,44 (IC 95%: 0,08-0,28; $p < 0,0001$) - Satisfacción: No diferencias significativas - Tasa de complicaciones: No diferencias significativas 	No

Tabla 1 (cont.). Resumen de las características de los estudios analizados

Nombre/autores del artículo	Año de publicación	Tipo de estudio	Población de estudio	n	Resultados en salud medidos	Resultados en salud obtenidos	Farmacéutico implicado
Graham AK, et al. ³³	2020	Ensayo clínico	Pacientes con depresión y/o ansiedad	146 (GI = 64; GC = 58)	- Depresión (PHQ-9) - Ansiedad (GAD-7)	- PHQ-9 (recuperación): 59% vs. 31%; OR: 3,25; IC 95% 1,54-6,86 (p = 0,92) - GAD-7 (recuperación): 57% vs. 38%; OR: 2,17; IC 95% 1,08-4,36 (p = 0,67)	No
Buis LR, et al. ³⁴	2020	Cuasiexperimental	Pacientes con hipertensión arterial	15	- Tensión arterial (mmHg) - Adherencia (reportada por el paciente)	- Tensión arterial: Reducción de TAS 6,3 mmHg; p = 0,02; TAD = 6,9 mmHg; p < 0,001 - Adherencia: No diferencias significativas	Sí
Hou IC, et al. ³⁵	2020	Ensayo clínico	Pacientes con cáncer de mama	112 (GI n = 53; GC n = 59)	- Calidad de vida (EORTC QLQ C-30 y EORTC QLQ BR-23)	- EORTC QLQ-C30: 83,45 vs. 82,23; p = 0,03 - EORTC QLQ-BR23: 65,53 vs. 63,13; p = 0,04	No
Cho SMJ, et al. ³⁶	2020	Ensayo clínico	Pacientes con alto riesgo cardiovascular	129 (GC n = 41); (GI app n = 45); (GI app+ intervención n = 43)	- Tensión arterial (mmHg) - Peso (kg) - Variables analíticas	- Tensión arterial: No diferencias significativas - Peso: mayores reducciones de peso corporal (GC: media -0,12 [DE = 0,30 kg]; GI app: media de -0,35 [DE = 0,36 kg]; p = 0,67; GI app + intervención: media de -0,96 [DE = 0,37 kg]; p = 0,08)	No
Li WY, et al. ³⁷	2020	Observacional prospectivo	Pacientes con enfermedad renal crónica	49 (GI n = 25; GC n = 24)	- Calidad de vida (KDQOL-SF)	- KDQOL-SF: mediana 293,16 (DE = 34,21) vs. 276,37 (DE = 32,21); p = 0,02	No
Fuller-Tyszkiewicz M, et al. ³⁸	2020	Ensayo clínico	Familiares o personas de apoyo para pacientes con discapacidad física o mental	183 (GI n = 73; GC n = 110)	- Grado estrés, depresión y bienestar emocional (DASS-21)	- DASS-21: Reducción en el estrés (b = -2,07; p = 0,04) y en síntomas depresivos (b = -1,36; p = 0,05) desde el inicio hasta la postintervención. Desde la postintervención hasta el seguimiento, niveles más bajos de depresión (b = -1,82; p = 0,03) y niveles más altos de bienestar emocional (b = 6,13; p < 0,001), optimismo (b = 0,78; p = 0,007), autoestima (b = -0,84; p = 0,005), apoyo de la familia (b = 2,15; p = 0,001), apoyo de otras personas significativas (b = 2,66; p < 0,001) y bienestar subjetivo (b = 4,82; p < 0,001)	No
Bakogiannis C, et al. ³⁹	2021	Observacional prospectivo	Pacientes con insuficiencia cardíaca	14	- Calidad de vida (KCCQ y EQ-5D) - Escala de calidad de autocuidado en insuficiencia cardíaca (EHFScBS)	- KCCQ: p = 0,054 - EQ-5D: p = 0,06 - EHFScBS: incremento de 4,4% (DE = 7,2%); p = 0,002	No
Gomis-Pastor M, et al. ⁴⁰	2021	Ensayo clínico	Pacientes con trasplante cardíaco	134 (GI n = 71; GC n = 63)	- Adherencia (SMAQ)	- SMAQ: 85% vs. 46%, OR = 6,7 (2,9; 15,8); p < 0,001	Sí

ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale-21; EHFScBS: European Heart Failure Self-care Behaviour Scale; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment quality of life tool; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACIT-PS: Treatment-Treatment Satisfaction-Patient Satisfaction; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; GAD-7: Escala para el Trastorno de Ansiedad Generalizada; GI: grupo control; GC: grupo intervención; ICIQ-UI SF: International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KDQOL-SF: Kidney Disease Quality of Life survey; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MMAS: Morisky Medication Adherence Scale; PHQ-9: Cuestionario sobre la salud del paciente; SEMSA: Self Efficacy in Sleep Apnea; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica.

domicilio de los pacientes frente a una app durante 6 meses, observaron que las personas asignadas a la app más un monitor en el hogar tenían una presión arterial sistólica similar en comparación con los que recibían una app (diferencia de $-2,0$ mmHg [IC 95% $-4,9-0,8$; $p = 0,16$])³¹. En un ensayo clínico realizado en 129 pacientes de alto riesgo cardiovascular en tres brazos (GC $n = 41$; GI app $n = 45$; GI app más intervención $n = 43$), se demostró que el autorregistro simultáneo de dieta y ejercicio y el entrenamiento para modificar el estilo de vida fueron ineficaces para reducir la presión arterial sistólica, pero efectivos para perder peso y reducir la masa de grasa corporal (peso: mayores reducciones de peso corporal. GC: media de $-0,12$ [DE = $0,30$ kg]; GI app: media de $-0,35$ [DE = $0,36$ kg]; $p = 0,67$; GI app más intervención: media de $-0,96$ [DE = $0,37$ kg]; $p = 0,08$)³⁶.

Control de síntomas

El control de síntomas y/o complicaciones a través de app se analizaron en 7 estudios. En 3 estudios (42,9%) se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de las app. En un ensayo clínico realizado en 123 pacientes con incontinencia urinaria de estrés, se observó que en el grupo de intervención la app fue eficaz en mejorar la gravedad de los síntomas según el cuestionario International Consultation on Incontinence Questionnaire-Urinary Incontinence Short Form (ICIQ-UI SF) y produjo mejoras clínicamente relevantes¹⁸. Sin embargo, en el estudio de Wang *et al.* ($n = 203$ [GI $n = 100$; GC $n = 103$]), en el seguimiento a través de una app de los pacientes con ostomía por cáncer colorrectal tras el alta hospitalaria no encontraron diferencias significativas en las complicaciones del estoma²². Baltaxe *et al.* no consiguieron demostrar que la app mejorara la autogestión del paciente según el cuestionario Self Efficacy in Sleep Apnea (SEMSA). No obstante, la alta aceptación de esta app podría indicar un potencial para mejorar la comunicación entre las partes interesadas³⁰.

Consumo de recursos

En los estudios se consideró como consumo de recursos a las necesidades de cuidado por parte del paciente (visitas al servicio de urgencias, atención primaria, atención especializada, hospitalización) y a la comunicación con el profesional sanitario (llamadas, correos electrónicos, etc.). En el 50% de los estudios se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de las app. En el primer ensayo clínico publicado para analizar el impacto de una app en el consumo de recursos de los pacientes que habían sido sometidos a una cirugía de reconstrucción mamaria ($n = 65$ [GI $n = 32$; GC $n = 33$]) se observó que durante los 30 primeros días después de la operación, tanto las visitas como los contactos con el profesional sanitario a través del correo electrónico fueron menores con la app (visitas: $0,66$ versus $1,64$ [IC 95% $0,24-0,66$; $p < 0,001$]; correo electrónico: $0,65$ versus $0,15$ [IC 95% $1,55-10,99$; $p = 0,005$]). En cambio, no hubo diferencias entre los grupos en el número de comunicaciones telefónicas, satisfacción o tasas de complicaciones. Este estudio demuestra que, aunque el seguimiento de los pacientes a través de una app no afecta a las tasas de complicaciones, mejora las puntuaciones de conveniencia informadas por el paciente¹⁷. Wang *et al.*, en un estudio cuasiexperimental realizado en pacientes oncológicos sometidos a una cirugía ($n = 101$ [GI $n = 50$; GC $n = 50$]), observaron que las intervenciones utilizando una app redujeron significativamente las necesidades de cuidado de enfermería de los pacientes, además de mejorar su calidad de vida. El estudio sugiere que se debería incorporar una app en la atención de rutina de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello para mejorar la información de los pacientes y sus habilidades de autogestión²⁸. De forma similar, Higgins *et al.* demostraron que el seguimiento a través de una app puede eliminar un número significativo de visitas presenciales durante las primeras 6 semanas postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía de reconstrucción del ligamento cruzado anterior, con el consiguiente ahorro tanto para el paciente como para el sistema (consumo de recursos: $0,36$ versus $2,44$ [IC 95% $0,08-0,28$; $p < 0,0001$])³².

Discusión

Hasta la fecha, esta es la primera revisión publicada para evaluar si las app a través del registro de los PRO mejoran los resultados en salud de los pacientes. El área de oncología es en la que más desarrollo de estas app existe. En el 42,3% de los artículos encontrados se analizaba el papel de

las app en pacientes con cáncer, frente al 26,9% de los pacientes cardiológicos y el 7,7% de los pacientes quirúrgicos o psiquiátricos, entre otros.

Hemos observado que el 73,1% de los estudios presentaban una mejora estadísticamente significativa a favor de las app respecto a los resultados en salud evaluados. A pesar de que el tamaño muestral podría considerarse bajo en algunos estudios, el hecho de que la mayoría fueran ensayos clínicos aleatorizados da solidez a los mismos. Los hallazgos más prometedores de esta revisión fueron las mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud, la satisfacción con la atención recibida y la adherencia terapéutica, siendo este último el PRO en el que se ha demostrado un mayor impacto en su mejora.

En la revisión observamos que hasta un 70% de los estudios que analizan el potencial de las app en la mejora de la adherencia tienen efectos positivos, con tasas de adherencia que alcanzan el 100% en algunos pacientes^{15,19,21,23,25,40}. En 8 estudios se analizó mediante un ensayo clínico y en 2 mediante estudios cuasiexperimentales. En todos, menos en uno, la adherencia no era la única variable a medir, siendo el estudio de Gomis-Pastor *et al.* el único ensayo cuyo objetivo principal era mejorar la adherencia con el uso de una app. Los autores concluyeron que la estrategia basada en la app mejoró significativamente la adherencia y las creencias de los pacientes respecto a su medicación⁴⁰. Esta mejora de la adherencia observada en pacientes cardiológicos se ha visto que puede reducir la carga de síntomas en otros pacientes²³. De hecho, en el 42,9% de los estudios que analizaron el papel de las app en el control de síntomas de los pacientes, se observó una mejoría estadísticamente significativa, siendo todos ellos similares en cuanto a la gestión de los mismos^{18,20,25}. Esto podría indicar que las app que permiten el registro de PRO pueden desempeñar un papel importante en la seguridad, garantizando la continuidad de la atención y orientando a los pacientes en su gestión de manera oportuna. Según un ensayo clínico realizado en pacientes con cáncer de mama, donde se analizó el impacto de una app en la reducción de los efectos adversos y en la mejora del estado psicológico, se observó que el uso de la app se asoció con un menor número de efectos adversos, como las náuseas, fatiga, síndrome mano-pie y pérdida de cabello. Aunque la mayoría de ellos no lograron demostrar diferencias significativas, la incidencia de fatiga grado 3 fue significativamente menor en los pacientes que utilizaron la app²⁰.

Este registro y manejo de la toxicidad no sólo han demostrado mejorar la seguridad de los pacientes, sino que también han demostrado impactar en su calidad de vida. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por Grašič Kuhar *et al.*, en el que observaron que el uso de una app en los pacientes con cáncer de mama les ayudó a afrontar mejor los síntomas, lo que se demostró mediante una mejor calidad de vida²⁹. En esta revisión observamos que la calidad de vida fue la variable más analizada, representando el 50% de todos los PRO. Estos datos respaldan su importancia, ya que su medición sirve como una manera de evaluar la salud de la población, e incluso para analizar diferentes intervenciones sanitarias^{41,42}. En un 61,5% de los estudios se muestra cómo la calidad de vida se ve afectada de forma significativa por el seguimiento realizado por la app, siendo estos resultados independientes del instrumento usado para medirla^{15,18,19,25,26,29,35,37}. A pesar de ello, encontramos estudios con un tamaño muestral aceptable, como el de Greer *et al.*, en los que no se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. Los autores concluyen que, aunque es posible que la app no mejore los resultados para todos los pacientes a los que se les prescribió antineoplásicos orales, la intervención puede ser beneficiosa para aquellos con ciertos factores de riesgo, como dificultades con la adherencia o ansiedad²⁷. De los tres estudios cuyo único objetivo era mejorar la calidad de vida, en el de Graetz *et al.* no se observaron mejoras en el grupo intervención. Sin embargo, se trataba de un estudio piloto en 29 pacientes²³. Los otros dos estudios, a pesar de tratarse de un estudio observacional (Lozano-Lozano)²⁶ y un cuasiexperimental (Li, *et al.*)³⁷, se observaron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida a favor de la app.

Respecto al consumo de recursos, la mayoría de los estudios se centran en analizar su impacto en pacientes oncológicos y en pacientes quirúrgicos. En la mitad se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la app^{17,28,32}. De éstos, la mayoría fueron en pacientes quirúrgicos, demostrando que el seguimiento a través de una app puede reducir el número de visitas a un centro hospitalario o las necesidades de cuidado

por parte de enfermería tras una cirugía. A pesar de ello, ninguno de los estudios estaba diseñado para analizar el impacto de las app en cuanto a las necesidades de cuidado por parte del paciente y a la comunicación con el profesional sanitario, siendo necesarios más estudios que traten de aportar más claridad a estos hallazgos.

Finalmente, en 4 estudios participó activamente un farmacéutico en la implantación y seguimiento de los pacientes a través de la app^{15,25,34,40}. En todos ellos se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de la app. A pesar de que el número es relativamente bajo, muestra la importancia que el farmacéutico hospitalario puede tener en este tipo de tecnologías. Como profesional de la salud habituado al uso y validación de las nuevas tecnologías aplicadas al uso de los medicamentos y seguridad de los pacientes, es un profesional idóneo para desarrollar iniciativas tecnológicas que permitan humanizar la atención y garantizar un uso adecuado de los medicamentos.

Una de las limitaciones del estudio fue la selección de artículos por título y resumen realizada por un solo autor. Sin embargo, para disminuir el sesgo, se consultó a un segundo autor para revisar el texto completo ante cualquier duda relacionada con los artículos. Por otro lado, existe la posibilidad de que no se haya incluido un estudio relevante para el análisis. No obstante, se definió una estrategia de búsqueda diseñada para localizar un mayor número de artículos.

Existe evidencia emergente de que las app tienen un impacto positivo en los resultados en salud de los pacientes. Estas herramientas están demostrando una mejora en el manejo de diferentes patologías, con

resultados que muestran una reducción de complicaciones y consumo de recursos y mejoras en la adherencia y calidad de vida de los pacientes. Estos resultados describen un nuevo modelo de autogestión para promover comportamientos de estilo de vida saludables para los pacientes. Se requiere más investigación para determinar las aplicaciones y limitaciones de estos hallazgos y evaluar los factores que contribuyen a las mejoras en estos resultados.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Revisión publicada para evaluar si las apps, a través del registro de los PRO, mejoran los resultados en salud de los pacientes.

A través del artículo describimos como muchas de estas herramientas están demostrando una mejora en el manejo de diferentes patologías, con resultados que muestran una reducción de complicaciones y consumo de recursos y mejoras en la adherencia y calidad de vida de los pacientes.

Bibliografía

1. The IQVIA Institute. Digital Health Trends 2021 [Internet]. iqvia.com [consultado 11/08/2021]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/digital-health-trends2021>
2. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Anglada-Martínez H, Martín-Conde M, Herranz-Alonso A, et al. Design of the functional requirements of a smartphone app for patients receiving oral antineoplastic agents: The e-OncoSalud® app. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(11):105-15. DOI: 10.1177/1078155219840419
3. San Mauro Martín I, González Fernández M, Collado Yurrita L. Aplicaciones móviles en nutrición, dietética y hábitos saludables: análisis y consecuencia de una tendencia a la alza. *Nutr Hosp.* 2014;30(1):15-24. DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7398
4. Amor-García MA, Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Melgarejo-Ortuño A, Herranz-Alonso A, Arranz Arija JA, et al. Assessing Apps for Patients with Genitourinary Tumors Using the Mobile Application Rating Scale (MARS): Systematic Search in App Stores and Content Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(7):e17609. DOI: 10.2196/17609
5. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Calles A, García-Martín E, Marzal-Alfaro B, González-Haba E, et al. Oncology Patient Interest in the Use of New Technologies to Manage Their Disease: Cross-Sectional Survey. *J Med Internet Res.* 2018;20(10):e11006. DOI: 10.2196/11006
6. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J; en nombre del Comité Científico de BiblioPRO. Resultados percibidos por los pacientes en investigación: definición, impacto, clasificación, medición y evaluación. *Med Clin (Barc).* 2013;141(8):358-65. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.07.013
7. Center for Drug Evaluation, Research. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development [Internet]. *Fda.gov.* 2020 [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
8. Escudero-Vilaplana V, Calles A, Collado-Borrell R, Belén Marzal-Alfaro M, Polanco C, Garrido C, et al. Standardizing Health Outcomes for Lung Cancer. Adaptation of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Set to the Spanish Setting. *Front Oncol.* 2020;10:1645. DOI: 10.3389/fonc.2020.01645
9. Mak KS, Van Bommel AC, Stowell C, Abrahm JL, Baker M, Baldotto CS, et al. Lung Cancer Working Group of ICHOM. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J.* 2016;48(3):852-60. DOI: 10.1183/13993003.02049-2015
10. Weiler A. mHealth and big data will bring meaning and value to patient-reported outcomes. *Mhealth.* 2016;2:2. DOI: 10.3978/j.issn.2306-9740.2016.01.02
11. Wildevuur SE, Simonsse LW. Information and communication technology-enabled person-centered care for the "big five" chronic conditions: scoping review. *J Med Internet Res.* 2015;17(3):e77. DOI: 10.2196/jmir.3687
12. Accenture. ¿Cómo se puede mantener el interés por la sanidad digital? [Internet]. *Accenture.com.* 2020 [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <https://www.accenture.com/es-es/insights/health/consumersurvey>
13. The IQVIA Institute. Global Oncology Trends 2018 [Internet]. iqvia.com [consultado 12/08/2021]. Disponible en: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends-2018>
14. Warrington L, Absolom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res.* 2019;21(1):e10875. DOI: 10.2196/10875
15. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, González-Anleo C, Martín-Conde M, Romero-Jiménez R, et al. Effect of a Mobile App for the Pharmacotherapeutic Follow-Up of Patients With Cancer on Their Health Outcomes: Quasi-Experimental Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(10):e20480. DOI: 10.2196/20480
16. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sánchez A, Ibáñez-García S, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Smartphone applications for cancer patients: what we know about them? *Farm Hosp.* 2016;40(1):25-35. DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.8993
17. Armstrong KA, Coyte PC, Brown M, Beber B, Semple JL. Effect of Home Monitoring via Mobile App on the Number of In-Person Visits Following Ambulatory Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2017;152(7):622-7. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0111
18. Askund I, Nyström E, Sjöström M, Umefjord G, Stenlund H, Samuelsson E. Mobile app for treatment of stress urinary incontinence: A randomized controlled trial. *Neurorol Urodyn.* 2017;36(5):1369-76. DOI: 10.1002/nau.23116
19. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile Health Technology for Atrial Fibrillation Management Integrating Decision Support, Education, and Patient Involvement: mAF App Trial. *Am J Med.* 2017;130(12):1388-96.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.07.003
20. Kim HJ, Kim SM, Shin H, Jang JS, Kim YI, Han DH. A Mobile Game for Patients With Breast Cancer for Chemotherapy Self-Management and Quality-of-Life Improvement: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2018;20(10):e273. DOI: 10.2196/jmir.9559
21. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, Lauffenburger JC, Lu Z, Durfee E, et al. Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control: The MediSAFE-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(6):802-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0447
22. Wang QQ, Zhao J, Huo XR, Wu L, Yang LF, Li JY, et al. Effects of a home care mobile app on the outcomes of discharged patients with a stoma: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs.* 2018;27(19-20):3592-602. DOI: 10.1111/jocn.14515
23. Graetz I, McKillop CN, Stepanski E, Vidal GA, Anderson JN, Schwartzberg LS. Use of a web-based app to improve breast cancer symptom management and

- adherence to aromatase inhibitors: a randomized controlled feasibility trial. *J Cancer Surviv.* 2018;12(4):431-40. DOI: 10.1007/s11764-018-0682z
24. Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, Ivers NM, Bhattacharyya O, Hensel JM, *et al.* Mobile App for Improved Self-Management of Type 2 Diabetes: Multicenter Pragmatic Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(1):e10321. DOI: 10.2196/10321
 25. Yang J, Weng L, Chen Z, Cai H, Lin X, Hu Z, *et al.* Development and Testing of a Mobile App for Pain Management Among Cancer Patients Discharged From Hospital Treatment: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(5):e12542. DOI: 10.2196/12542
 26. Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I, Martín-Martín L, Galiano-Castillo N, Sánchez MJ, Fernández-Lao C, *et al.* A Mobile System to Improve Quality of Life Via Energy Balance in Breast Cancer Survivors (BENECA mHealth): Prospective Test-Retest Quasiexperimental Feasibility Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2019;7(6):e14136. DOI: 10.2196/14136
 27. Greer JA, Jacobs JM, Pensak N, Nisotel IE, Fishbein JN, MacDonald JJ, *et al.* Randomized Trial of a Smartphone Mobile App to Improve Symptoms and Adherence to Oral Therapy for Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(2):133-41. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7354
 28. Wang TF, Huang RC, Yang SC, Chou C, Chen LC. Evaluating the Effects of a Mobile Health App on Reducing Patient Care Needs and Improving Quality of Life After Oral Cancer Surgery: Quasiexperimental Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(7):e18132. DOI: 10.2196/18132
 29. Grašič Kuhar C, Gortnar Cepeda T, Kovač T, Kukar M, Ružič Gorenjec N. Mobile App for Symptom Management and Associated Quality of Life During Systemic Treatment in Early Stage Breast Cancer: Nonrandomized Controlled Prospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(8):e17408. DOI: 10.2196/17408
 30. Baltaxe E, Embid C, Amatell E, Martínez M, Barberán-García A, Kelly J, *et al.* Integrated Care Intervention Supported by a Mobile Health Tool for Patients Using Noninvasive Ventilation at Home: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(4):e16395. DOI: 10.2196/16395
 31. Persell SD, Peparh YA, Lipszko D, Lee JY, Li JJ, Ciolino JD, *et al.* Effect of Home Blood Pressure Monitoring via a Smartphone Hypertension Coaching Application or Tracking Application on Adults With Uncontrolled Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2020;3(3):e200255. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0255
 32. Higgins J, Chang J, Hoit G, Chahal J, Dwyer T, Theodoropoulos J. Conventional Follow-up Versus Mobile Application Home Monitoring for Postoperative Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy.* 2020;36(7):1906-16. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.02.045
 33. Graham AK, Greene CJ, Kwasny MJ, Kaiser SM, Lieponis P, Powell T, *et al.* Coached Mobile App Platform for the Treatment of Depression and Anxiety Among Primary Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(9):906-14. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1011
 34. Buis LR, Roberson DN, Kadri R, Rockey NG, Plegue MA, Danak SU, *et al.* Understanding the Feasibility, Acceptability, and Efficacy of a Clinical Pharmacist-led Mobile Approach (BPTrack) to Hypertension Management: Mixed Methods Pilot Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e19882. DOI: 10.2196/19882
 35. Hou IC, Lin HY, Shen SH, Chang KJ, Tai HC, Tsai AJ, *et al.* Quality of Life of Women After a First Diagnosis of Breast Cancer Using a Self-Management Support mHealth App in Taiwan: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(3):e17084. DOI: 10.2196/17084
 36. Cho SMJ, Lee JH, Shim JS, Yeom H, Lee SJ, Jeon YW, *et al.* Effect of Smartphone-Based Lifestyle Coaching App on Community-Dwelling Population With Moderate Metabolic Abnormalities: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res.* 2020;22(10):e17435. DOI: 10.2196/17435
 37. Li WY, Chiu FC, Zeng JK, Li YW, Huang SH, Yeh HC, *et al.* Mobile Health App With Social Media to Support Self-Management for Patients With Chronic Kidney Disease: Prospective Randomized Controlled Study. *J Med Internet Res.* 2020;22(12):e19452. DOI: 10.2196/19452
 38. Fuller-Tyszkiewicz M, Richardson B, Little K, Teague S, Hartley-Clark L, Capic T, *et al.* Efficacy of a Smartphone App Intervention for Reducing Caregiver Stress: Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health.* 2020;7(7):e17541. DOI: 10.2196/17541
 39. Bakogiannis C, Tsarouchas A, Mouselimis D, Lazaridis C, Theofillogianakos EK, Billis A, *et al.* A Patient-Oriented App (ThessHF) to Improve Self-Care Quality in Heart Failure: From Evidence-Based Design to Pilot Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2021;9(4):e24271. DOI: 10.2196/24271
 40. Gomis-Pastor M, Mirabet Pérez S, Roig Minguell E, Brossa Loidi V, López López L, Ros Abarca S, *et al.* Mobile Health to Improve Adherence and Patient Experience in Heart Transplantation Recipients: The mHeart Trial. *Healthcare (Basel).* 2021;9(4):463. DOI: 10.3390/healthcare9040463
 41. Parmanto B, Pramana G, Yu DX, Fairman AD, Dicianno BE, McCue MP. iMHere: A Novel mHealth System for Supporting Self-Care in Management of Complex and Chronic Conditions. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2013;1(2):e10. DOI: 10.2196/mhealth.2391
 42. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med.* 1998;28(3):551-8. DOI: 10.1017/s0033291798006667



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Patient-reported outcomes and mobile applications. A review of their impact on patients' health outcomes

Patient-reported outcomes y aplicaciones móviles.
Revisión de su impacto en los resultados en salud
de los pacientes

Roberto Collado-Borrell, Vicente Escudero-Vilaplana, Álvaro Narrillos-Moraza,
Cristina Villanueva-Bueno, Ana Herranz-Alonso, María Sanjurjo-Sáez

Pharmacy Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Spain. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón,
Madrid. Spain.

Author of correspondence

Vicente Escudero-Vilaplana
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
C/ Doctor Esquerdo, 46
28007 Madrid. Spain.

Email:
vicente.escudero@salud.madrid.org

Received 4 September 2021;
Accepted 27 November 2021.
Early Access date (04/27/2022).
DOI: 10.7399/fh.11830

How to cite this paper

Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Narrillos-Moraza A, Villanueva-Bueno C, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Patient-reported outcomes and mobile applications. A review of their impact on patients' health outcomes. *Farm Hosp.* 2022;46(3):173-81.

Abstract

Objective: To review the evidence of the mobile apps in collection patient-reported outcomes and their impact on health outcomes.

Method: A review was conducted of the literature on apps aimed at collecting patient-reported outcomes. Selected articles were required to consider the apps' impact on patients' health outcomes. The search was carried out during April 2021 in Pubmed and Embase using the search terms "app", "mobile applications", "patient-reported outcomes", "outcome assessment, health care", and "quality of life". To be included articles had to be written in English or Spanish and they were required to dwell on apps used by patients, family members and/or caregivers that measured at least one health outcome. No time restrictions were applied.

Results: Of the 26 articles reviewed, 19 (73.1%) were clinical trials, 4 (15.4%) were quasi-experimental studies, and 3 (11.5%) were observational studies. A pharmacy department was involved in 4 studies (15.4%), and 3 (11.5%), were carried out in Spain. The sample size ranged from 14 to 411. Depending on the study population, the most frequent studies included cancer patients (42.3%) and patients with cardiovascular diseases (26.9%). Most of the studies focused on measuring the impact of the app on the patients' quality of life (50.0%), control of clinical parame-

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sobre la evidencia de las aplicaciones móviles en el registro de los *patient-reported outcomes* y su impacto en los resultados en salud.

Método: Revisión de la literatura sobre los estudios de aplicaciones orientadas al registro de *patient-reported outcomes* y que analizaran su impacto en los resultados en salud de los pacientes. La búsqueda se realizó en abril de 2021 en Pubmed y Embase con los términos "App", "Mobile Applications"; "Patient Reported Outcomes"; "Outcome Assessment, Health Care"; "Quality of Life". Se incluyeron artículos publicados en inglés o español sin límite de tiempo y que incluyeran aplicaciones cuyos participantes fueran pacientes, familiares y/o cuidadores y que midieran algún tipo de resultado en salud.

Resultados: De los 26 artículos revisados, 19 (73,1%) fueron ensayos clínicos, 4 (15,4%) estudios cuasiexperimentales y 3 (11,5%) estudios observacionales. En 4 estudios (15,4%) estaba implicado un servicio de farmacia y en 3 (11,5%) el estudio fue realizado en España. El tamaño muestral varió de 14 a 411. En función de la población de estudio, los más frecuentes incluyeron pacientes oncológicos (11 [42,3%] estudios) y pacientes con patologías cardiovasculares (7 [26,9%] estudios). La mayoría de los estudios se centraron en la medición del impacto de las aplicaciones en términos

KEYWORDS

Patient-reported outcomes; Health outcomes; Adherence;
Quality of life; Mhealth apps; Telemedicine; Telepharmacy.

PALABRAS CLAVE

Patient-reported outcomes; Resultados en salud; Adherencia;
Calidad de vida; Aplicaciones móviles; Telemedicina;
Telefarmacia.



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.

ters (46.2%), adherence (38.5%), and management of symptoms and/or reduction of complications (26.9%). Overall efficacy in terms of the percentage of studies where apps were found to result in a significant improvement was 73.1%. The most heavily impacted patient-reported outcomes were adherence, health-related quality of life and satisfaction.

Conclusions: There is emerging evidence that apps have a positive impact on patients' health outcomes. These tools have shown to lead to an improvement in the management of different conditions, with results showing a reduction in complications rates and in the consumption of resources as well as better adherence to medication and enhanced patient quality of life.

Introduction

Use of mobile applications (or *apps*) in healthcare has experienced an exponential increase in recent years, with over 350,000 apps being available at the present time¹. Many of these apps have numerous advantages for improve patient care. They also enable healthcare providers to access clinical information in real time and they provide patients with the possibility to remotely manage their disease, allowing them to play a more active role in looking after their health^{2,3}.

The apps' most popular features include being able to access health information and resources, communicating with healthcare providers, controlling symptoms and keeping track of patient adherence to their medication, among other clinical data^{4,5}. The term patient-reported outcomes (PROs) refers to health outcomes such as quality of life, functional status, health status, satisfaction, etc. that are reported by patients without being interpreted by a healthcare provider⁶⁻⁸. Thus, PROs allow patients to provide subjective information about their disease or their treatment, taking on a more proactive role and contributing to the promotion of patient-centered medicine⁶.

Use of apps may increase the efficiency of the process involved in recording and monitoring PROs by bringing down hurdles such as consumption of resources, lack of time and the difficulty to implement a real-time continuous registry⁹⁻¹¹. For that reason, the recording of data is one of the features of these apps that contributes the highest added value in following up on chronic patients^{5,12}. These data, which may be recorded automatically or introduced by the patients themselves, may be transformed into valuable information for clinicians, who may use them as valuable decision-making tools, improving the quality of care afforded to patients without the latter having to travel to their health center. Chronic conditions such as diabetes, Parkinson's disease, cardiovascular disease and cancer, which require continuous monitoring by healthcare providers, can especially benefit from this kinds of tools^{11,13,14}.

Apps have shown that they can lead to improved health outcomes in patients with the above mentioned conditions. Such improvements may range from greater satisfaction levels to a decrease in the number of complications or even fewer hospital admissions. A case in point is that of the e-Oncosalud app, aimed at patients on treatment with oral antineoplastics, which has been shown to reduce drug-related problems (DRPs), increase adherence to treatment, enhance health-related quality of life and reduce the consumption of resources in these patients¹⁵. Nonetheless, the apps that allow recording and monitoring of PROs are in the minority, which means that there is little evidence on the ability of patient-targeted apps to improve their health outcomes^{4,5,13,16}.

The purpose of this study was to carry out a review of the available evidence on the role of mobile apps in PRO registration and on the impact that using such apps may have on health outcomes.

Methods

A literature search was conducted for studies on apps aimed at recording PROs, which also analyzed the impact of the app itself on patient-related outcomes.

The search was carried out in the course of April 2021 in Medline (through Pubmed) and Embase. The search terms used were "app", "mobile applications", "patient reported outcomes", "outcome assessment, health care" and "quality of life." The search was performed for all fields, adapting

de calidad de vida (50,0%), control de parámetros clínicos (46,2%), adherencia (38,5%) y manejo de los síntomas y/o reducción de complicaciones (26,9%). La eficacia global en términos del porcentaje en los que se observó una mejoría significativa con el uso de las aplicaciones fue del 73,1%. Los *patient-reported outcomes* en los que se observó un mayor impacto fueron la adherencia, la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción.

Conclusiones: Existe evidencia emergente de que las aplicaciones tienen un impacto positivo en los resultados en salud de los pacientes. Estas herramientas están demostrando una mejora en el manejo de diferentes patologías, con resultados que muestran una reducción de complicaciones y consumo de recursos y mejoras en la adherencia y calidad de vida de los pacientes.

each of them to the standard database search systems. No date restrictions were applied to maximize the number of publications identified.

To be included, articles had to be published in English or in Spanish, with no time restrictions, and had to dwell on apps used by patients, family members and/or caregivers that measured some kind of PRO, such as adherence, quality of life or other health endpoints. Articles analyzing telemedicine-based interventions other than apps were excluded, as were systematic reviews, editorials, PhD dissertations and opinion pieces.

An analysis was made of the titles and abstracts of the articles obtained. Articles that met the selection criteria were downloaded and subjected to a full-text review. A second author reviewed the articles where doubts arose regarding the selection process. The variables analyzed in each article were as follows: author(s) of the article, publication year, studied population, sample size, health outcomes measured, health outcomes obtained, and whether a pharmacist participated in the study.

Results

The literature review yielded a total of 454 references. Once duplicates were removed, a total of 370 were excluded for not meeting the established inclusion criteria. At the end of the selection process, the 58 remaining articles that met the inclusion were subjected to a full text review. Finally, 26 of the review articles were included. Figure 1 provides a detail of the selection process.

Of the 26 articles reviewed, 19 (73.1%) were clinical trials, 4 (15.4%) were quasi-experimental studies, and 3 (11.5%) were observational studies. Two of the clinical trials were pilot studies. The selected articles were all published between 2017 and 2021, with 50% of them corresponding to 2020. A pharmacy department was involved in 4 studies (15.4%) and 3 of the studies (11.5%) has been carried out in Spain. Table 1 summarizes the characteristics of the studies analyzed^{17,40}.

The sample size of the studies ranged between 14 and 411 subjects. As regards the types of patients analyzed, most of the articles included cancer patients (11 [42.3%] studies) and patients with cardiovascular conditions [7 (26.9%) studies].

Most studies focused on measuring the impact of the apps analyzed on quality of life (50%), control of clinical parameters (46.2%), adherence (38.5%) and management of symptoms and reduction of complications (26.9%). The remaining studies analyzed the impact of the studied apps on the consumption of resources and on the patients' satisfaction with the level of care received.

Overall efficacy in terms of the percentage of patients where a significant improvement was observed following the use of an app was 73.1%. In spite of that, results were rather heterogeneous across the different interventions analyzed. The PROs where the use of an app was found to have the greatest impact were adherence, health-related quality of life and satisfaction.

Adherence

Adherence was measured by means of validated questionnaires in 8 of the 10 studies where it was analyzed, with the Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) and the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ) being the most commonly used ones. Two studies measured this PRO through patient-reported values. Seven (70%) studies observed a statistically significant improvement in adherence when an app was used.

In the mFA pilot study on patients with atrial fibrillation (n = 209), it was found that use of an app significantly improved the patients' understanding, health-related quality of life and adherence to medication (p < 0.05)¹⁹. In another study, where subjects had received a heart transplant (n = 134; experimental group [EG] n = 71; control group [CG] n = 63), the strategy based on an app significantly improved adherence to medication as measured by the SMAQ questionnaire (85% vs 46%, OR = 6.7 [2.9; 15.8], p < 0.001)⁴⁰. Morawski *et al.*, who studied patients with poorly controlled hypertension (n = 411), found that subjects using an app experienced a small improvement in their adherence to medication at 12 weeks according to the MMAS scale (difference = 0.4; 95% CI [0.1-0.7]; p = 0.1)²¹.

Health-related quality of life

Of the 13 studies that analyzed health-related quality of life, 8 (61.5%) found a statistically significant improvement in patients using an app. As regards the tools used to measure quality of life, 4 studies used the EuroQol questionnaire and 3 the European Organization for Research and Treatment quality of life tool (EORTC QLQ). The quality-of-life results obtained were independent of the measuring tool used. In a study on 152 patients with breast cancer (EG n = 76; CG n = 76), Lozano-Lozano *et al.* demonstrated that an app called BENECA was able to improve the subjects' quality of life (EORTC QLQ-C30 = 1.83, 95% CI 8.95-16.71, p < 0.001)²⁶. This study underscored the importance of using an app based on energy balance and showed that it was possible to improve quality of life of breast cancer survivors by means of appropriate monitoring. Grašič Kuhar *et al.* observed that use of an app by patients with breast cancer on systemic treatment helped them better cope with their symptoms, which lead to an improvement in their quality of life (10.6; 95% CI 3.9-17.3, p = 0.002). Conversely, no change

as observed in the use of healthcare resources (37% vs 54% [21/39] [$\chi^2_1 = 2.29$], p = 0.13)²⁹. Another study, which analyzed 112 patients with breast cancer (EG n = 53; CG n = 59), showed that the app used improved quality of life as measured by the EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires (EORTC QLQ-C30: 83.45 vs 82.23, p = 0.03; EORTC QLQ-BR23: 65.53 vs 63.13, p = 0.04)³⁵.

Control of clinical parameters

This PRO was the one for which the greatest number of studies was found where no statistically significant differences were identified in favor of the (58.3% of studies). Agarwal *et al.* studied 223 diabetic patients (EG n = 110; CG n = 113) and found no differences between the experimental and the control group in terms of glycemic control as measured by HbA1c levels²⁴. Conversely, a quasi-experimental study by Buis *et al.* on patients with hypertension (n = 15) demonstrated that a pharmacist-supervised app was able to bring down blood pressure in patients with poorly controlled hypertension (blood pressure [mmHg]: reduction in systolic blood pressure [SBP] = 6.3 mmHg; p = 0.02; diastolic blood pressure [DBP] = 6.9 mmHg, p < 0.001)³⁴. Another study on patients with poorly controlled blood pressure (n = 223 [EG n = 166; CG n = 167]) by Persell *et al.* compared the impact of using an app together with a monitor in the patients' home with the use of just an app for 6 months and observed that the SBP in subjects on the app + monitor group had was similar to that of patients who only used the app (the difference was -2.0 mm Hg [95% CI -4.9-0.8; p = 0.16])³¹. A clinical trial on 129 high cardiovascular risk patients distributed into three arms (CG n = 41); (EG app n = 45); (EG app + clinical intervention; n = 43), showed that although simultaneous recording of diet + exercise together with a training program aimed at improving the patients' lifestyles

Figure 1. Article selection process.

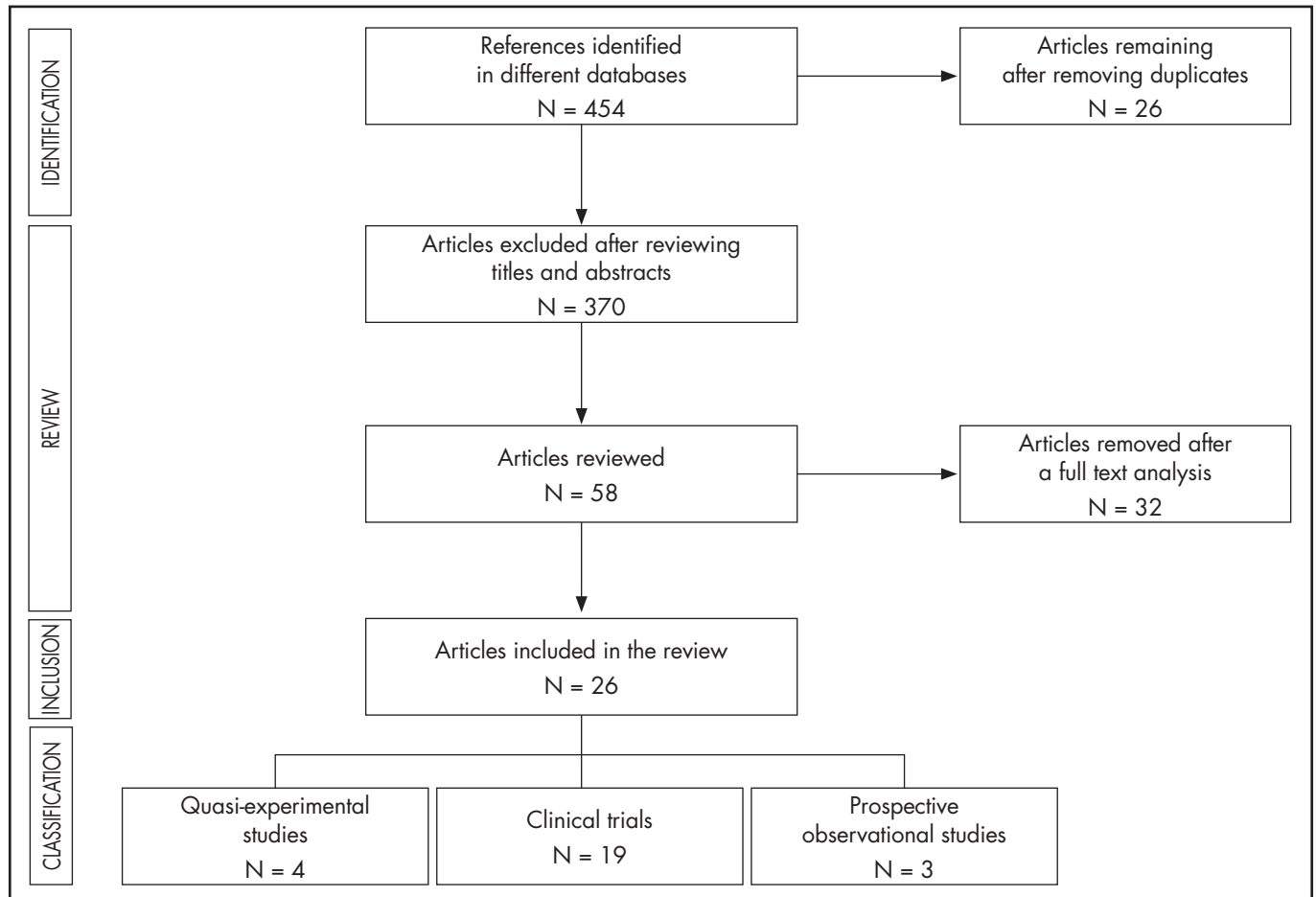


Table 1. Summary of the characteristics of the studies analyzed

Authors of the article	Year of publication	Type of study	Studied population	n	Measured health outcomes	Obtained health outcomes	Pharmacist involved?
Armstrong KA, et al. ¹⁷	2017	Clinical trial	Patients with breast reconstruction surgery	65 (EG n = 32; CG n = 33)	<ul style="list-style-type: none"> - Visits to the doctor within 30 days from surgery - Telephone calls and/or emails to the hospital - Satisfaction with the care received - Complications rate 	<ul style="list-style-type: none"> - Visits: 0.66 vs 1.64 (95% CI, 0.24-0.66; p < 0.001) - Email: 0.65 vs 0.15 (95% CI, 1.55-10.99; p = 0.005) - No differences were found between the groups regarding the number of telephone contacts, patient satisfaction or the complications rate 	No
Asklund I, et al. ¹⁸	2017	Clinical trial	Patients with stress urinary incontinence	123 (EG n = 61; CG n = 62)	<ul style="list-style-type: none"> - Severity of symptoms (ICIQ-UI SF) - Quality of life in the context of symptoms from the lower urinary tract ICIQ [ICIQ-LUTSqol] 	<ul style="list-style-type: none"> - ICIQ-UI SF: 7.0 (3.5) vs 10.2 (3.2); p < 0.001 - ICIQ-LUTSqol: 28.8 (6.4) vs 34.1 (6.7); p = 0.005 	No
Guo Y, et al. ¹⁹	2017	Clinical trial	Patients with atrial fibrillation	209 (EG n = 113; CG n = 96)	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life (EQ-5D) - Adherence - Satisfaction with anticoagulative treatment (ACTS) 	<ul style="list-style-type: none"> - EuroQol: p < 0.05 - Adherence: p < 0.05 - ACTS: p < 0.05 	No
Kim HJ, et al. ²⁰	2018	Clinical trial	Patients with breast cancer	76 (EG n = 36; CG n = 40)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherence (Korean version of the Medication Adherence Rating Scale) - Symptoms - Quality of life (BREF) 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS: Median = 7.6 vs 6.5; p < 0.001 - Symptoms: fewer adverse event reports (nausea, fatigue, numbness in hands or feet, and hair loss) (p < 0.05) - BREF: 74.9 vs 72.2; p = 0.01 	No
Morawski K, et al. ²¹	2018	Clinical trial	Patients with high blood pressure	411 (EG n = 209; CG n = 202)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherence (MMAS) - Blood pressure 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS at 12 weeks, Difference: 0.4; 95% CI = 0.1-0.7; p = 0.01 - Blood pressure (mmHg), Difference: -0.5; 95% CI = -3.7-2.7; p = 0.78 	No
Wang QQ, et al. ²²	2018	Clinical trial	Patients with an ostomy due to colorectal cancer following discharge from hospital	203 (EG n = 100; CG n = 103)	<ul style="list-style-type: none"> - Stoma-related complications 	<ul style="list-style-type: none"> - Stoma complications: No significant differences 	No
Graetz I, et al. ²³	2018	Clinical trial	Patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors	43 (EG n = 21; CG n = 22)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherence (MMAS) - Symptoms 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS at 8 weeks: 100 vs 72%; p < 0.05 - Symptoms: No significant differences 	No
Graetz I, et al. ²³	2018	Clinical trial	Patients with a gynecologic tumor	29 (EG n = 15; CG n = 14)	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life 	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life: <ul style="list-style-type: none"> - Relative increase in the mental health score (DID = 7.51; p = 0.15) - Decrease in the physical health score (DID = -7.49; p = 0.13) 	No
Agarwal P, et al. ²⁴	2019	Clinical trial	Diabetic patient	223 (EG n = 110; CG n = 113)	<ul style="list-style-type: none"> - Glycemic control (HbA1c) - Quality of life (EQ-5D) - Resource consumption (visits to the emergency room, hospitalization, visits to primary care, visits to a specialist) 	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c: No significant differences - EuroQol-5D: No significant differences - Resource consumption: No significant differences 	No

Table 1 (cont.). Summary of the characteristics of the studies analyzed

Authors of the article	Year of publication	Type of study	Studied population	n	Measured health outcomes	Obtained health outcomes	Pharmacist involved?
Yang J, <i>et al.</i> ²⁵	2019	Clinical trial	Patients with oncologic pain	58 (EG n = 31; CG n = 27)	<ul style="list-style-type: none"> - Pain relief rates - Adherence - Quality of life - Incidence of breakthrough pain due to cancer (BTcP) - Symptoms - Satisfaction 	<ul style="list-style-type: none"> - Pain relief rate: $p < 0.001$ - Adherence: $p < 0.001$ - Quality of life: $p < 0.001$ - BTcP: $p < 0.001$ - Symptoms: $p = 0.01$ - Satisfaction: 90% satisfied/highly satisfied 	Yes
Lozano-Lozano M, <i>et al.</i> ²⁶	2019	Quasi-experimental	Patients with breast cancer	152 (EG n = 76; CG n = 76)	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life (EORT QLQ-C30) 	<ul style="list-style-type: none"> - EORT QLQ-C30 = 12.83; 95% CI 8.95-16.71; $p < 0.001$ 	No
Collado-Borrell R, <i>et al.</i> ¹⁵	2020	Quasi-experimental	Cancer patients treated with oral antineoplastics	101 (EG n = 50; CG n = 51)	<ul style="list-style-type: none"> - Drug-related problems (DRPs) - Resource consumption (visits to the emergency room, visits to primary care, visits to a specialist) - Adherence (SMAQ) - Quality of life (EQ-5D) - Satisfaction 	<ul style="list-style-type: none"> - DRPs: 70.0% vs 72.5%; $p = 0.013$ - Resource consumption: 36% vs 49%; $p = 0.76$ - SMAQ: 97.6% (DE = 7.9) vs 92.9% (DE = 10.0); $p < 0.02$ - EQ-5D: 0.8754 (DE = 0.1562) vs 0.7406 (DE = 0.1769); $p < 0.001$ - Satisfaction: 9.70/10 (DE = 0.80) 	Yes
Greer JA, <i>et al.</i> ²⁷	2020	Clinical trial	Cancer patients treated with oral antineoplastics	181 (EG n = 91; CG n = 90)	<ul style="list-style-type: none"> - Adherence (MMAS-4) - Severity of symptoms (MDASI) - Quality of life (FACT-G) - Satisfaction (FACIT-TS-PS) - Resource consumption (visits to the emergency room, hospitalizations) 	<ul style="list-style-type: none"> - MMAS-4: $p = 0.161$ - MDASI: $p = 0.859$ - FACT-G: $p = 0.161$ - FACIT-TS-PS: No significant differences 	No
Wang TF, <i>et al.</i> ²⁸	2020	Quasi-experimental	Cancer patients who underwent surgery	101 (EG n = 50; CG n = 50)	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life - Need of nursing care 	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life: -7.24 vs -4.36; $p = 0.22$ - Need of nursing care: decrease in the need of nursing care ($p < 0.05$) 	No
Grašič Kuhar C, <i>et al.</i> ²⁹	2020	Prospective observational	Patients with breast cancer	91 (EG n = 46; CG n = 45)	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life: EORTC QLQ C-30 and EORTC QLQ BR-23 - Resource consumption: visits to the doctor 	<ul style="list-style-type: none"> - Quality of life: (10.6, 95% CI 3.9-17.3; $p = 0.002$) - Resource consumption: 37% vs 54% (21/39) ($\chi^2 = 2.29$); $p = 0.13$ 	No
Baltaxe E, <i>et al.</i> ³⁰	2020	Clinical trial	Patients with chronic pulmonary disease requiring home oxygen therapy	67	<ul style="list-style-type: none"> - Sleep apnea: SEMSA 	<ul style="list-style-type: none"> - SEMSA: No significant differences 	No
Persell SD, <i>et al.</i> ³¹	2020	Clinical trial	Patients with high blood pressure	223 (EG n = 166; CG n = 167)	<ul style="list-style-type: none"> - Blood pressure (mmHg) - Adherence (patient-reported) 	<ul style="list-style-type: none"> - Blood pressure (6 months): 2.0 mmHg difference (95% CI -4.9-0.8; $p = 0.16$) - Adherence: No significant differences 	No
Higgins J, <i>et al.</i> ³²	2020	Clinical trial	Patients who underwent orthopedic surgery	60 (EG n = 28; CG n = 32)	<ul style="list-style-type: none"> - Resource consumption (visits to the doctor) - Satisfaction - Complications rate 	<ul style="list-style-type: none"> - Resource consumption: 0.36 vs 2.44 (95% CI = 0.08-0.28; $p < 0.0001$) - Satisfaction: No significant differences - Complications rate: No significant differences 	No

Table 1 (cont.). Summary of the characteristics of the studies analyzed

Authors of the article	Year of publication	Type of study	Studied population	n	Measured health outcomes	Obtained health outcomes	Pharmacist involved?
Graham AK, et al. ³³	2020	Clinical trial	Patients with depression and/or anxiety	146 (EG = 64; CG = 58)	- Depression (PHQ-9) - Anxiety (GAD-7)	- PHQ-9 (recovery): 59% vs 31%; OR: 3.25; 95% CI = 1.54-6.86 (p = 0.92) - GAD-7 (recovery): 57% vs 38%; OR: 2.17; 95% CI = 1.08-4.36 (p = 0.67)	No
Buis LR, et al. ³⁴	2020	Quasi-experimental	Patients with high blood pressure	15	- Blood pressure (mmHg) - Adherence (patient-reported)	- Blood pressure. Decreased SBP 6.3 mmHg; p = 0.02; DBP = 6.9 mmHg; p < 0.001 - Adherence: No significant differences	Yes
Hou IC, et al. ³⁵	2020	Clinical trial	Patients with breast cancer	112 (EG n = 53; CG n = 59)	- Quality of life (EORTC QLQ C-30 and EORTC QLQ BR-23)	- EORTC QLQ-C30: 83.45 vs 82.23; p = 0.03 - EORTC QLQ-BR23: 65.53 vs 63.13; p = 0.04	No
Cho SMJ, et al. ³⁶	2020	Clinical trial	Patients with high cardiovascular risk	129 (CG n = 41); (EG app n = 45); (EG app+ intervention n = 43)	- Blood pressure (mmHg) - Weight (kg) - Analytical variables	- Blood pressure: No significant differences - Weight: greater reductions in body weight (CG: mean -0.12 [SD = 0.30 kg]; EG app: mean -0.35 [SD = 0.36 kg]; p = 0.67; EG app + intervention: mean -0.96 [SD = 0.37 kg]; p = 0.08)	No
Li WY, et al. ³⁷	2020	Prospective observational	Patients with chronic renal disease	49 (EG n = 25; CG n = 24)	- Quality of life (KDQOL-SF)	- KDQOL-SF: mean 293.16 (DE = 34.21) vs 276.37 (DE = 32.21); p = 0.02	No
Fuller-Tyszkiewicz M, et al. ³⁸	2020	Clinical trial	Family members or support persons for patients with a physical or mental disability	183 (EG n = 73; CG n = 110)	- Level of stress, depression, and emotional wellbeing (DASS-21)	- DASS-21: Reduction in stress (b = -2.07; p = 0.04) and depression symptoms (b = -1.36; p = 0.05) from the start to the end of the intervention. From the post-intervention to the follow-up period, lower levels of depression (b = -1.82; p = 0.03) and higher levels of emotional wellbeing (b = 6.13; p < 0.001), optimism (b = 0.78; p = 0.007), self-esteem (b = -0.84; p = 0.005), family support (b = 2.15; p = 0.001), support from other significant people (b = 2.66; p < 0.001) and subjective wellbeing (b = 4.82; p < 0.001)	No
Bakogiannis C, et al. ³⁹	2021	Prospective observational	Patients with heart failure	14	- Quality of life (KCCQ y EQ-5D) - European Heart Failure Self-Care Behaviour Scale (EHFScBS)	- KCCQ: p = 0.054 - EQ-5D: p = 0.06 - EHFScBS: 4.4% increase (SD = 7.2%); p = 0.002	No
Gomis-Pastor M, et al. ⁴⁰	2021	Clinical trial	Patients with a heart transplant	134 (EG n = 71; CG n = 63)	- Adherence (SMAQ)	- SMAQ: 85% vs 46%, OR = 6.7 (2.9; 15.8); p < 0.001	Yes

ACTS: Anti-Clot Treatment Scale; DASS-21: Depression Anxiety Stress Scale-21; DBP: diastolic blood pressure; EHFScBS: European Heart Failure Self-care Behaviour Scale; EORTC QLQ: European Organization for Research and Treatment quality of life tool; EQ-5D: European Quality of Life-5 Dimensions; FACITSPS: Treatment-Treatment Satisfaction-Patient Satisfaction; FACTG: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; GAD-7: Generalized Anxiety Disorder 7-item Scale; CG: control group; EG: experimental group; ICIQ-UI SF: International consultation on incontinence questionnaire - Urinary incontinence short form; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; KDQOL-SF: Kidney Disease Quality of Life survey; MDASI: MD Anderson Symptom Inventory; MMAS: Morisky Medication Adherence Scale; PHQ-9: 9-Item Patient Health Questionnaire; SBP: systolic blood pressure; SEMSA: Self Efficacy in Sleep Apnea; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire.

were unable to reduce SBP, they did prove effective in inducing weight loss and reducing body fat (weight: greater weight loss [CG: mean -0.12 [SD = 0.30 kg]; EG app: mean -0.35 [SD = 0.36 kg], $p = 0.67$; EG app + clinical intervention: mean -0.96 [SD = 0.37 kg]; $p = 0.08$)²⁶.

Symptomatic control

The ability to control symptoms and/or complications by means of an app was analyzed in 7 studies. Three of these (42.9%) found statistically significant differences in favor of the app. A clinical trial that included 123 patients with stress urinary incontinence observed that, in the experimental group, the app was able to reduce the severity of symptoms as measured on the International consultation on incontinence questionnaire – Urinary incontinence short form (ICIQ-UI SF) questionnaire and induced significant clinical improvements¹⁸. However, Wang *et al.* observed that following up patients with an ostomy due to colorectal cancer after hospital discharge ($n = 203$ [GI $n = 100$; GC $n = 103$]) did not result in a significant improvement in the complications related to the stoma²². Baltaxe *et al.* were not able to demonstrate that an app can improve patient self-management as measured by the Self Efficacy in Sleep Apnea (SEMSA) questionnaire. However, the wide acceptance enjoyed by this app could be indicative of its potential to improve communication between the parties involved³⁰.

Resource consumption

In the studies analyzed, resource consumption was taken to encompass the different activities and services aimed at meeting patients' care needs (visits to the emergency room, primary care, specialized care, hospitalization) and at ensuring patient-healthcare provider communication (telephone calls, e-mails, etc.). Fifty percent of the studies found statistically significant differences in favor of the apps. The first clinical trial conducted to analyze the impact of an app on resource consumption by patients who had undergone breast reconstruction surgery ($n = 65$; [EG $n = 32$; CG $n = 33$]) found that both visits and email contacts with healthcare providers during the first 30 days after surgery were less frequent in patients using the app (visits: 0.66 vs 1.64 [95% CI, 0.24-0.66; $p < 0.001$]; email: 0.65 vs 0.15 [95% CI, 1.55-10.99; $p = 0.005$]). On the other hand, no differences were observed between the groups regarding the number of telephone contacts, patient satisfaction or the complications rate. This data shows that, although patient follow-up through an app does not affect the complications rate, it does improve patient-reported convenience scores¹⁷. In a quasi-experimental study on cancer patients undergoing surgery ($n = 101$ [GI $n = 50$; GC $n = 50$]), Wang *et al.* observed that interventions based on an app significantly reduced the patients' nursing needs, apart from improving their quality of life. The study suggests that apps should be incorporated into the routine care of patients with head and neck cancer to increase the information available to them and to improve their self-management skills²⁸. Similarly, Higgins *et al.* demonstrated that following up patients through an app may significantly reduce the number of face-to-face visits during the first 6 weeks post-op in patients undergoing anterior cruciate ligament reconstruction surgery, resulting in considerable savings both for the patient and for the system (resource consumption: 0.36 vs 2.44 [95% CI = 0.08-0.28; $p < 0.0001$])³².

Discussion

This is the first review published to date dedicated to evaluating whether apps that collect PROs are able to improve patients' health outcomes. Oncology is the area that has seen the greatest development of health apps. A total of 42.3% of the articles analyzed investigated the impact of apps on the health of cancer patients, as compared with 26.9% for cardiology patients and 7.7% for surgical or psychiatric patients among others.

A total of 73.1% of the studies reviewed reported that the use of apps resulted in a statistically significant improvement in the evaluated health outcomes. In spite of the limited sample size in some studies, the fact that the majority were randomized clinical trials endows them with a measure of robustness. The most promising findings in the present review were the improvements in health-related quality of life, satisfaction with the care received and adherence to treatment, which was the PRO where apps had the most positive impact.

The review showed that up to 70% of the studies analyzing the potential of apps to improve adherence show a positive effect, adherence rates

reaching 100% in some patients^{15,19,21,23,25,40}. Eight of these articles were clinical trials and two quasi-experimental studies. All of them but one measured other PROs apart from adherence, with Gomis-Pastor *et al.* being the only study whose main goal was to improve adherence through the use of an app. The authors concluded that an app-based strategy can significantly improve adherence as well as the patients' beliefs regarding their medication⁴⁰. The improved adherence observed in cardiology patients was shown to reduce the number symptoms not only in those patients but also in others²³. In fact, 42.9% of studies analyzing the impact of apps on symptom control showed a statistically significant improvement, with similar results across the different studies in terms of symptom management^{18,20,25}. This could mean that apps that collect PROs may play an important role in patient safety, ensuring continuity of care and promoting proper PRO management. According to a clinical trial on patients with breast cancer, which analyzed the impact of an app on the reduction of adverse events and on the improvement of the patients' psychological status, the use of a health app was associated with a lower number of adverse events such as nausea, fatigue, hand foot syndrome and hair loss. Although no statistically significant differences were found in most cases, the incidence of grade 3 fatigue was significantly lower in patients who used the app²⁰.

The collection of PROs and an appropriate management of toxicity have not only been shown to improve patient safety but also to impact their quality of life. For example, Grašič Kuhar *et al.* observed that use of an app by patients with breast cancer helped them better cope with their symptoms, which resulted in an increased quality of life²⁹. This review showed that quality of life was the most frequently investigated variable, accounting for 50% of all analyzed PROs. This shows the importance given in the literature to quality of life, whose measurement is a way of evaluating the population's health and of analyzing different healthcare interventions^{41,42}. A total of 61.5% of studies showed that quality of life is normally significantly impacted by the use of the app, regardless of the instrument used to measure it^{15,18,19,25,26,29,35,37}. However, Greer *et al.*, which analyzed a sizable patient sample, failed to detect statistically significant differences with respect to the control group. These authors concluded that, although the app could possibly improve health outcomes for all the patients who were prescribed oral antineoplastics, it may be that the intervention is only beneficial for patients with certain risk factors, such as difficulties with adherence or anxiety²⁷. Of the three studies that were only aimed at improving quality of life, Graetz *et al.* did not report any improvements in the experimental group. It must be noted, nevertheless, that this was a 29-patient strong pilot study²³. The other two studies, one of them observational (Lozano-Lozano)²⁶ and the other quasi-experimental (Li *et al.*)³⁷, did show statistically significant quality of life differences in favor of the app analyzed.

With respect to resource consumption, the majority of studies focused on analyzing the impact of this variable on cancer and surgical patients, half of them showing statistically significant differences in favor of the app analyzed^{17,28,32}. Most of these studies were on surgical patients and showed that follow-up based on an app may reduce the number of hospital visits and the patients' need of nursing care after surgery. It must be noted, however, that none of these studies was designed to analyze the impact of apps on patients' care needs or on the level of patient/healthcare provider communication. Further studies are needed to shed more light on these issues.

Finally, four studies recruited the active participation of a pharmacist in the implementation of the apps and the follow-up of the patients^{15,25,34,40}. All of them revealed statistically significant differences in favor of the apps analyzed. Although the number of pharmacists involved was low, the fact that they were recruited at all is indicative of the important role that pharmacists may play in these technologies. As healthcare providers accustomed to using and validating the new technologies applied to drug administration and patient safety, pharmacists should be regarded as key players in the development of technological initiatives aimed at humanizing care and ensuring the appropriate use of medication.

One of the limitations of this study was the fact that the title- and abstract-based selection of articles was made by a single author. However, to reduce the possibility of bias, a second author was asked to conduct a full text review in cases any doubt emerged in connection with the articles. Furthermore, the possibility exists that an important study for the analysis may have been left out. It must be said, however, that a specific search strategy was designed to identify as many articles as possible.

There is emerging evidence that apps have a positive impact on patients' health outcomes. Use of these tools is making it possible to enhance the management of certain conditions and to achieve outcomes associated with fewer complications, less consumption of resources, improved adherence and better quality of life. These findings should prompt the development of a new self-management model able to promote a healthier lifestyle among patients. Further research is required to determine the applications and limitations of these findings and evaluate the factors that may contribute to improving the outcomes obtained.

Funding

No funding.

Bibliography

1. The IQVIA Institute. Digital Health Trends 2021 [Internet]. Iqvia.com [accessed 11/08/2021]. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/digital-health-trends2021>
2. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, Anglada-Martínez H, Martín-Conde M, Herranz-Alonso A, et al. Design of the functional requirements of a smartphone app for patients receiving oral antineoplastic agents: The e-OncoSalud® app. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(1):105-15. DOI: 10.1177/1078155219840419
3. San Mauro Martín I, González Fernández M, Collado Yurrita L. Aplicaciones móviles en nutrición, dietética y hábitos saludables: análisis y consecuencia de una tendencia a la alza. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):15-24. DOI: 10.3305/nh.2014.30.1.7398
4. Amor-García MA, Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Melgarejo-Ortuño A, Herranz-Alonso A, Arranz Arija JA, et al. Assessing Apps for Patients with Genitourinary Tumors Using the Mobile Application Rating Scale (MARS): Systematic Search in App Stores and Content Analysis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(7):e17609. DOI: 10.2196/17609
5. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Calles A, García-Martín E, Marzal-Alfaro B, González-Haba E, et al. Oncology Patient Interest in the Use of New Technologies to Manage Their Disease: Cross-Sectional Survey. *J Med Internet Res*. 2018;20(10):e11006. DOI: 10.2196/11006
6. Castellvi P, Ferrer M, Alonso J; en nombre del Comité Científico de BiblioPRO. Resultados percibidos por los pacientes en investigación: definición, impacto, clasificación, medición y evaluación. *Med Clin (Barc)*. 2013;141(8):358-65. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.07.013
7. Center for Drug Evaluation, Research. Patient-reported outcome measures: Use in medical product development [Internet]. *Fda.gov*. 2020 [accessed 12/08/2021]. Available at: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>
8. Escudero-Vilaplana V, Calles A, Collado-Borrell R, Belén Marzal-Alfaro M, Polanco C, Garrido C, et al. Standardizing Health Outcomes for Lung Cancer. Adaptation of the International Consortium for Health Outcomes Measurement Set to the Spanish Setting. *Front Oncol*. 2020;10:1645. DOI: 10.3389/fonc.2020.01645
9. Mak KS, Van Bommel AC, Stowell C, Abrahm JL, Baker M, Baldotto CS, et al. Lung Cancer Working Group of ICHOM. Defining a standard set of patient-centred outcomes for lung cancer. *Eur Respir J*. 2016;48(3):852-60. DOI: 10.1183/13993003.02049-2015
10. Weiler A. mHealth and big data will bring meaning and value to patient-reported outcomes. *Mhealth*. 2016;2:2. DOI: 10.3978/j.issn.2306-9740.2016.01.02
11. Wildevuur SE, Simonse LW. Information and communication technology-enabled person-centered care for the "big five" chronic conditions: scoping review. *J Med Internet Res*. 2015;17(3):e77. DOI: 10.2196/jmir.3687
12. Accenture. ¿Cómo se puede mantener el interés por la sanidad digital? [Internet]. *Accenture.com*. 2020 [accessed 08/12/2021]. Available at: <https://www.accenture.com/es-es/insights/health/consumer-survey>
13. The IQVIA Institute. Global Oncology Trends 2018 [Internet]. Iqvia.com [accessed 08/12/2021]. Available at: <https://www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports/global-oncology-trends2018>
14. Warrington L, Absalom K, Conner M, Kellar I, Clayton B, Ayres M, et al. Electronic Systems for Patients to Report and Manage Side Effects of Cancer Treatment: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2019;21(1):e10875. DOI: 10.2196/10875
15. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed A, González-Anleo C, Martín-Conde M, Romero-Jiménez R, et al. Effect of a Mobile App for the Pharmacotherapeutic Follow-Up of Patients With Cancer on Their Health Outcomes: Quasi-Experimental Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(10):e20480. DOI: 10.2196/20480

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This was a review intended to determine whether apps intended to collect patient-reported outcomes may improve health outcomes. The article describes how many of these tools have been shown to allow more effective management of several conditions, with reductions in the number of complications, lower consumptions of resources, and improved adherence and quality of life.

16. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Ribed-Sánchez A, Ibáñez-García S, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Smartphone applications for cancer patients: what we know about them? *Farm Hosp*. 2016;40(1):25-35. DOI: 10.7399/fh.2016.40.1.8993
17. Armstrong KA, Coyte PC, Brown M, Beber B, Semple JL. Effect of Home Monitoring via Mobile App on the Number of In-Person Visits Following Ambulatory Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2017;152(7):622-7. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0111
18. Askund I, Nyström E, Sjöström M, Umefjord G, Stenlund H, Samuelsson E. Mobile app for treatment of stress urinary incontinence: A randomized controlled trial. *Neurologi Urodyn*. 2017;36(5):1369-76. DOI: 10.1002/nau.23116
19. Guo Y, Chen Y, Lane DA, Liu L, Wang Y, Lip GYH. Mobile Health Technology for Atrial Fibrillation Management Integrating Decision Support, Education, and Patient Involvement: mAF App Trial. *Am J Med*. 2017;130(12):1388-96.e6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.07.003
20. Kim HJ, Kim SM, Shin H, Jang JS, Kim YI, Han DH. A Mobile Game for Patients With Breast Cancer for Chemotherapy Self-Management and Quality-of-Life Improvement: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2018;20(10):e273. DOI: 10.2196/jmir.9559
21. Morawski K, Ghazinouri R, Krumme A, Lauffenburger JC, Lu Z, Durfee E, et al. Association of a Smartphone Application With Medication Adherence and Blood Pressure Control: The MedSAFE-BP Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2018;178(6):802-9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.0447
22. Wang QQ, Zhao J, Huo XR, Wu L, Yang LF, Li JY, et al. Effects of a home care mobile app on the outcomes of discharged patients with a stoma: A randomised controlled trial. *J Clin Nurs*. 2018;27(19-20):3592-602. DOI: 10.1111/jocn.14515
23. Graetz I, McKillop CN, Stepanski E, Vidal GA, Anderson JN, Schwartzberg LS. Use of a web-based app to improve breast cancer symptom management and adherence for aromatase inhibitors: a randomized controlled feasibility trial. *J Cancer Surviv*. 2018;12(4):431-40. DOI: 10.1007/s11764-018-0682-z
24. Agarwal P, Mukerji G, Desveaux L, Ivers NM, Bhattacharyya O, Hensel JM, et al. Mobile App for Improved Self-Management of Type 2 Diabetes: Multicenter Pragmatic Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(1):e10321. DOI: 10.2196/10321
25. Yang J, Weng L, Chen Z, Cai H, Lin X, Hu Z, et al. Development and Testing of a Mobile App for Pain Management Among Cancer Patients Discharged From Hospital Treatment: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(5):e12542. DOI: 10.2196/12542
26. Lozano-Lozano M, Cantarero-Villanueva I, Martín-Martín L, Galiano-Castillo N, Sánchez MJ, Fernández-Lao C, et al. A Mobile System to Improve Quality of Life Via Energy Balance in Breast Cancer Survivors (BENECA mHealth): Prospective Test-Retest Quasiexperimental Feasibility Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2019;7(6):e14136. DOI: 10.2196/14136
27. Greer JA, Jacobs JM, Pensak N, Nisotel LE, Fishbein JN, MacDonald JJ, et al. Randomized Trial of a Smartphone Mobile App to Improve Symptoms and Adherence to Oral Therapy for Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(2):133-41. DOI: 10.6004/jnccn.2019.7354
28. Wang TF, Huang RC, Yang SC, Chou C, Chen LC. Evaluating the Effects of a Mobile Health App on Reducing Patient Care Needs and Improving Quality of Life After Oral Cancer Surgery: Quasiexperimental Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(7):e18132. DOI: 10.2196/18132

29. Grašič Kuhar C, Gortnar Cepeda T, Kovač T, Kukar M, Ružič Gorenjec N. Mobile App for Symptom Management and Associated Quality of Life During Systemic Treatment in Early Stage Breast Cancer: Nonrandomized Controlled Prospective Cohort Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(8):e17408. DOI: 10.2196/17408
30. Baltaxe E, Embid C, Aumatell E, Martínez M, Barberán-García A, Kelly J, *et al*. Integrated Care Intervention Supported by a Mobile Health Tool for Patients Using Noninvasive Ventilation at Home: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(4):e16395. DOI: 10.2196/16395
31. Persell SD, Peparh YA, Lipiszko D, Lee JY, Li JJ, Ciolino JD, *et al*. Effect of Home Blood Pressure Monitoring via a Smartphone Hypertension Coaching Application or Tracking Application on Adults With Uncontrolled Hypertension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e200255. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.0255
32. Higgins J, Chang J, Hoit G, Chahal J, Dwyer T, Theodoropoulos J. Conventional Follow-up Versus Mobile Application Home Monitoring for Postoperative Anterior Cruciate Ligament Reconstruction Patients: A Randomized Controlled Trial. *Arthroscopy*. 2020;36(7):1906-16. DOI: 10.1016/j.arthro.2020.02.045
33. Graham AK, Greene CJ, Kwasny MJ, Kaiser SM, Lieponis P, Powell T, *et al*. Coached Mobile App Platform for the Treatment of Depression and Anxiety Among Primary Care Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(9):906-14. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1011
34. Buis LR, Roberson DN, Kadri R, Rockey NG, Plegue MA, Danak SU, *et al*. Understanding the Feasibility, Acceptability, and Efficacy of a Clinical Pharmacist-led Mobile Approach (BTrack) to Hypertension Management: Mixed Methods Pilot Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e19882. DOI: 10.2196/19882
35. Hou IC, Lin HY, Shen SH, Chang KJ, Tai HC, Tsai AJ, *et al*. Quality of life of Women After a First Diagnosis of Breast Cancer Using a Self-Management Support mHealth App in Taiwan: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2020;8(3):e17084. DOI: 10.2196/17084
36. Cho SMJ, Lee JH, Shim JS, Yeom H, Lee SJ, Jeon YW, *et al*. Effect of Smartphone-Based Lifestyle Coaching App on Community-Dwelling Population With Moderate Metabolic Abnormalities: Randomized Controlled Trial. *J Med Internet Res*. 2020;22(10):e17435. DOI: 10.2196/17435
37. Li WY, Chiu FC, Zeng JK, Li YW, Huang SH, Yeh HC, *et al*. Mobile Health App With Social Media to Support Self-Management for Patients With Chronic Kidney Disease: Prospective Randomized Controlled Study. *J Med Internet Res*. 2020;22(12):e19452. DOI: 10.2196/19452
38. Fuller-Tyszkiewicz M, Richardson B, Little K, Teague S, Hartley-Clark L, Capic T, *et al*. Efficacy of a Smartphone App Intervention for Reducing Caregiver Stress: Randomized Controlled Trial. *JMIR Ment Health*. 2020;7(7):e17541. DOI: 10.2196/17541
39. Bakogiannis C, Tsarouchas A, Mouselimis D, Lazaridis C, Theofillogianakos EK, Billis A, *et al*. A Patient-Oriented App (ThessHF) to Improve Self-Care Quality in Heart Failure: From Evidence-Based Design to Pilot Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9(4):e24271. DOI: 10.2196/24271
40. Gomis-Pastor M, Mirabet Pérez S, Roig Minguell E, Brossa Loidi V, López López L, Ros Abarca S, *et al*. Mobile Health to Improve Adherence and Patient Experience in Heart Transplantation Recipients: The mHeart Trial. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(4):463. DOI: 10.3390/healthcare9040463
41. Parmanto B, Pramana G, Yu DX, Fairman AD, Dicianno BE, McCue MP. iMHere: A Novel mHealth System for Supporting Self-Care in Management of Complex and Chronic Conditions. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2013;1(2):e10. DOI: 10.2196/mhealth.2391
42. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. *Psychol Med*. 1998;28(3):551-8. DOI: 10.1017/s0033291798006667



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients

Helmi Sulaiman¹, Jason A. Roberts^{2,3,4,5}, Mohd H. Abdul-Aziz²

¹Departamento de Medicina, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malasia. ²University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ³Departamento de Medicina de Cuidados Intensivos, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁴Departamento de Farmacia, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁵Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Nîmes University Hospital, University of Montpellier, Nîmes, Francia.

Autor para correspondencia

Jason A. Roberts
University of Queensland Centre
for Clinical Research (UQCCR)
Faculty of Medicine
The University of Queensland, Brisbane
4029 QLD, Australia.

Correo electrónico:
j.roberts2@uq.edu.au

Recibido el 4 de diciembre de 2021;
aceptado el 6 de febrero de 2022.
Early Access date (03/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13170

Cómo citar este trabajo

Sulaiman H, Roberts JA, Abdul-Aziz MH. Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos. Farm Hosp. 2022;46(3):182-90.

Resumen

La terapia antibiótica óptima en los pacientes en estado crítico puede complicarse por la alteración de la fisiología asociada a esta etapa de la enfermedad. La farmacocinética y la exposición a los antibióticos pueden verse alteradas por la enfermedad crítica subyacente y las intervenciones médicas que reciben estos pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Además, las cepas que suelen encontrarse en la unidad de cuidados intensivos suelen ser menos susceptibles y "resistentes" a los antibióticos más habituales. De hecho, una dosificación de antibióticos que no tenga en cuenta estas diferencias únicas, probablemente fracasará y dará lugar a resultados clínicos deficientes y a la aparición de resistencia a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos. Los objetivos de esta revisión son describir la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, destacar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos para los pacientes y exponer algunas estrategias importantes que pueden optimizar la dosificación de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos.

Abstract

Optimal antibiotic therapy for critically ill patients can be complicated by the altered physiology associated with critical illness. Antibiotic pharmacokinetics and exposures can be altered driven by the underlying critical illness and medical interventions that critically ill patients receive in the intensive care unit. Furthermore, pathogens that are usually isolated in the intensive care unit are commonly less susceptible and "resistant" to common antibiotics. Indeed, antibiotic dosing that does not consider these unique differences will likely fail leading to poor clinical outcomes and the emergence of antibiotic resistance in the intensive care unit. The aims of this narrative review were to describe the pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients, to highlight pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for both non-critically ill and critically ill patients, and to discuss important strategies that can be undertaken to optimize beta-lactam antibiotic dosing for critically ill patients in the intensive care unit.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos; Beta-lactámicos; Paciente crítico; Farmacocinética clínica.

KEYWORDS

Antibiotics; Beta-lactamics, Critically ill patient; Clinical pharmacokinetics.



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

Descripción general

La sepsis se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal debida a una respuesta fisiológica desregulada tras una infección¹. Una revisión a gran escala, con 10.069 pacientes en estado crítico tratados en las unidades de cuidados intensivos (UCI) de todo el mundo, reveló que entre el 13,6% y el 39,3% de los pacientes de la UCI presentaron sepsis². Las tasas de mortalidad debidas a la sepsis pueden oscilar entre el 15% y el 20%^{3,5}, con tasas de mortalidad intrahospitalaria que alcanzan el 50,9% en Alemania y el 58,6% en Italia cuando se produce *shock séptico*^{6,7}. Según las recomendaciones internacionales para el manejo de la sepsis y el *shock séptico* de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis, está indicada una reanimación agresiva, la identificación y el control de la fuente de infección, la optimización del control glucémico, así como la administración oportuna de una terapia antibiótica preliminar durante las primeras horas de la sepsis⁸. La terapia antibiótica óptima y oportuna (que incluye tanto el espectro de actividad antibiótica como la concentración terapéutica) es un procedimiento importante para los pacientes críticos con sepsis o *shock séptico*. En un estudio reciente de Seymour *et al.*⁹, la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria aumenta en 1,04 por cada hora que se retrasa la administración de un antibiótico adecuado en dichos pacientes. Sin embargo, la terapia antibiótica óptima, que incluye la administración rápida de antibióticos en concentraciones suficientes, puede verse influida y complicada por la alteración fisiológica de los pacientes en estado crítico. La disposición farmacocinética (Pk) de los antibióticos, es decir, su absorción, distribución, metabolismo y eliminación, pueden verse alteradas en estos pacientes, debido a la enfermedad crítica subyacente y a las intervenciones médicas mecánicas o farmacológicas que el paciente haya recibido. Además, los patógenos que suelen aislarse en la UCI suelen ser "resistentes" y menos susceptibles a los antibióticos más habituales¹⁰. Una dosificación de antibiótico que no tenga en cuenta estas diferencias únicas probablemente fracasará, lo que dará lugar a resultados clínicos deficientes y a la aparición de resistencia a los antibióticos en la UCI.

Los objetivos de esta revisión son describir la Pk de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, destacar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos (Pk/Pd) tanto para los pacientes no críticos como para los críticos, y examinar estrategias importantes que pueden llevarse a cabo para optimizar la dosificación de los antibióticos betalactámicos para los pacientes críticos en la UCI.

Cambios farmacocinéticos

Absorción

La cantidad de fármaco que se absorbe desde el lugar de administración (por ejemplo, enteral, subcutánea e intramuscular) a la circulación sistémica está influida por las propiedades fisicoquímicas de los antibióticos betalactámicos (como solubilidad y tamaño molecular), así como por las propiedades del órgano o tejido a través del cual se absorben¹¹. En la sepsis y el *shock séptico* se ha sugerido que la reducción de la motilidad intestinal, la disminución del flujo sanguíneo regional y el retraso en el vaciado gástrico reducen la absorción del fármaco¹². En los pacientes críticos de la UCI, se prefiere la administración intravenosa de antibióticos para compensar por una absorción deficiente del fármaco.

Distribución

El equilibrio anormal de los fluidos que tiene lugar tras una reanimación agresiva y el síndrome de fuga capilar pueden dar lugar al paso de líquido al tercer espacio y a la acumulación de fluidos¹³. Esto puede producir un aumento del volumen de distribución, especialmente con los antibióticos hidrófilos, incluidos los betalactámicos, los glucopéptidos, los aminoglucósidos, el linezolid y los lipopéptidos¹⁴⁻¹⁸. El efecto es más pronunciado con los antibióticos hidrófilos que con los lipofílicos, porque estos últimos ya tienen un mayor volumen de distribución en comparación con los primeros¹⁷. Una revisión sistemática de los estudios clínicos que evaluaron la Pk de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos notificó grandes diferencias en el volumen de distribución, y la mayoría de los estudios informaron que la variabilidad en la Pk es el doble comparada con la población en estado no crítico¹⁹. Es probable que este fenómeno disminuya las concentraciones de los antibióticos betalactámicos, especialmente en la fase inicial de la enfermedad. Por lo tanto, deben aplicarse

dosis de carga iniciales más altas en los pacientes críticos con sepsis o *shock séptico* para compensar por el mayor volumen de distribución. Numerosos estudios han demostrado que se requieren dosis de carga iniciales más altas de antibióticos betalactámicos y de otros antibióticos (por ejemplo, la amikacina, la colistina, la gentamicina, la teicoplanina y la vancomicina) para alcanzar rápidamente concentraciones eficaces en los pacientes con sepsis o *shock séptico*^{20,25}.

La hipoalbuminemia (albúmina sérica < 25 g/l) también es común en los pacientes críticos, y esto puede conducir a un aumento de la distribución y del aclaramiento de los antibióticos, especialmente en el caso de los antibióticos betalactámicos moderada o altamente ligados a proteínas (por ejemplo, flucloxacilina, ceftriaxona y ertapenem)^{26,29}. El volumen de distribución de los antibióticos betalactámicos altamente ligados a proteínas, como la ceftriaxona y la flucloxacilina, aumenta (hasta un 90%) en los pacientes críticos con hipoalbuminemia. Sin embargo, las concentraciones tisulares siguen siendo bajas debido al paso de líquido al tercer espacio y a la acumulación de fluidos asociada en esta población de pacientes. Además, como estos antibióticos betalactámicos también se eliminan por vía renal, un aumento de la fracción libre de los fármacos también dará lugar a una rápida eliminación del fármaco. La alteración del volumen de distribución y del aclaramiento de los antibióticos betalactámicos puede dar lugar a concentraciones bajas de antibiótico, especialmente hacia final del intervalo de administración. Las dosis de mantenimiento de estos antibióticos deben aumentarse para compensar por este fenómeno y esto es especialmente importante con los antibióticos dependientes del tiempo.

También se ha informado de que algunas intervenciones habituales en la UCI, como la reanimación agresiva con fluidos³⁰, la ventilación mecánica³¹, el uso de circuitos extracorpóreos³², la presencia de drenajes posquirúrgicos³³ y la nutrición parenteral total³⁴, se asocian con un mayor volumen de distribución y, en consecuencia, con una disminución de las concentraciones de antimicrobianos hidrófilos.

Aclaramiento

En pacientes críticos es cada vez más frecuente la notificación³⁵ de un aumento del aclaramiento renal de los antibióticos debido a que la filtración glomerular y la secreción/reabsorción tubular están elevadas, lo que conduce a una concentración de antibióticos insuficiente y al fracaso del tratamiento. Este fenómeno se conoce como aclaramiento renal aumentado, que se define como una tasa de filtración glomerular superior a 130 ml/min/1,73 m² (preferiblemente basada en el aclaramiento de creatinina en orina)³⁶. Esta situación se observa con más frecuencia en pacientes con traumas múltiples, en el postoperatorio y/o con traumatismo craneoencefálico, pero también en pacientes más jóvenes, especialmente en aquellos en estado menos grave^{37,38}. El aclaramiento renal aumentado está fuertemente asociado a una exposición por debajo de los niveles óptimos a los antibióticos betalactámicos^{39,40} y a la vancomicina⁴¹⁻⁴³, lo que puede, en parte, explicar los malos resultados clínicos asociados a los pacientes en estado crítico que reciben dichos antibióticos. Por lo tanto, para estos antibióticos, que presentan propiedades dependientes del tiempo y se eliminan predominantemente por los riñones, las estrategias modificadas de dosificación, como la infusión prolongada o continua, pueden ayudar a mantener una concentración efectiva del fármaco durante más tiempo en los pacientes críticos con aclaramiento renal aumentado.

Por otro lado, tras una hipoperfusión de los órganos, podría producirse una reducción del metabolismo y de la eliminación de antibióticos, lo que podría provocar disfunción renal y/o hepática. A medida que la enfermedad avanza en un paciente en estado crítico, puede producirse una depresión miocárdica que conduzca a una perfusión disminuida en los órganos y a un fallo microcirculatorio. Esto puede causar daños en órganos específicos o, en casos extremos, el síndrome de disfunción multiorgánica³². Este síndrome suele incluir una disfunción renal y/o hepática que provoca una disminución de la eliminación de los antibióticos. La disfunción renal o la lesión renal aguda conducen a una reducción de la tasa de filtración glomerular y del aclaramiento antibiótico por vía renal. No obstante, la reducción de la dosis de antibióticos no es sencilla en pacientes con lesión renal aguda, ya que se debe tener en cuenta la función renal residual del paciente y el estado de los líquidos, el uso de la terapia de reemplazo renal (TRR) y el objetivo de Pk/Pd del antibiótico⁴⁴. Los requisitos de dosificación de los antibióticos betalactámicos en los pacientes críticos son muy dinámicos, y es probable que haya

que revisar y modificarla de manera regular para evitar tanto la dosificación subóptima como el desarrollo de acontecimientos adversos.

Intervención mecánica

Se ha demostrado que la intervención mecánica para el soporte de órganos altera la Pk de los antibióticos⁴⁵⁻⁴⁹. La ventilación mecánica puede alterar la Pk del antibiótico al aumentar la presión intratorácica, lo que conduce a un menor retorno venoso al corazón⁵⁰. Esto puede acarrear un aumento del volumen de distribución del antibiótico, así como una reducción del aclaramiento debido a la disminución de la tasa de filtración glomerular^{47,51,52}. En un estudio realizado por Medellín-Garibay *et al.* se demostró que la ventilación mecánica reduce el aclaramiento de la vancomicina en un 20%⁴⁶. La disminución de dicho aclaramiento se relacionó con cambios hemodinámicos en los pacientes ventilados mecánicamente, que redujeron el flujo sanguíneo renal, y condujo a una disminución de la función glomerular y a diuresis⁵³. La TRR puede alterar la Pk de los antibióticos betalactámicos, ya que aumenta la eliminación del antibiótico y el volumen de distribución⁵⁴. Todo esto depende de algunos factores, como la velocidad de flujo del dializado, el tipo de diálisis, el tipo de membrana de diálisis, la duración de la diálisis, así como las propiedades fisicoquímicas del antibiótico y el grado de unión a las proteínas⁵⁵. Los pacientes con lesión renal aguda reciben varias formas de TRR, pero la terapia continua de reemplazo renal (TCRR) sigue siendo la más común para los pacientes críticos en la UCI^{56,57}. La TCRR no suele aplicarse de manera uniforme y, por tanto, el aclaramiento del antibiótico puede variar mucho, por lo que la concentración plasmática puede ser inferior a lo previsto inicialmente con la dosis prescrita^{48,57}. En la actualidad no es posible hacer recomendaciones de dosificación definitivas para los pacientes críticos con TCRR, pero, como regla general, los antibióticos con un volumen elevado de distribución (1 l/kg o superior) o altamente ligados a proteínas (80% o superior) se eliminan de forma deficiente⁵⁸. Los datos actuales sugieren que una proporción significativa de pacientes sometidos a TCRR tienen un mayor riesgo de infraexposición o sobreexposición a los antibióticos⁴.

Otra forma de intervención mecánica en la UCI es la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Se trata de asistencia respiratoria y/o cardíaca artificial y temporal realizada de forma extracorpórea (es decir, mediante derivación cardiopulmonar) en pacientes con insuficiencia cardiopulmonar resistente a los tratamientos médicos convencionales⁵⁹. Su uso ha aumentado de forma continua, especialmente durante la actual pandemia de la COVID-19, ya que la Organización Mundial de la Salud recomienda su uso en pacientes con COVID-19 e hipoxemia profunda (con o sin hipercapnia) no susceptibles de recibir ventilación protectora del pulmón⁶⁰. Datos previos en pacientes neonatales y pediátricos sugieren que la ECMO puede alterar la Pk de muchos antibióticos importantes, incluidos los betalactámicos⁶¹. Los circuitos extracorpóreos de ECMO formados por tubos de conducción proporcionan un "compartimento" adicional a través del cual pueden distribuirse los antibióticos betalactámicos⁶². Los tubos del circuito, así como la membrana del oxigenador, constituyen superficies adicionales a las que los antibióticos betalactámicos pueden adherirse y ser secuestrados. Esto es particularmente problemático para los antibióticos lipófilos⁶³, los altamente ligados a proteínas (por ejemplo, la ceftriaxona⁶⁴) o los químicamente inestables (por ejemplo, el meropenem⁶⁵). El proceso de cebado del circuito ECMO también puede diluir y secuestrar el fármaco⁶⁶. Se cree que eso conduce a un aumento del volumen de distribución de los betalactámicos y posiblemente al fracaso del tratamiento debido a una concentración insuficiente⁶⁵. Además, los pacientes sometidos a ECMO presentan un aclaramiento menor del fármaco, en comparación con los pacientes no sometidos a ECMO⁶⁷. Sin embargo, según la evidencia clínica actual: 1) los circuitos ECMO modernos tienen un impacto mínimo en la Pk de la mayoría de los antibióticos, incluidos los betalactámicos; 2) los cambios en la Pk de los pacientes sometidos a ECMO son más un reflejo de la enfermedad crítica que de la propia ECMO, y 3) aparte de los antibióticos lipofílicos y altamente ligados a proteínas, es probable que el impacto de la ECMO en la Pk y los requisitos de dosificación sea mínimo^{68,73}.

En conclusión, es habitual una alteración importante de la Pk de los antibióticos betalactámicos en los pacientes críticos, especialmente en los que reciben asistencia mecánica en algún órgano. No obstante, la dosificación actual de los antibióticos se basa principalmente en los estudios de búsqueda de dosis, en los que la mayoría de los participantes están sanos y no son pacientes críticos. Es cada vez más patente que dicho enfoque

aumenta el riesgo de una exposición subóptima a los antibióticos betalactámicos en un gran número de pacientes en estado crítico^{74,75}.

Farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos

A grandes rasgos, los antibióticos pueden clasificarse en tres grupos de farmacocinética/farmacodinámica (Pk/Pd) en función del modo en que eliminan las bacterias⁷⁶: agentes dependientes de la concentración, dependientes del tiempo y dependientes tanto de la concentración como del tiempo. En el caso de los antibióticos dependientes de la concentración, existe una relación directa entre la concentración del antibiótico y la eficacia, ya que el aumento de la concentración aumenta la eliminación de las bacterias. Para estos antibióticos (por ejemplo, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas), la concentración máxima (C_{max}) en relación con la concentración mínima inhibitoria ($C_{máx}/CMI$) es la que mejor describe su actividad. En el caso de los antibióticos dependientes del tiempo (por ejemplo, los betalactámicos), prolongar la duración de la exposición mejora la eliminación de las bacterias, y es el porcentaje del intervalo de dosificación en el que las concentraciones de fármaco libre permanecen por encima de la CMI ($\%fT_{>CMI}$) lo que determina su eficacia. En el caso de los antibióticos que presentan características de eliminación dependientes tanto de la concentración como del tiempo, el cociente entre el área bajo la curva concentración-tiempo (AUC) y la CMI (AUC/CMI), es la que mejor describe su actividad. En el caso de los antibióticos, alcanzar estos índices Pk/Pd puede aumentar la probabilidad de una respuesta microbiológica y clínica.

El índice Pk/Pd asociado a la actividad óptima de los antibióticos betalactámicos es $\%fT_{>CMI}$ (40-70%)⁷⁷. Los antibióticos betalactámicos muestran una mayor eliminación de bacterias cuanto más tiempo permanece la concentración del fármaco por encima de la CMI del patógeno. Los datos clínicos de pacientes críticos sugieren que pueden beneficiarse de exposiciones a betalactámicos más prolongadas (por ejemplo, 100% $fT_{>CMI}$) y más elevadas (por ejemplo, 2 - 5 x CMI) que las descritas previamente en estudios *in vitro* o *in vivo* con modelos animales⁷⁷.

Optimización de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos

Cambios farmacocinéticos de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos

Dos estudios clínicos multicéntricos publicados recientemente han ilustrado la escasa consecución de los objetivos de Pk/Pd de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos^{48,74}. En el estudio DALI, un extenso estudio Pk de prevalencia puntual de antibióticos betalactámicos en el que participaron 384 pacientes, se observaron variaciones de hasta 500 veces en las concentraciones de fracción libre de los antibióticos betalactámicos analizados⁷⁴. De ellos, 248 (64,5%) pacientes fueron tratados por infección y 40 (16,0%) de ellos no alcanzaron el objetivo Pk/Pd predefinido (50% $fT_{>CMI}$) y la probabilidad de obtener un resultado clínico positivo fue un 32,0% inferior. Del mismo modo, se observó una baja consecución del objetivo en el estudio SMARRT, un amplio estudio prospectivo y multinacional de Pk, en el que participaron 381 pacientes sometidos a TRR que recibieron meropenem, piperacilina-tazobactam o vancomicina⁴⁸. No se logró alcanzar las concentraciones mínimas deseadas en hasta el 55% de los casos, y se observaron tasas de fracaso más elevadas (hasta el 72,0%) en las concentraciones mínimas objetivo más altas. Las concentraciones mínimas se asociaron de forma inversa con el aclaramiento renal total estimado de la TRR y el aclaramiento renal residual. Además, en este estudio se observaron concentraciones mínimas muy variables (hasta 8 veces).

Estrategias para mejorar la consecución de los objetivos de Pk/Pd

Estrategia de modificación de la dosificación mediante infusión prolongada

Numerosos estudios han demostrado una mejor consecución del objetivo de Pk/Pd con infusión prolongada (IP) o continua (IC) de antibióticos

betalactámicos en comparación con la dosificación en bolo intermitente (BI)^{78,79}. La estrategia de dosificación alterada aumenta el porcentaje de tiempo que las concentraciones de betalactámicos libres permanecen por encima de la CMI objetivo para un intervalo de dosificación determinado, lo que permite una mayor eliminación bacteriana⁸⁰. Roberts *et al.* demostraron concentraciones medias en equilibrio de 16,6 mg/l con la IC de piperacilina en comparación con concentraciones C_{min} medias de 4,9 mg/l tras la dosificación BI, a pesar de una dosis diaria total IC más baja (25% menos que los regímenes de BI)⁷⁹. Cabe destacar que, en términos de beneficio para la supervivencia, las revisiones sistémicas y los metaanálisis que comparan la dosificación con IC/IP y con BI de los antibióticos betalactámicos han mostrado resultados mixtos⁸¹⁻⁸⁷. Sin embargo, cuando los estudios se limitan a pacientes con sepsis grave que reciben dosis equivalentes de antibióticos betalactámicos en ambos brazos (BI frente a IC/IP), se comprueba una menor mortalidad intrahospitalaria en los pacientes que recibieron la IC⁸¹.

Antes de poner en marcha la dosificación por IC o IP de los antibióticos betalactámicos en la UCI, los médicos deben considerar lo siguiente: 1) el uso de una dosis de carga; 2) la estabilidad del antibiótico; 3) el volumen residual o espacio muerto; 4) la compatibilidad con otros fármacos; 5) la acumulación del fármaco en pacientes con disfunción renal, y 6) la población diana y los datos de susceptibilidad antibiótica destinados al programa de IP. La aplicación de la dosis de carga acortaría el tiempo de exposición terapéutica^{88,89}. Una dosis de carga es una dosis de corta duración administrada en forma de bolo intermitente (30-60 min) seguida de la dosis diaria total recomendada, administrada por IP o IC⁹⁰. La duración de la infusión, la concentración de antibióticos betalactámicos (en los que las concentraciones finales más bajas tras la reconstitución son más estables que las concentraciones más altas), los tipos de diluyentes y el envase utilizado para la reconstitución pueden afectar a la estabilidad de los betalactámicos y, por lo tanto, deben tenerse en cuenta antes de poner en marcha la administración de antibióticos betalactámicos mediante IC/IP en la UCI. De los antibióticos betalactámicos que se han estudiado para la IP, tanto el meropenem como el imipenem presentan una estabilidad más corta (de 4 a 9 horas tras la reconstitución con agua para inyección)^{91,92}. También se ha notificado que otros antibióticos betalactámicos, como la amoxicilina, la bencilpenicilina y la ceftazidima, son estables durante menos de 24 horas^{93,95}. Por lo tanto, cuando se utilizan estos agentes, es necesario administrar múltiples infusiones durante 24 horas. Además, el volumen residual tras la infusión de betalactámicos puede reducir la cantidad total de betalactámicos administrada a los pacientes. Bolla *et al.* demostraron que si el volumen residual no se infundiese de nuevo a los pacientes al final de la infusión, se perdería más del 10% del antimicrobiano en 26 de los 39 antibióticos estudiados⁹⁶. Cabe destacar que la purga rápida de la vía intravenosa para administrar el "espacio muerto de la vía de infusión" a los pacientes, es contrario al principio de la IP, ya que el volumen residual se administrará en forma de bolo en lugar de como una infusión prolongada⁹⁷. Por lo tanto, el volumen residual debe infundirse a una velocidad adecuada y ello supone dar instrucciones claras de administración al personal de enfermería. Otra estrategia que puede utilizarse es la administración de dosis más elevadas para compensar por la pérdida del volumen residual⁹⁸. Según nuestro conocimiento, aún no se ha publicado ningún estudio de Pk que evalúe la eficacia de estas estrategias para mejorar la exposición a los antibióticos betalactámicos en pacientes en los que hay espacio muerto en la vía de infusión. Cuando los betalactámicos no pueden administrarse a través de una vía dedicada, otra consideración es la compatibilidad de estos antibióticos betalactámicos con otros fármacos intravenosos. La cuestión puede abordarse de tres maneras: 1) la coadministración de un fármaco o varios fármacos de probada compatibilidad con los antibióticos betalactámicos; 2) la colocación de una vía intravenosa adicional, y 3) la reducción del tiempo de infusión de los betalactámicos (es decir, menos de 24 horas), ajustando así la duración de la administración para permitir la administración de fármacos incompatibles⁹⁹.

Estrategia basada en la monitorización farmacoterapéutica

La personalización de la dosis de los antibióticos betalactámicos guiada por la monitorización farmacoterapéutica sigue siendo objeto de investiga-

ción, ya que, a diferencia de los aminoglucósidos y la vancomicina, los antibióticos betalactámicos tienen un amplio espectro terapéutico y un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, dada la elevada variabilidad de la Pk observada con estos antibióticos en pacientes críticos¹⁰, la monitorización farmacoterapéutica podría ser útil para optimizar la exposición al fármaco, ya que la variabilidad podría conducir a concentraciones subterapéuticas o supratapéuticas. También podría ser útil en determinados grupos de pacientes críticos, por ejemplo, aquellos con obesidad, inmunodepresión, o infecciones por cepas bacterianas resistentes, o que reciben TRR o presentan un aumento del aclaramiento renal^{100,103}. Estos pacientes corren un riesgo elevado de recibir una dosis insuficiente. Sin embargo, sólo existen dos ensayos controlados aleatorios publicados sobre la monitorización farmacoterapéutica de los antibióticos betalactámicos, y ambos se enfocan en el logro de los objetivos Pk/Pd en vez de en criterios de valoración clínicos (por ejemplo, supervivencia)^{104,105}. Actualmente, existen dos ensayos controlados aleatorios en curso que investigan si la monitorización farmacoterapéutica de los antibióticos betalactámicos mejora los resultados clínicos^{106,107}.

Se han publicado varios estudios observacionales sobre la monitorización farmacoterapéutica de antibióticos betalactámicos (Tabla 1)¹⁰⁸⁻¹¹². En estos estudios, las muestras para la monitorización farmacoterapéutica se tomaron en estado de equilibrio antes de la siguiente dosis (es decir, a concentración mínima o C_{min}), excepto en un estudio, en el que se realizaron muestreos a mitad de la dosis y en estado de equilibrio en pacientes que recibían dosificación con BI de betalactámicos (en el mismo estudio, el muestreo se realizó en el grupo de IC en estado de equilibrio)¹⁰⁸. Se utilizaron objetivos de Pk/Pd variables, y se realizaron ajustes de la dosis en los pacientes que no alcanzaron los objetivos predefinidos. Por ejemplo, Wong *et al.* aumentaron la frecuencia de dosificación de los betalactámicos entre un 25% y un 50% o cambiaron la estrategia de infusión de BI a IP/IC cuando las concentraciones de betalactámicos estaban por debajo del objetivo de Pk/Pd (es decir, $100\%fT > CMI$)¹⁰⁸. Por el contrario, la dosis se disminuyó en un 50% o la frecuencia se redujo entre un 25% y un 50% de la misma dosis diaria cuando las exposiciones Pk/Pd fueron superiores al $100\%fT > CMI$. Las tasas de consecución del objetivo Pk/Pd para el $100\%fT > CMI$ y el $100\%fT > 4 \times CMI$ fueron del 66,9% y del 36,6%, respectivamente, para los siete antibióticos betalactámicos estudiados. En su conjunto, estos estudios mostraron que un número significativo de pacientes en estado crítico no alcanzó los objetivos Pk/Pd deseados. La escasa consecución de dichos objetivos, incluso con una estrategia de dosificación alternativa (por ejemplo, la administración con IP)¹⁰⁸ en algunos estudios, subraya la dificultad de conseguir la dosis adecuada en los pacientes críticos. Por lo tanto, la aplicación de un régimen de dosificación inicial agresivo (por ejemplo, regímenes de dosis altas mediante IC o IP durante el tratamiento provisional) junto con la monitorización farmacoterapéutica puede ser actualmente la mejor estrategia para optimizar la exposición a los antibióticos betalactámicos en los pacientes críticos.

Conclusión

La dosificación adecuada de los antibióticos betalactámicos continúa siendo un reto en los pacientes críticos, que poseen un elevado riesgo de mortalidad debido a la sepsis y al shock séptico. Estos pacientes suelen ser tratados en la UCI, donde son frecuentes las infecciones por patógenos resistentes, especialmente por microorganismos gramnegativos. Esto hace que la consecución del objetivo Pk/Pd en este grupo sea aún más difícil. Por lo tanto, deben considerarse estrategias de dosificación alternativas para los antibióticos betalactámicos en estos pacientes, y eso puede incluir el uso de la administración con IP o IC. La dosificación personalizada guiada por la monitorización farmacoterapéutica también puede mejorar el objetivo Pk/Pd en un paciente individual, y serán necesarios los datos de los ensayos aleatorizados en curso para respaldar la práctica global de la monitorización farmacoterapéutica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos.

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Tabla 1. Estudios observacionales de monitorización farmacoterapéutica de los betalactámicos

N.º	Artículo (año) Antibióticos	Objetivo Pk/Pd	Población	Intervención Control	Desenlaces clínicos
1	Monitorización farmacoterapéutica de antibióticos beta-lactámicos en pacientes críticos (2012) ¹⁰⁴ Penicilina, ampicilina, dicloxacilina, flucloxacilina, piperacilina, cefalotina, cefazolina, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima, ertapenem y meropenem	Basado en el nivel mínimo en estado de equilibrio Primario $100\%fT >_{4-5 \times CMI}$	Adultos en estado crítico	Ajuste de la dosis cuando las concentraciones no estaban dentro del objetivo No hay grupo de control	Positivos <ul style="list-style-type: none"> Finalización del curso de tratamiento sin cambios Adición de terapia antibiótica o inicio de antibióticos adicionales dentro de las 48 horas de la interrupción de la terapia antibiótica Reducción escalonada de la terapia a un agente más específico Negativos <ul style="list-style-type: none"> Muerte del paciente Intensificación de la terapia Interrupción del antibiótico debido a una reacción adversa al fármaco
2	Monitorización farmacoterapéutica de antibióticos betalactámicos en pacientes con quemaduras: estudio prospectivo de un año (2012) ¹⁰³ Flucloxacilina, dicloxacilina, penicilina, ampicilina, piperacilina, ceftriaxona y meropenem	Basado en el nivel mínimo en estado de equilibrio Primario $100\%fT >_{CMI}$ Secundario $100\%fT >_{4 \times CMI}$	Pacientes ingresados en la unidad de quemados	Ajuste de la dosis cuando las concentraciones no estaban dentro del objetivo No hay grupo de control	Positivos <ul style="list-style-type: none"> Finalización del curso de tratamiento sin cambio o adición de terapia antibiótica Inicio de antibióticos adicionales dentro de las 48 horas siguientes a la interrupción de la terapia antibiótica Negativos <ul style="list-style-type: none"> Cualquier cambio en la terapia antibiótica Adición de otro antibiótico para controlar la infección Desarrollo de una superinfección (es decir, infección causada por un organismo no susceptible en ningún momento al antibiótico original)
3	Impacto de la introducción de la monitorización farmacoterapéutica en tiempo real en las dosis provisionales de carbapenems en pacientes con quemaduras en estado crítico (2015) ¹⁰² Imipenem y meropenem	Basado en el nivel mínimo en estado de equilibrio Para la terapia provisional: $C_{min} >_{CMI90}$ La CMI90 se basó en las bacterias aisladas en su unidad de quemados Para la terapia dirigida: $C_{min} >_{CMI}$ La CMI objetivo se fijó en > 1 mg/l cuando no se aisló ningún organismo, excepto cuando había sepsis o shock séptico, en cuyo caso el objetivo era > 2 mg/l	Pacientes ingresados en la UCI de quemados	El ajuste de la dosis se realizó en base a los resultados de la monitorización farmacoterapéutica para cumplir con los objetivos predefinidos estratificados por la gravedad de la infección La sección de metodología no discute el brazo de control. Sin embargo, se solicitó monitorización farmacoterapéutica a discreción de los médicos. Por lo tanto, algunos de los pacientes no se sometieron a la monitorización farmacoterapéutica de betalactámicos. En los resultados, los pacientes a los que se realizó monitorización farmacoterapéutica se compararon con los que no la recibieron	No se define en la sección de metodología

Tabla 1 (cont.). Estudios observacionales de monitorización farmacoterapéutica de los betalactámicos

N.º	Artículo (año) Antibióticos	Objetivo Pk/Pd	Población	Intervención Control	Desenlaces clínicos
4	Impacto de la monitorización farmacoterapéutica de antibióticos β-lactámicos en los ajustes de dosis en pacientes críticos sometidos a terapia de sustitución renal continua (2017) ¹⁰¹ Bencilpenicilina, ampicilina, flucloxacilina, piperacilina/tazobactam, ceftriaxona y meropenem	Basado en el nivel mínimo en estado de equilibrio $100\%fT_{>C_{MI}}$ La dosis se redujo cuando la $C_{min} > 10 \times CIM$	Adultos (≥ 18 años) sometidos a TCRR y monitorización farmacoterapéutica para los betalactámicos administrados	El ajuste de la dosis se realizó en base a los resultados de la monitorización farmacoterapéutica Sin grupo de control	No se define en la sección de metodología
5	Monitorización farmacoterapéutica de antibióticos β-lactámicos en enfermos críticos: medición directa de las concentraciones de fármacos no ligados para lograr exposiciones adecuadas a los fármacos (2018) ¹⁰⁰ Ampicilina, bencilpenicilina, dicloxacilina, flucloxacilina, piperacilina, cefalotina, cefazolina, ceftriaxona, meropenem y ertapenem	La toma de muestras se realizó en estado de equilibrio Para el BI, se realizaron dos muestreos: en el punto medio e inmediatamente antes de la siguiente dosis dentro de un solo intervalo de dosificación Para la IC, se tomaron muestras después de al menos cuatro vidas medias $100\%fT_{>C_{MI}}$ La dosis se redujo cuando la $C_{min} > 10 \times CIM$	Adultos (≥ 18 años) ingresados en la UCI	El ajuste de la dosis se realizó en base a los resultados de la monitorización farmacoterapéutica Sin grupo de control	Positivos Resolución o mejora de la infección evaluada por facultativos independientes Negativos Cualquier resultado distinto al anterior

BI: bolo intermitente; IC: infusión continua; MCI: concentración inhibitoria mínima; TCRR: terapia continua de reemplazo renal; UCI: unidad de cuidados intensivos.

Bibliografía

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348:1546-54. DOI: 10.1056/NEJMoa022139
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311:1308-16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637
- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy D, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318:1241-9. DOI: 10.1001/jama.2017.13836
- SepNet Critical Care Trial Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016;42:1980-9. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3
- Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni L, et al. Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva Anestesiol*. 2013;79:993-1002.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Pjillips GS, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376:2235-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1-14. DOI: 10.1086/668770
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.006
- Jochberger S, Mayr V, Luckner G, Fries DR, Mayr AJ, Friesenecker BE, et al. Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care*. 2005;9:1-8. DOI: 10.1186/cc37923
- Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. *Fluid Overload*. 2010;164:69-78. DOI: 10.1159/000313722
- Conil J, Georges B, Brenden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, et al. Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:226-30. DOI: 10.1016/j.ijantimicag
- Marik P. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21:172-3. DOI: 10.1177/0310057X9302100206
- Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhdar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2455-63. DOI: 10.1128/AAC.01468-05
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498-509. DOI: 10.1016/S1473.3099(14)70036-2
- De Winter S, Van Hest R, Dreesen E, Annaert P, Wauters J, Meersseman W, et al. Quantification and Explanation of the Variability of First-Dose Amikacin Concentrations in Critically Ill Patients Admitted to the Emergency Department: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin*. 2011;1:11. DOI: 10.1007/s13318-021-00698-w

19. Goncalves-Pereira J, Povoia P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care*. 2011;15:R206. DOI: 10.1186/cc10441
20. Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14:1-10. DOI: 10.1186/cc8945
21. Delattre IK, Hites M, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Wallemacq PE, et al. What is the optimal loading dose of broad-spectrum β -lactam antibiotics in septic patients? Results from pharmacokinetic simulation modelling. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106-13. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106113
22. Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, et al. International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39. DOI: 10.1002/phar.2209
23. Goncalves-Pereira J, Martins A, Povoia P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1258-63. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03-074.x
24. Sato M, Chida K, Suda T, Gemma H, Nakamura H, Muramatsu H, et al. Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother*. 2006;12:185-9. DOI: 10.1007/s10156-006-0446-Y
25. Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramírez M, Peralta A, Amador CA, Amador R, et al. Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00280-00217. DOI: 10.1128/AAC.00280-17
26. Uldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Fluclxacillin dosing in critically ill patients with hypoalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:1771-8. DOI: 10.1093/jac/dkq184
27. Schleibinger M, Steinbach C, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80:525-33. DOI: 10.1111/bcp.12636
28. Brink A, Richards G, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of erapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:432-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005
29. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, Rammaert B, Couet W, Marchand S, et al. Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clin Pharmacokinet*. 2021;60:271-81. DOI: 10.1007/s40262-020-00968-x
30. Ocampos-Martínez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadii A, Devigli A, Cianferoni S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:332-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.008
31. Conil JM, Georges B, Lavit M, Laguerre J, Samii K, Houin G, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:27-35. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02857.x
32. Hites M, Dell'Anna AM, Scolletta S, Taccone FS. The challenges of multiple organ dysfunction syndrome and extra-corporeal circuits for drug delivery in critically ill patients. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:12-21. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.007
33. Adnan S, Xuanhui J, Wallis S, Rudd M, Jarret P, Paterson D, et al. Pharmacokinetics of meropenem and piperacillin in critically ill patients with indwelling surgical drains. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;42:90-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.023
34. Ronchera-Oms CL, Tormo C, Ordovás JP, Abad J, Jiménez NV. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Ther*. 1995;20:253-8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00659.x
35. Claus B, Colpaert K, Hoste E, Decruyenaere J, De Waele J. Increased glomerular filtration in the critically ill patient receiving anti-infective treatment. *Crit Care*. 2010;14:1-2.
36. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet*. 2018;57:1107-21. DOI: 10.1007/s40262-018-0636-7
37. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care*. 2088;36:674-80. DOI: 10.1177/0310057X0803600507
38. Udy AA, Jarret P, Lassing-Smith M, Stuart J, Starr T, Dunlop R, et al. Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. *J Neurotraum*. 2017;34:137-44. DOI: 10.1089/neu.2015.4328
39. Carrie C, Petit L, D'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Laffite M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of beta-lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;51:443-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013
40. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;45:385-92. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017
41. Bakke V, Sporsen H, Von der Lippe E, Nordoy I, Iao Y, Nynerod HC, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2017;61:627-35. DOI: 10.1111/aas.12897
42. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiro T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, et al. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit*. 2016;38:706-10. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000346
43. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39:420-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.011
44. Elyer RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:226-35. DOI: 10.1038/nrneph.2011.12
45. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med*. 2014;42:1640-50. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000317
46. Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, Rubio-Álvarez N, Rueda-Naharro A, Blasco-Navalpotro MA, et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e01249-01217. DOI: 10.1128/AAC.01249-17
47. Conil JM, Georges B, Labit M, Laguerre J, Samii K, Houin G, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64:27-35. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02857.x
48. Roberts JA, Goynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1369-78. DOI: 10.1093/cid/ciaa224
49. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, Armand-Lefèvre L, Foucrier A, Laouènan C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71:75-83. DOI: 10.1007/s00228-014-1766-y
50. Der Merwe F, Wallis S, Udy A. Understanding the impact of critical illness on drug pharmacokinetics—scientifically robust study design. *J Clin Toxicol*. 2012;54:2161-0495.
51. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:4483-9. DOI: 10.1128/AAC.00430-09
52. Martin C, Lambert D, Bruguerolle B, Saux P, Freney J, Fleurette J, et al. Ofloxacin pharmacokinetics in mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 1991;35:1582-5. DOI: 10.1128/AAC.35.8.1582
53. Perkins MW, Dasta JF, Dehaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP*. 1989;23:316-23. DOI: 10.1177/106002808902300408
54. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. *Clin Infect Dis*. 2021;72:1369-78. DOI: 10.1093/cid/ciaa224
55. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019;63:e00583-00519. DOI: 10.1128/AAC.00583-19
56. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med*. 2013;39:101-8. DOI: 10.1007/s00134-012-2706-x
57. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallaheer M, Goldsmith D, et al. Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc*. 2008;10:225-30.
58. Sime FB, Roberts JA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9:497-9. DOI: 10.1586/17512433.2016.1133290
59. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2011;15:1-6. DOI: 10.1186/cc10490
60. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance.

- in Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance 21-21 (2020).
61. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Therap.* 2016;38:1976-94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.169
 62. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018;10:S629. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.154
 63. Wildschut E, Ahsman M, Allegaert K, Mathot R, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med.* 2010;36:2109-16. DOI: 10.1007/s00134-010-2041-z
 64. Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, Diab S, Wallis SC, Fung YL, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care.* 2015;19:1-11. DOI: 10.1186/s13054-015-1151-y
 65. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2012;16:1-7. DOI: 10.1186/cc11679
 66. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:403-17. DOI: 10.2165/00003088-200342050-00001
 67. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27:741-9. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2012.02.013
 68. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Cho YJ, Corley A, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: an ASAP ECMO Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e0143821. DOI: 10.1128/AAC.01438-21
 69. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Cho YJ, Corley A, et al. Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;AAC0137721. DOI: 10.1128/AAC.01377-21
 70. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Corley A, Dielh A, et al. Population pharmacokinetics of cefepime in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study). *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58:106466. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106466
 71. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of fluconazole and ganciclovir as combination antimicrobial chemotherapy on ECMO: a case report. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;106431. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106431
 72. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole and Trimethoprim During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):713-7. DOI: 10.1002/phar.2413
 73. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, et al. Pharmacokinetics of Total and Unbound Cefazolin during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *Chemotherapy.* 2019;64:115-8. DOI: 10.1159/000502474
 74. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
 75. Blot S, Koulemti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALL study. *Crit Care.* 2014;18:1-12. DOI: 10.1186/cc13874
 76. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-10. DOI: 10.1086/516284
 77. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriot D, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127-53. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
 78. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, Mat-Nor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, et al. Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BLISS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016;42:1535-45. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
 79. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009;37:926-33. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44
 80. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of Schedule of Administration on the Therapeutic Efficacy of Penicillin. Importance of the Aggregate Time Penicillin remains at Effectively Bactericidal Levels. *Am J Med.* 1950;9:280-99. DOI: 10.1016/0002-9343(50)90425-6
 81. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, O Cotta M, Myburgh J, et al. Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
 82. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009;37:2071-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a0054d
 83. Kasiakou SK, Sermades GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:581-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70218-8
 84. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
 85. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa ALH. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:403-11. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
 86. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care.* 2014;29:1089-95. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.07.033
 87. Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2
 88. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuit JL, Scheetz MH. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis.* 2014;59:905-7. DOI: 10.1093/cid/ciu402
 89. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, et al. Reply to Rhodes et al. *Clin Infect Dis.* 2014;59:907-8. DOI: 10.1093/cid/ciu403
 90. Paul M, Theuretzbacher U. β -lactam prolonged infusion: it's time to implement! *Lancet Infect Dis.* 2017;18:13-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30614-X
 91. Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43:2803-9.
 92. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:412-21. DOI: 10.1093/ajhp/54.4.412
 93. Cook B, Hill S, Lynn B. The stability of amoxicillin sodium in intravenous infusion fluids. *J Clin Pharm Ther.* 1982;7:245-50. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1982.tb01029.x
 94. Stiles ML, Allen LV. Stability of nafcillin sodium, oxacillin sodium, penicillin G potassium, penicillin G sodium, and tobramycin sulfate in polyvinyl chloride drug reservoirs. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:1068-70. DOI: 10.1093/ajhp/54.9.1068
 95. Stewart JT, Warren FW, Johnson SM, Fox JL, Mullaney J. Stability of ceftazidime in plastic syringes and glass vials under various storage conditions. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:2765-8.
 96. Bolla B, Buxani Y, Wong R, Jones L, Dube M. Understanding IV antimicrobial drug losses: the importance of flushing infusion administration sets. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2020;2:dlaa061. DOI: 10.1093/jacamr/dlaa061
 97. Peyko V. An Unrecognized Problem in Optimizing Antimicrobial Therapy: Significant Residual Volume Remaining in Intravenous Tubing With Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam. *J Pharm Pract.* 2021;08971900211033462. DOI: 10.1177/08971900211033462
 98. Lam WJ, Bhowmick T, Gross A, Vanschooneveld TC, Weinstein MP. Using higher doses to compensate for tubing residuals in extended-infusion piperacillin-tazobactam. *Ann Pharmacother.* 2013;47:886-91. DOI: 10.1345/aph.1R721
 99. Hermesen ED, Fehrenbacher L. Antibiotic Stewardship and Applications of Pharmacodynamics. *Antibiotic Pharmacodynamics.* 2016;633-47.
 100. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:65-74. DOI: 10.1016/j.addr.2017.09.019
 101. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, et al. Population pharmacokinetics of piperacillin in nonobese, obese, and morbidly obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01276-01216. DOI: 10.1128/AAC.01276-16
 102. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope VWW, Sharma R, et al. Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simu-

- lations of cefazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1495-502. DOI: 10.1093/jac/dku564
103. Weber N, Jackson K, McWhinney B, Ungerer J, Kennedy G, Lipman J, *et al.* Evaluation of pharmacokinetic/pharmacodynamic and clinical outcomes with 6-hourly empiric piperacillin-tazobactam dosing in hematological malignancy patients with febrile neutropenia. *J Infect Chemother.* 2019;25:503-8. DOI: 10.1016/j.ijac.2019.02.014
 104. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, *et al.* Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with haematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2369-75. DOI: 10.1093/jac/dkv123
 105. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, *et al.* Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:380-7. DOI: 10.1007/s00134-013-3187-2
 106. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, Brinkmann A, Frey OR, Hoyer H, *et al.* Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20:330. DOI: 10.1186/s13063-019-3437-x
 107. Abdulla A, Ewoldt TM, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2020;20:57. DOI: 10.1186/s12879-020-4781-x
 108. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3087-94. DOI: 10.1093/jac/dky314
 109. Economou CJ, Wong G, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA, *et al.* Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49:589-94. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.009
 110. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revelly JP, Decosterd LA, Marchetti O, *et al.* Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns.* 2015;41:956-68. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.001
 111. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, *et al.* Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients—a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* 2012;34:160-4. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31824981a6
 112. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:332-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos

Helmi Sulaiman¹, Jason A. Roberts^{2, 3, 4, 5}, Mohd H. Abdul-Aziz²

¹Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia. ²University of Queensland Centre for Clinical Research (UQCCR), Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia. ³Department of Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁴Department of Pharmacy, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia. ⁵Division of Anaesthesiology Critical Care Emergency and Pain Medicine, Nimes University Hospital, University of Montpellier, Nimes, France.

Author of correspondence

Jason A. Roberts
University of Queensland Centre
for Clinical Research (UQCCR)
Faculty of Medicine
The University of Queensland, Brisbane
4029 QLD, Australia.

Email:
j.roberts2@uq.edu.au

Received 4 December 2021;
Accepted 6 February 2022.
Early Access date (03/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13170

How to cite this paper

Sulaiman H, Roberts JA, Abdul-Aziz MH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. Farm Hosp. 2022;46(3):182-90.

Abstract

Optimal antibiotic therapy for critically ill patients can be complicated by the altered physiology associated with critical illness. Antibiotic pharmacokinetics and exposures can be altered driven by the underlying critical illness and medical interventions that critically ill patients receive in the intensive care unit. Furthermore, pathogens that are usually isolated in the intensive care unit are commonly less susceptible and "resistant" to common antibiotics. Indeed, antibiotic dosing that does not consider these unique differences will likely fail leading to poor clinical outcomes and the emergence of antibiotic resistance in the intensive care unit. The aims of this narrative review were to describe the pharmacokinetics of beta-lactam antibiotics in critically ill patients, to highlight pharmacokinetic/pharmacodynamic targets for both non-critically ill and critically ill patients, and to discuss important strategies that can be undertaken to optimize beta-lactam antibiotic dosing for critically ill patients in the intensive care unit.

Resumen

La terapia antibiótica óptima en los pacientes en estado crítico puede complicarse por la alteración de la fisiología asociada a esta etapa de la enfermedad. La farmacocinética y la exposición a los antibióticos pueden verse alteradas por la enfermedad crítica subyacente y las intervenciones médicas que reciben estos pacientes en la unidad de cuidados intensivos. Además, las cepas que suelen encontrarse en la unidad de cuidados intensivos suelen ser menos susceptibles y "resistentes" a los antibióticos más habituales. De hecho, una dosificación de antibióticos que no tenga en cuenta estas diferencias únicas, probablemente fracasará y dará lugar a resultados clínicos deficientes y a la aparición de resistencia a los antibióticos en la unidad de cuidados intensivos. Los objetivos de esta revisión son describir la farmacocinética de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, destacar los objetivos farmacocinéticos/farmacodinámicos para los pacientes y exponer algunas estrategias importantes que pueden optimizar la dosificación de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos en la unidad de cuidados intensivos.

KEYWORDS

Antibiotics; Beta-lactamics, Critically ill patient; Clinical pharmacocinetics.

PALABRAS CLAVE

Antibióticos; Beta-lactámicos; Paciente crítico; Farmacocinética clínica.



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.

Overview

Sepsis is defined as a life-threatening organ dysfunction due to dysregulated physiological response following infection¹. In a large audit involving 10,069 critically ill patients managed in intensive care units (ICU) worldwide, 13.6% to 39.3% of ICU patients were diagnosed with sepsis². Mortality rates due to sepsis may range between 15% to 20%^{3,5}, with in-hospital mortality rates reported as high as 50.9% in Germany and 58.6% in Italy when septic shock is present^{6,7}. The Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock recommends aggressive resuscitation, source identification and source control, optimization of glycemic control, as well as timely administration of empiric antibiotic therapy during the early hours of sepsis⁸. Timely and optimal antibiotic therapy (including both spectrum of antibiotic activity and therapeutic concentration) is an important intervention for critically ill patients with sepsis or septic shock. In a recent study by Seymour *et al.*⁹, the odds for in-hospital mortality increased by 1.04 for every hour that an appropriate antibiotic is delayed in such a patient population. However, optimal antibiotic therapy, which includes prompt delivery of antibiotics in sufficient concentrations, can be influenced and complicated by the altered physiology in critically ill patients. Antibiotic pharmacokinetic (PK) disposition, namely absorption, distribution, metabolism, and elimination can be altered in such patients, driven by the underlying critical illness and medical interventions (i.e., mechanical and pharmacological) that the patient receives. Additionally, pathogens that are usually isolated in the ICU are commonly less susceptible and "resistant" to common antibiotics¹⁰. Antibiotic dosing that does not consider these unique differences will likely fail leading to poor clinical outcomes and the emergence of antibiotic resistance in the ICU.

The aims of this narrative review were to describe the PK of beta-lactam antibiotics in critically ill patients, to highlight pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) targets for both non-critically ill and critically ill patients, and to discuss important strategies that can be undertaken to optimize beta-lactam antibiotic dosing for critically ill patients in the ICU.

Pharmacokinetic changes

Absorption

The amount of drug absorbed from the site of administration (e.g., enteral, subcutaneous, and intramuscular) to the systemic circulation is influenced by physicochemical properties of beta-lactam antibiotics (e.g., solubility and molecular size), as well as the properties of the organ/tissue through which the beta-lactam antibiotics are absorbed¹¹. In sepsis and septic shock, reduced gut motility, diminished regional blood flow, and delayed gastric emptying have been suggested to reduce drug absorption¹². Intravenous (IV) administration of antibiotics is preferred to account for impaired drug absorption in critically ill patients in the ICU.

Distribution

Abnormal fluid balance following aggressive fluid resuscitation and capillary leak syndrome can result in the "third spacing" phenomenon and cumulative fluid accumulation¹³. This can lead to an increase in the volume of distribution, especially for hydrophilic antibiotics, including beta-lactam antibiotics, glycopeptides, aminoglycosides, linezolid, and lipopeptides¹⁴⁻¹⁸. The impact is more pronounced for hydrophilic antibiotics compared to lipophilic antibiotics, as the latter already has a larger volume of distribution compared to the former¹⁷. A systematic review of clinical studies that evaluated the PK of beta-lactam antibiotics in critically ill patients reported that large volume of distribution differences were commonly observed and most studies reported a 2-fold variation in this PK parameter when compared with the non-critically ill population¹⁹. This phenomenon is likely to decrease concentrations of beta-lactam antibiotics, particularly in the earlier phase of the disease. Therefore, higher initial loading doses should be applied in critically ill patients with sepsis or septic shock to compensate for the enlarged volume of distribution. Numerous studies have shown that higher initial loading doses of beta-lactam antibiotics and other antibiotics (e.g., amikacin, colistin, gentamicin, teicoplanin, and vancomycin) are required to rapidly attain effective concentrations in patients with sepsis or septic shock²⁰⁻²⁵.

Hypoalbuminemia (serum albumin < 25 g/L) is also common in critically ill patients, and this can lead to increased antibiotic distribution and clearance especially for moderately to highly-protein bound beta-lactam antibiotics (e.g., flucloxacillin, ceftriaxone, and ertapenem)²⁶⁻²⁹. The volume of distribution for highly-protein bound beta-lactam antibiotics, such as ceftriaxone and flucloxacillin, are found to be increased (as much as 90%) in critically ill patients with hypoalbuminemia. However, tissue concentrations remain low due to the "third spacing" phenomenon and cumulative fluid accumulation associated with this patient population. Furthermore, as these beta-lactam antibiotics are also cleared renally, the increase in the free fraction of drugs will also result in rapid drug clearance. The altered volume of distribution and clearance for beta-lactam antibiotics may lead to low antibiotic concentrations particularly at the end of the dosing interval. Maintenance doses for these antibiotics should be increased to compensate for this phenomenon and this is particularly relevant for time-dependent antibiotics.

Several medical interventions in the ICU, such as aggressive fluid resuscitation³⁰, mechanical ventilation³¹, extracorporeal circuits³², the presence of post-surgical drains³³, and total parenteral nutrition³⁴, have also been reported to be associated with enlarged volume of distribution and consequently decreased concentrations of hydrophilic antimicrobials.

Clearance

Enhanced renal clearance of antibiotics due to elevated glomerular filtration and tubular secretion/reabsorption has been increasingly described in critically ill patients, leading to subtherapeutic concentrations of antibiotics and treatment failure³⁵. This phenomenon is known as augmented renal clearance (ARC), which is defined as glomerular filtration rate (GFR) of above 130 mL/min/1.73 m² (preferably based on urinary creatinine clearance)³⁶. The phenomenon is likely observed in polytrauma, postoperative and head trauma patients, as well as younger patients, especially in those with lower disease severity^{37,38}. Augmented renal clearance has been strongly associated with suboptimal beta-lactam antibiotic^{39,40} and vancomycin⁴¹⁻⁴³ exposures, which may partly explain the poor clinical outcomes associated with critically ill patients receiving these antibiotics. Therefore, for these antibiotics, which display time-dependent properties and predominantly cleared by the kidneys, applying altered dosing strategies, such as extended or continuous infusion, may likely maintain effective drug concentrations for a longer duration in critically ill patients with ARC.

On the other hand, reduced antibiotic metabolism and clearance might occur following organ hypoperfusion leading to renal and/or hepatic dysfunction. As the disease progresses in a critically ill patient, myocardial depression may occur leading to decreased organ perfusion and microcirculatory failure. These could cause end-organ damage or in extreme cases, multi-organ dysfunction syndrome³². This syndrome often includes renal and/or hepatic dysfunction that consequently results in decreased antibiotic clearance. Renal dysfunction or acute kidney injury (AKI) leads to reduced GFR and clearance of renally eliminated antibiotics. Nonetheless, dose reduction of antibiotics is not straight forward in patients with AKI, as the decision should consider patient's residual kidney function and fluid status, use of renal replacement therapy (RRT), and the antibiotic PK/PD target⁴⁴. Beta-lactam antibiotic dosing requirements for critically ill patients are highly dynamic, and regular dosing reviews and modifications are likely required to prevent both suboptimal dosing and development of adverse events.

Mechanical intervention

Mechanical intervention for organ support has been shown to alter antibiotic PK⁴⁵⁻⁴⁹. Mechanical ventilation can alter antibiotic PK by increasing the intrathoracic pressure, leading to a decreased venous return to the heart⁵⁰. This can lead to an increase in the antibiotic volume of distribution, as well as reduced clearance due to decreased GFR^{47,51,52}. In a study performed by Medellín-Garibay *et al.*, mechanical ventilation was shown to reduce the clearance of vancomycin by 20%⁴⁶. The decrease in drug clearance was linked to hemodynamic changes in mechanically ventilated patients, which reduced the renal blood flow leading to a reduction in the glomerular function and urine output⁵³. Renal replacement therapy may alter the PK of beta-lactam antibiotics by augmenting antibiotic clearance and volume of distribution⁵⁴. This is dependent on a few factors including

dialysate flow rate, mode of dialysis, type of dialysis membrane, dialysis duration, as well as antibiotic physicochemical properties, and the degree of protein binding⁵⁵. Patients with AKI receive various forms of RRT, but continuous renal replacement therapy (CRRT) remains the common mode of RRT for critically ill patients in the ICU^{56,57}. CRRT is commonly not applied in a uniform way and therefore, antibiotic clearance may greatly vary and be lower than what has been initially prescribed^{48,57}. No conclusive dosing recommendations can be made currently for critically ill patients receiving CRRT but as a general rule, antibiotics with a high volume of distribution (1 L/kg or greater) and/or that are highly protein bound (80% or greater) are generally poorly eliminated by CRRT⁵⁸. Current data suggest that a significant proportion of CRRT patients are at an increased risk for either antibiotic underexposure or overexposure⁴⁸.

Another form of mechanical intervention in the ICU is extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). It is an artificial and temporary respiratory and/or cardiac support that is carried out extracorporeally (i.e., cardio-pulmonary bypass) in patients with cardiorespiratory failure refractory to conventional medical therapies⁵⁹. Its use has increased steadily, especially during the current COVID-19 pandemic, whereby the World Health Organization (WHO) recommends its use in COVID-19 patients with profound hypoxemia (with or without hypercapnia) not amenable to the lung-protective ventilation⁶⁰. Earlier neonatal and paediatric data suggest that ECMO has the potential to alter the PK of many important antibiotics including beta-lactam antibiotics⁶¹. ECMO extracorporeal circuits consisting of conduit tubing provide an additional "compartment" through which beta-lactam antibiotics can distribute⁶². The circuit tubes, as well as the oxygenator membrane, introduce additional surface areas that the beta-lactam antibiotics can adhere and sequester onto. This is particularly problematic to antibiotics that are lipophilic⁶³, highly-protein bound (e.g., ceftriaxone⁶⁴), or chemically unstable (e.g., meropenem⁶⁵). The priming of the ECMO circuit can also dilute and sequester the drug further⁶⁶. All the above are theorized to lead to an increase in the beta-lactams volume of distribution and possibly treatment failure due to subtherapeutic concentrations⁶⁵. In addition, ECMO patients have lower drug clearance when compared to patients not undergoing ECMO⁶⁷. However, based on current clinical evidence: (1) modern ECMO circuits have minimal impact on the PK of most antibiotics, including beta-lactam antibiotics; (2) PK changes in patients receiving ECMO are more reflective of critical illness rather than ECMO therapy itself; and (3) apart from lipophilic and highly-protein bound antibiotics, the impact of ECMO on the PK and dosing requirements is likely to be minimal^{68,73}.

In conclusion, profound alteration of beta-lactam antibiotic PK is common in critically ill patients, especially in those receiving mechanical organ support. Nonetheless, contemporary antibiotic dosing is largely based on dose-finding studies which mostly included healthy participants and patients who are not critically ill. Such a dosing approach has been increasingly shown to increase risks of suboptimal beta-lactam antibiotic exposure in a large proportion of critically ill patients^{74,75}.

Beta-lactam antibiotic pharmacodynamics

Antibiotics can be broadly categorized into three pharmacokinetics/pharmacodynamics (PK/PD) groups based on their modes of bacterial killing⁷⁶: concentration-dependent, time-dependent, and both concentration- and time-dependent agents. For concentration-dependent antibiotics, a direct relationship exists between antibiotic concentration and efficacy where increasing concentrations enhance bacterial killing. For these antibiotics (e.g., aminoglycosides and fluoroquinolones), the maximum concentration (C_{max}) relative to the minimum inhibitory concentration (C_{max}/MIC) best describes their activity. For time-dependent antibiotics (e.g., beta-lactam antibiotics), prolonging the duration of exposure enhances bacterial killing and it is the percentage of the dosing interval that the free drug concentrations remain above the MIC ($\%fT_{>MIC}$) that drives their efficacy. For antibiotics that display both concentration- and time-dependent killing characteristics, the ratio of area under the concentration-time curve (AUC) to MIC (AUC/MIC) best describes their activity. For antibiotics, achieving these PK/PD indices may increase the likelihood of microbiological and clinical response.

The PK/PD index associated with optimal beta-lactam antibiotic activity is the $\%fT_{>MIC}$ (40 – 70%)⁷⁷. Beta-lactam antibiotics demonstrate superior bacterial killing the longer that drug concentrations remain above the

MIC of a pathogen. Clinical data from critically ill patients suggest that these patients may benefit from longer (e.g., 100% $fT_{>MIC}$) and higher (e.g., 2 – 5 x MIC) beta-lactam exposures than those previously described in *in vitro* and *in vivo* animal model studies⁷⁷.

Beta-lactam antibiotic optimization in critically ill patients

Pharmacokinetic changes of beta-lactam antibiotics in critically ill patients

Poor beta-lactam antibiotic PK/PD target attainment in critically ill patients has been illustrated in two recently published multicentre clinical studies^{48,74}. In a large point prevalence PK study of beta-lactam antibiotics (i.e., the DALL study) involving 384 patients, up to 500-fold variations were seen in the unbound concentrations of the studied beta-lactam antibiotics⁷⁴. Of these, 248 (64.5%) patients were treated for infection and 40 (16.0%) of them did not achieve the predefined PK/PD target ($50\%fT_{>MIC}$) and they were 32.0% less likely to have a positive clinical outcome. Similarly, poor target attainment was seen in the SMARRT study, a large prospective, multinational PK study, involving 381 patients on RRT receiving either meropenem, piperacillin-tazobactam or vancomycin⁴⁸. Up to 55% of the concentrations failed to achieve the low target trough concentrations, with higher failure rates (up to 72.0%) seen with the high target trough concentrations. The trough concentrations were inversely associated with the estimated total renal clearance of the prescribed RRT and residual renal clearance. In addition, highly variable trough concentrations (up to 8-fold) were seen in this study.

Strategies to improve PK/PD target attainment

Altered dosing strategy via prolonged infusion

Numerous studies have shown better PK/PD target attainment with prolonged (PI) or continuous infusion (CI) of beta-lactam antibiotic compared to intermittent bolus (IB) dosing^{78,79}. The altered dosing strategy increases the percentage of time that free beta-lactams concentrations remains above the target MIC for a given dosing interval, allowing enhanced bacterial killing⁸⁰. Roberts *et al.*, demonstrated median steady-state concentrations of 16.6 mg/L with CI of piperacillin when compared to median C_{min} concentrations of 4.9 mg/L following IB dosing, despite a lower total CI daily dose (25% lower than the IB regimens)⁷⁹. Noteworthy, systemic review and meta-analyses comparing between CI/PI and IB dosing of beta-lactam antibiotics in terms of survival benefit have shown mixed results⁸¹⁻⁸⁷. However, when the studies are limited to patients with severe sepsis who received equivalent doses of antibiotics in both arms (IB vs. PI/CI), lower in-hospital mortality was shown in patients receiving CI of beta-lactam antibiotics⁸¹.

Prior to the rollout of CI or PI dosing of beta-lactam antibiotics in the ICU, physicians should consider the following: 1) the use of loading dose; 2) antibiotic stability; 3) residual volume or dead space; 4) compatibility with other drugs; 5) drug accumulation in patients with renal dysfunction; and 6) target population and knowledge of susceptibility data for antibiotics aimed for PI program. Application of loading dose would shorten the time to therapeutic exposure^{88,89}. A loading dose is a short-term dose given as an intermittent bolus (30-60 minutes) followed by the total recommended daily dose given as PI or CI⁹⁰. Infusion duration, beta-lactam antibiotic concentrations (with lower final concentrations post reconstitution being more stable compared to higher concentrations), types of diluents, and container used for reconstitution can affect the beta-lactam stability, and therefore, these need to be considered prior to the beta-lactam antibiotic CI/PI dosing rollout in the ICU. Of the beta-lactam antibiotics that have been studied for PI, both meropenem and imipenem show the shortest duration of stability (4 to 9 hours after reconstitution with water for injection)^{91,92}. Other beta-lactam antibiotics including amoxicillin, benzylpenicillin, and ceftazidime have also been reported to be stable less than 24 hours⁹³⁻⁹⁵. Therefore, multiple infusions need to be given over 24 hours when these agents are used. Next, residual volume following beta-lactams infusion can reduce the total amount of beta-lactams given to patients.

Bolla *et al.*, showed that more than 10% of antimicrobial would be lost for 26 of 39 studied antibiotics if the residual volume is not infused back to patients at the end of the infusion⁹⁶. Noteworthy, rapid flushing of the intravenous (IV) line to deliver this “infusion line dead space” to patients is contra to the principle of PI as the residual volume will be delivered in a bolus form rather than prolonged infusion⁹⁷. Therefore, the residual volume should instead be infused at an appropriate rate with clear administration instructions given to the nurses. Another strategy that can be used to overcome this is by giving higher doses to compensate for the loss from the residual volume⁹⁸. To the best of our knowledge, there is yet a published PK study assessing the effectiveness of these strategies in improving beta-lactam antibiotic exposures in patients with the infusion line dead space. Another consideration is the beta-lactam antibiotics compatibility with other IV drugs when the beta-lactams cannot be given through a dedicated line. The issue can be handled through three possible ways: 1) co-administration of a drug/drugs that is proven to be compatible with the beta-lactam antibiotics; 2) the placement of additional IV line; and 3) shortening the infusion time of the beta-lactams (i.e., less than 24 hours) with the adjustment of medication administration time to allow the incompatible drug(s) to be administered at different occasions⁹⁹.

TDM-based strategy

Dose personalization for beta-lactam antibiotics guided by therapeutic drug monitoring (TDM) is still under investigation as beta-lactam antibiotics have a wide therapeutic range with a favorable safety profile, unlike aminoglycosides and vancomycin. However, given the high PK variability seen with beta-lactam antibiotics in critically ill patients¹⁹, TDM might be useful in optimizing drug exposure as the variability might lead to subtherapeutic or supratherapeutic concentrations. It might also be useful in a certain group of critically ill patients, such as those who are obese, immunocompromised, infected by resistant bacterial strains, and in those receiving RRT or having augmented renal clearance¹⁰⁰⁻¹⁰³. These patients are at high risk of underdosing. Nonetheless, there are only two published randomized controlled trials (RCT) on beta-lactam antibiotics TDM, with both using PK/PD target attainment rather than clinical endpoints (e.g., survival benefit) as their outcome measures^{104,105}. Currently, there are two ongoing randomized controlled trials (RCTs) investigating this question: does beta-lactam antibiotics TDM improve clinical outcomes^{106,107}?

Several observational studies on beta-lactam antibiotics TDM have been published (Table 1)¹⁰⁸⁻¹¹². In these studies, samples for TDM were performed

at steady-state prior to the next dosing (i.e., trough or C_{min} concentration), except in one study, whereby mid-dose and trough samplings were performed in patients receiving IB dosing of beta-lactams (in the same study, the sampling was performed at steady state in the CI arm)¹⁰⁸. Variable PK/PD targets were used, with dosing adjustments performed in patients who did not achieve the predefined targets. For example, Wong *et al.*, increased the dosing frequency of the beta-lactams by 25% to 50% or changed the infusion strategy from IB to PI/CI dosing when the beta-lactams concentrations were below the PK/PD target (i.e., $100\%fT_{>MIC}$)¹⁰⁸. Conversely, the dose was either decreased by 50% or the frequency was reduced by 25% to 50% of the same daily dose when the PK/PD exposures were higher than $100\%fT_{>MIC}$. The rates of PK/PD target attainment for $100\%fT_{>MIC}$ and $100\%fT_{>4 \times MIC}$ were 66.9% and 36.6%, respectively for the seven studied beta-lactam antibiotics. Collectively, these studies showed that a significant number of critically ill patients did not achieve the desired PK/PD targets for patient benefits. Poor target attainment, even with alternative dosing strategy (e.g., PI dosing)¹⁰⁸ in some studies, underlines the difficulty of getting the dose right in critically ill patients. Therefore, applying aggressive initial dosing regimen (e.g., high-dose regimens via CI or PI during the initial empiric therapy) coupled with TDM may currently be the best strategy to optimize of beta-lactam antibiotic exposures in critically ill patients.

Conclusion

Appropriate beta-lactam antibiotic dosing remains a challenge in critically ill patients, who are at a high risk of mortality due to sepsis and septic shock. These patients are usually managed in the ICU, where infections by resistant pathogens, especially Gram-negative microorganisms are common. This makes the attainment of PK/PD target in this group even more difficult. Therefore, alternative dosing strategies for beta-lactam antibiotics should be considered for these patients, which may include the use of PI or CI dosing. Personalized dosing guided by TDM can also improve PK/PD target attainment within an individual patient, and data from ongoing RCTs are needed to support a global practice of performing TDM for beta-lactam antibiotics in critically ill patients.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Table 1. Observational TDM studies of beta lactams

No	Paper (year) Antibiotics	PK/PD target	Population	Intervention Control	Outcome measures
1	Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients (2012) ¹⁰⁴ Penicillin, ampicillin, dicloxacillin, flucloxacillin, piperacillin, cephalothin, cefazolin, ceftriaxone, ceftazidime, cefepime, ertapenem and meropenem	Trough-based at steady state Primary $100\%fT_{>4.5 \times MIC}$	Critically ill adults	Dose adjustment when the concentrations were not within target No control arm	Positive <ul style="list-style-type: none"> • Completion of the treatment course without change • Addition of antibiotic therapy or commencement of additional antibiotics within 48 h of discontinuation of the antibiotic therapy • De-escalation of therapy to a narrower-spectrum agent Negative <ul style="list-style-type: none"> • Patient death • Escalation of therapy • Cessation of antibiotic owing to an adverse drug reaction

Table 1 (cont.). Observational TDM studies of beta lactams

No	Paper (year) Antibiotics	PK/PD target	Population	Intervention Control	Outcome measures
2	Therapeutic Drug Monitoring of Beta-Lactam Antibiotics in Burns Patients—A One-Year Prospective Study (2012) ¹⁰³ Flucloxacillin, dicloxacillin, penicillin, ampicillin, piperacillin, ceftriaxone and meropenem	Trough-based at steady state Primary $100\%fT>_{MIC}$ Secondary $100\%fT>_{4 \times MIC}$	Patients who were admitted into the burn unit	Dose adjustment when the concentrations were not within target No control arm	Positive <ul style="list-style-type: none"> • Completion treatment course without change or addition of antibiotic therapy • Commencement of additional antibiotics within 48 hours of discontinuation of antibiotic therapy Negative <ul style="list-style-type: none"> • Any change in the antibiotic therapy • Addition of another antibiotic to manage the infection • Development of a super infection (i.e., infection caused by an organism not susceptible at any stage to the original antibiotic)
3	Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients (2015) ¹⁰² Imipenem and meropenem	Trough-based at steady state For empiric therapy: $C_{min} >_{MIC90}$ The MIC90 was based on the bacteria isolated in their burn unit For targeted therapy: $C_{min} >_{MIC}$ The target MIC was fixed at > 1 mg/L when no organism was isolated, except when sepsis or septic shock was present, whereby the target was > 2 mg/L then	Patients who were admitted into the burn ICU	Dose adjustment was made based on the TDM results to meet the predefined targets stratified by the infection severity Methodology section does not discuss on the control arm. However, the TDM was requested at the discretion of physicians. Therefore, some of the patients did not undergo beta-lactams TDM. In the results, patients who underwent TDM was compared to those who did not undergo the monitoring	Not defined in the methodology section
4	Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy (2017) ¹⁰¹ Benzylpenicillin, ampicillin, flucloxacillin, piperacillin/tazobactam, ceftriaxone and meropenem	Trough-based at steady state $100\%fT>_{MIC}$ The dose was reduced when the $C_{min} > 10X MIC$	Adults (≥ 18 years old) undergoing CRRT and TDM for the beta-lactams that they received	Dose adjustment was made based on the TDM results No control arm	Not defined in the methodology section

Table 1 (cont.). Observational TDM studies of beta lactams

No	Paper (year) Antibiotics	PK/PD target	Population	Intervention Control	Outcome measures
5	Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures (2018) ¹⁰⁰ Ampicillin, benzylpenicillin, dicloxacillin, flucloxacillin, piperacillin, cephalothin, cefazolin, ceftriaxone, meropenem andertapenem	Sampling was done at steady state For IB, two samplings were performed: at mid-point and immediately prior to the next dose within a single dosing interval For CI, samplings were taken after at least four half-lives $100\% fT >_{MIC}$ The dose was reduced when the $C_{min} > 10X MIC$	Adults (≥ 18 years old) admitted into ICU	Dose adjustment was made based on the TDM results No control arm	Positive Resolution or improvement of the infection as assessed by independent clinicians Negative Any outcome other than above

CI: continuous infusion; IB: intermittent bolus; ICU: intensive care unit.

Bibliography

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
- Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, Szakmany T, Lipman J, Namendys-Silva SA, *et al.* Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the intensive care over nations audit. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5:313. DOI: 10.1093/ofid/ofy313
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med*. 2003;348:1546-54. DOI: 10.1056/NEJMoa022139
- Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *JAMA*. 2014;311:1308-16. DOI: 10.1001/jama.2014.2637
- Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy D, Seymour CW, Iwashyna TJ, *et al.* Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *JAMA*. 2017;318:1241-9. DOI: 10.1001/jama.2017.13836
- SepNet Critical Care Trial Group. Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicentre INSEP study. *Intensive Care Med*. 2016;42:1980-9. DOI: 10.1007/s00134-016-4504-3
- Sakr Y, Elia C, Mascia L, Barberis B, Cardellino S, Livigni L, *et al.* Epidemiology and outcome of sepsis syndromes in Italian ICUs: a multicentre, observational cohort study in the region of Piedmont. *Minerva Anesthesiol*. 2013;79:993-1002.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486-552. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002255
- Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Pjillips GS, *et al.* Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Eng J Med*. 2017;376:2235-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1703058
- Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, Schneider A, Patel J, Srinivasan A, *et al.* Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:1-14. DOI: 10.1086/668770
- Blot SI, Pea F, Lipman J. The effect of pathophysiology on pharmacokinetics in the critically ill patient—concepts appraised by the example of antimicrobial agents. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;77:3-11. DOI: 10.1016/j.addr.2014.07.006
- Jochberger S, Mayr V, Luckner G, Fries DR, Mayr AJ, Friesenecker BE, *et al.* Antifactor Xa activity in critically ill patients receiving antithrombotic prophylaxis with standard dosages of certoparin: a prospective, clinical study. *Crit Care*. 2005;9:1-8. DOI: 10.1186/cc37923
- Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. *Fluid Overload*. 2010;164:69-78. DOI: 10.1159/000313722
- Conil J, Georges B, Brenden A, Segonds C, Lavit M, Seguin T, *et al.* Increased amikacin dosage requirements in burn patients receiving a once-daily regimen. *Int J Antimicrob Agents*. 2006;28:226-30. DOI: 10.1016/j.ijantimicag
- Marik P. Aminoglycoside volume of distribution and illness severity in critically ill septic patients. *Anaesth Intensive Care*. 1993;21:172-3. DOI: 10.1177/0310057X9302100206
- Buerger C, Plock N, Dehghanyar P, Joukhar C, Kloft C. Pharmacokinetics of unbound linezolid in plasma and tissue interstitium of critically ill patients after multiple dosing using microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006;50:2455-63. DOI: 10.1128/AAC.01468-05
- Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, Mouton JW, Vinks AA, Felton TW, *et al.* Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis*. 2014;14:498-509. DOI: 10.1016/S1473.3099(14)70036-2
- De Winter S, Van Hest R, Dreesen E, Annaert P, Wauters J, Meersseman W, *et al.* Quantification and Explanation of the Variability of First-Dose Amikacin Concentrations in Critically Ill Patients Admitted to the Emergency Department: A Population Pharmacokinetic Analysis. *Eur J Drug Metabol Pharmacokin*. 2011;1:11. DOI: 10.1007/s13318-021-00698-w
- Goncalves-Pereira J, Povoia P. Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care*. 2011;15:R206. DOI: 10.1186/cc10441
- Taccone FS, Laterre PF, Spapen H, Dugernier T, Delattre I, Layeux B, *et al.* Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2010;14:1-10. DOI: 10.1186/cc8945
- Delattre IK, Hites M, Laterre PF, Dugernier T, Spapen H, Wallemacq PE, *et al.* What is the optimal loading dose of broad-spectrum β -lactam antibiotics in septic patients? Results from pharmacokinetic simulation modelling. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;56:106-13. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106113
- Tsuji BT, Pogue JM, Zavascki AP, Paul M, Daikos GL, Forrest A, *et al.* International consensus guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Pharmacotherapy*. 2019;39:10-39. DOI: 10.1002/phar.2209
- Goncalves-Pereira J, Martins A, Povoia P. Pharmacokinetics of gentamicin in critically ill patients: pilot study evaluating the first dose. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1258-63. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.03074.x
- Sato M, Chida K, Suda T, Gemma H, Nakamura H, Muramatsu H, *et al.* Recommended initial loading dose of teicoplanin, established by therapeutic drug monitoring, and outcome in terms of optimal trough level. *J Infect Chemother*. 2006;12:185-9. DOI: 10.1007/s10156-006-0446-Y
- Álvarez O, Plaza-Plaza JC, Ramírez M, Peralta A, Amador CA, Amador R, *et al.* Pharmacokinetic assessment of vancomycin loading dose in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e00280-00217. DOI: 10.1128/AAC.00280-17

26. Ulldemolins M, Roberts JA, Wallis SC, Rello J, Lipman J. Fluclxacillin dosing in critically ill patients with hypalbuminaemia: special emphasis on unbound pharmacokinetics. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:1771-8. DOI: 10.1093/jac/dkq184
27. Schleibinger M, Steinbach C, Töpfer C, Kratzer A, Liebchen U, Kees F, et al. Protein binding characteristics and pharmacokinetics of ceftriaxone in intensive care unit patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80:525-33. DOI: 10.1111/bcp.12636
28. Brink A, Richards G, Schillack V, Kiem S, Schentag J. Pharmacokinetics of once-daily dosing of ertapenem in critically ill patients with severe sepsis. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;33:432-6. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2008.10.005
29. Gregoire N, Chauzy A, Buyck J, Rammaert B, Couet W, Marchand S, et al. Clinical Pharmacokinetics of Daptomycin. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:271-81. DOI: 10.1007/s40262-020-00968-x
30. Ocampos-Martinez E, Penaccini L, Scolletta S, Abdelhadid A, Devigli A, Cianferoni S, et al. Determinants of early inadequate vancomycin concentrations during continuous infusion in septic patients. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:332-7. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.008
31. Conil JM, Georges B, Lavit M, Laguerre J, Samii K, Houin G, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:27-35. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02857.x
32. Hites M, Dell'Anna AM, Scolletta S, Taccone FS. The challenges of multiple organ dysfunction syndrome and extra-corporeal circuits for drug delivery in critically ill patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;77:12-21. DOI: 10.1016/j.addr.2014.05.007
33. Adnan S, Xuanhui J, Wallis S, Rudd M, Jarret P, Paterson D, et al. Pharmacokinetics of meropenem and piperacillin in critically ill patients with indwelling surgical drains. *Int J Antimicrob Agents.* 2013;42:90-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2013.02.023
34. Ronchera-Oms CL, Tormo C, Ordovás JP, Abad J, Jiménez NV. Expanded gentamicin volume of distribution in critically ill adult patients receiving total parenteral nutrition. *J Clin Pharm Ther.* 1995;20:253-8. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00659.x
35. Claus B, Colpaert K, Hoste E, Decruyenaere J, De Waele J. Increased glomerular filtration in the critically ill patient receiving anti-infective treatment. *Crit Care.* 2010;14:1-2.
36. Bilbao-Meseguer I, Rodríguez-Gascón A, Barrasa H, Isla A, Solinís MÁ. Augmented renal clearance in critically ill patients: a systematic review. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57:1107-21. DOI: 10.1007/s40262-018-0636-7
37. Fuster-Lluch O, Gerónimo-Pardo M, Peyró-García R, Lizán-García M. Glomerular hyperfiltration and albuminuria in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2088;36:674-80. DOI: 10.1177/03100570803600507
38. Udy AA, Jarret P, Lassing-Smith M, Stuart J, Starr T, Dunlop R, et al. Augmented Renal Clearance in Traumatic Brain Injury: A Single-Center Observational Study of Atrial Natriuretic Peptide, Cardiac Output, and Creatinine Clearance. *J Neurotraum.* 2017;34:137-44. DOI: 10.1089/neu.2015.4328
39. Carrie C, Petit L, D'Houdain N, Sauvage N, Cottenceau V, Laffite M, et al. Association between augmented renal clearance, antibiotic exposure and clinical outcome in critically ill septic patients receiving high doses of beta-lactams administered by continuous infusion: a prospective observational study. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;51:443-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.11.013
40. Huttner A, Von Dach E, Renzoni A, Huttner BD, Affaticati M, Pagani L, et al. Augmented renal clearance, low beta-lactam concentrations and clinical outcomes in the critically ill: an observational prospective cohort study. *Int J Antimicrob Agents.* 2015;45:385-92. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.12.017
41. Bakke V, Sporseem H, Von der Lippe E, Nordoy I, Iao Y, Nyrerod HC, et al. Vancomycin levels are frequently subtherapeutic in critically ill patients: a prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2017;61:627-35. DOI: 10.1111/aas.12897
42. Hirai K, Ishii H, Shimoshikiryō T, Shimomura T, Tsuji D, Inoue K, et al. Augmented Renal Clearance in Patients With Febrile Neutropenia is Associated With Increased Risk for Subtherapeutic Concentrations of Vancomycin. *Ther Drug Monit.* 2016;38:706-10. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000346
43. Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, Pimentel JM. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation. *Int J Antimicrob Agents.* 2012;39:420-3. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2011.12.011
44. Eyler RF, Mueller BA. Antibiotic dosing in critically ill patients with acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:226-35. DOI: 10.1038/nrneph.2011.12
45. Jamal JA, Udy AA, Lipman J, Roberts JA. The impact of variation in renal replacement therapy settings on piperacillin, meropenem, and vancomycin drug clearance in the critically ill: an analysis of published literature and dosing regimens. *Crit Care Med.* 2014;42:1640-50. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000317
46. Medellín-Garibay SE, Romano-Moreno S, Tejedor-Prado P, Rubio-Álvaro N, Rueda-Naharro A, Blasco-Navalpotro MA, et al. Influence of mechanical ventilation on the pharmacokinetics of vancomycin administered by continuous infusion in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01249-01217. DOI: 10.1128/AAC.01249-17
47. Conil JM, Georges B, Lavit M, Laguerre J, Samii K, Houin G, et al. A population pharmacokinetic approach to ceftazidime use in burn patients: influence of glomerular filtration, gender and mechanical ventilation. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:27-35. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02857.x
48. Roberts JA, Goynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1369-78. DOI: 10.1093/cid/ciaa224
49. Burdet C, Pajot O, Couffignal C, Armand-Lefèvre L, Foucrier A, Laouénan C, et al. Population pharmacokinetics of single-dose amikacin in critically ill patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71:75-83. DOI: 10.1007/s00228-014-1766-y
50. Der Merwe F, Wallis S, Udy A. Understanding the impact of critical illness on drug pharmacokinetics-scientifically robust study design. *J Clin Toxicol.* 2012;54:2161-0495.
51. Georges B, Conil JM, Seguin T, Ruiz S, Minville V, Cougot P, et al. Population pharmacokinetics of ceftazidime in intensive care unit patients: influence of glomerular filtration rate, mechanical ventilation, and reason for admission. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:4483-9. DOI: 10.1128/AAC.00430-09
52. Martin C, Lambert D, Bruguerolle B, Saux P, Freney J, Fleurette J, et al. Ofloxacin pharmacokinetics in mechanically ventilated patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991;35:1582-5. DOI: 10.1128/AAC.35.8.1582
53. Perkins MW, Dasta JF, Dehaven B. Physiologic implications of mechanical ventilation on pharmacokinetics. *DICP.* 1989;23:316-23. DOI: 10.1177/106002808902300408
54. Roberts JA, Joynt GM, Lee A, Choi G, Bellomo R, Kanji S, et al. The Effect of Renal Replacement Therapy and Antibiotic Dose on Antibiotic Concentrations in Critically Ill Patients: Data From the Multinational Sampling Antibiotics in Renal Replacement Therapy Study. *Clin Infect Dis.* 2021;72:1369-78. DOI: 10.1093/cid/ciaa224
55. Pistolesi V, Morabito S, Di Mario F, Regolisti G, Cantarelli C, Fiaccadori E. A guide to understanding antimicrobial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63:e00583-00519. DOI: 10.1128/AAC.00583-19
56. Legrand M, Darmon M, Joannidis M, Payen D. Management of renal replacement therapy in ICU patients: an international survey. *Intensive Care Med.* 2013;39:101-8. DOI: 10.1007/s00134-012-2706-x
57. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallaheer M, Goldsmith D, et al. Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc.* 2008;10:225-30.
58. Sime FB, Roberts JA. Antibiotic dosing in critically ill patients receiving renal replacement therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9:497-9. DOI: 10.1586/17512433.2016.1133290
59. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2011;15:1-6. DOI: 10.1186/cc10490
60. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: interim guidance. in Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (2019-nCoV) infection is suspected: Interim guidance 21-21 (2020).
61. Sherwin J, Heath T, Watt K. Pharmacokinetics and Dosing of Anti-infective Drugs in Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Review of the Current Literature. *Clin Therap.* 2016;38:1976-94. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.07.169
62. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA, Shekar K. Optimising drug dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018;10:S629. DOI: 10.21037/jtd.2017.09.154
63. Wildschut E, Ahsman M, Allegaert K, Mathot R, Tibboel D. Determinants of drug absorption in different ECMO circuits. *Intensive Care Med.* 2010;36:2109-16. DOI: 10.1007/s00134-010-2041-z
64. Shekar K, Roberts JA, Barnett AG, Diab S, Wallis SC, Fung YL, et al. Can physicochemical properties of antimicrobials be used to predict their pharmacokinetics during extracorporeal membrane oxygenation? Illustrative data from ovine models. *Crit Care.* 2015;19:1-11. DOI: 10.1186/s13054-015-1151-y
65. Shekar K, Roberts JA, McDonald CI, Fisquet S, Barnett AG, Mullany DV, et al. Sequestration of drugs in the circuit may lead to therapeutic failure during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2012;16:1-7. DOI: 10.1186/cc11679
66. Buck ML. Pharmacokinetic changes during extracorporeal membrane oxygenation. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42:403-17. DOI: 10.2165/00003088-200342050-00001
67. Shekar K, Fraser JF, Smith MT, Roberts JA. Pharmacokinetic changes in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *J Crit Care.* 2012;27:741-9. DOI: 10.1016/j.jccr.2012.02.013

68. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Cho YJ, Corley A, *et al.* Population Pharmacokinetics of Piperacillin and Tazobactam in Critically Ill Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation: an ASAP ECMO Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65:e0143821. DOI: 10.1128/AAC.01438-21
69. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Cho YJ, Corley A, *et al.* Population pharmacokinetics of vancomycin in critically ill adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study). *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;AAC0137721. DOI: 10.1128/AAC.01377-21
70. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Burrows F, Buscher H, Corley A, Dielh A, *et al.* Population pharmacokinetics of cefepime in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation (an ASAP ECMO study). *Int J Antimicrob Agents.* 2021;58:106466. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106466
71. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, *et al.* Pharmacokinetics of fluconazole and ganciclovir as combination antimicrobial chemotherapy on ECMO: a case report. *Int J Antimicrob Agents.* 2021;106431. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2021.106431
72. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, *et al.* Pharmacokinetics of Sulfamethoxazole and Trimethoprim During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *Pharmacotherapy.* 2020;40(7):713-7. DOI: 10.1002/phar.2413
73. Dhanani JA, Lipman J, Pincus J, Townsend S, Livermore A, Wallis SC, *et al.* Pharmacokinetics of Total and Unbound Cefazolin during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case Report. *Chemotherapy.* 2019;64:115-8. DOI: 10.1159/000502474
74. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, *et al.* DALL: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis.* 2014;58:1072-83. DOI: 10.1093/cid/ciu027
75. Blot S, Koulenti D, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, *et al.* Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALL study. *Crit Care.* 2014;18:1-12. DOI: 10.1186/cc13874
76. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis.* 1998;26:1-10. DOI: 10.1086/516284
77. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriot D, *et al.* Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46:1127-53. DOI: 10.1007/s00134-020-06050-1
78. Abdul-Aziz MH, Sulaiman H, MatNor MB, Rai V, Wong KK, Hasan MS, *et al.* Beta-Lactam Infusion in Severe Sepsis (BUSS): a prospective, two-centre, open-labelled randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam infusion in critically ill patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2016;42:1535-45. DOI: 10.1007/s00134-015-4188-0
79. Roberts JA, Roberts MS, Robertson TA, Dalley AJ, Lipman J. Piperacillin penetration into tissue of critically ill patients with sepsis—bolus versus continuous administration? *Crit Care Med.* 2009;37:926-33. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181968e44
80. Eagle H, Fleischman R, Musselman AD. Effect of Schedule of Administration on the Therapeutic Efficacy of Penicillin. Importance of the Aggregate Time Penicillin remains at Effectively Bactericidal Levels. *Am J Med.* 1950;9:280-99. DOI: 10.1016/0002-9343(50)90425-6
81. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, Dulhunty JM, O Cotta M, Myburgh J, *et al.* Continuous versus intermittent β -lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(6):681-91. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC
82. Roberts JA, Webb S, Paterson D, Ho KM, Lipman J. A systematic review on clinical benefits of continuous administration of β -lactam antibiotics. *Crit Care Med.* 2009;37:2071-8. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a0054d
83. Kasiakou SK, Sermaidis GJ, Michalopoulos A, Soteriades ES, Falagas ME. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:581-9. DOI: 10.1016/S1473-3099(05)70218-8
84. Falagas ME, Tansarli GS, Ikawa K, Vardakas KZ. Clinical outcomes with extended or continuous versus short-term intravenous infusion of carbapenems and piperacillin/tazobactam: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:272-82. DOI: 10.1093/cid/cis857
85. Teo J, Liew Y, Lee W, Kwa ALH. Prolonged infusion versus intermittent boluses of β -lactam antibiotics for treatment of acute infections: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;43:403-11. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2014.01.027
86. Yusuf E, Spapen H, Piérard D. Prolonged vs intermittent infusion of piperacillin/tazobactam in critically ill patients: a narrative and systematic review. *J Crit Care.* 2014;29:1089-95. DOI: 10.1016/j.jcicr.2014.07.033
87. Shiu JR, Wang E, Tejani AM, Wasdell M. Continuous versus intermittent infusions of antibiotics for the treatment of severe acute infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3):CD008481. DOI: 10.1002/14651858.CD008481.pub2
88. Rhodes NJ, MacVane SH, Kuti JL, Scheetz MH. Impact of loading doses on the time to adequate predicted beta-lactam concentrations in prolonged and continuous infusion dosing schemes. *Clin Infect Dis.* 2014;59:905-7. DOI: 10.1093/cid/ciu402
89. Roberts JA, Paul SK, Akova M, Bassetti M, De Waele JJ, Dimopoulos G, *et al.* Reply to Rhodes *et al.* *Clin Infect Dis.* 2014;59:907-8. DOI: 10.1093/cid/ciu403
90. Paul M, Theuretzbacher U. β -lactam prolonged infusion: it's time to implement! *Lancet Infect Dis.* 2017;18:13-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30614-X
91. Bigley FP, Forsyth RJ, Henley MW. Compatibility of imipenem-cilastatin sodium with commonly used intravenous solutions. *Am J Hosp Pharm.* 1986;43:2803-9.
92. Patel PR, Cook SE. Stability of meropenem in intravenous solutions. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:412-21. DOI: 10.1093/ajhp/54.4.412
93. Cook B, Hill S, Lynn B. The stability of amoxycillin sodium in intravenous infusion fluids. *J Clin Pharm Ther.* 1982;7:245-50. DOI: 10.1111/j.1365-2710.1982.tb01029.x
94. Stiles ML, Allen LV. Stability of nafcillin sodium, oxacillin sodium, penicillin G potassium, penicillin G sodium, and tobramycin sulfate in polyvinyl chloride drug reservoirs. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:1068-70. DOI: 10.1093/ajhp/54.9.1068
95. Stewart JT, Warren FW, Johnson SM, Fox JL, Mullaney J. Stability of ceftazidime in plastic syringes and glass vials under various storage conditions. *Am J Hosp Pharm.* 1992;49:2765-8.
96. Bolla B, Buxani Y, Wong R, Jones L, Dube M. Understanding IV antimicrobial drug losses: the importance of flushing infusion administration sets. *JAC-Antimicrobial Resistance.* 2020;2:dlaa061. DOI: 10.1093/jaccamr/dlaa061
97. Peyko V. An Unrecognized Problem in Optimizing Antimicrobial Therapy: Significant Residual Volume Remaining in Intravenous Tubing With Extended-Infusion Piperacillin-Tazobactam. *J Pharm Pract.* 2021;08971900211033462. DOI: 10.1177/08971900211033462
98. Lam WJ, Bhowmick T, Gross A, Vanschooneveld TC, Weinstein MP. Using higher doses to compensate for tubing residuals in extended-infusion piperacillin-tazobactam. *Ann Pharmacother.* 2013;47:886-91. DOI: 10.1345/aph.1R721
99. Hermens ED, Fehrenbacher L. Antibiotic Stewardship and Applications of Pharmacodynamics. *Antibiotic Pharmacodynamics.* 2016;633-47.
100. Udy AA, Roberts JA, Lipman J, Blot S. The effects of major burn related pathophysiological changes on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of drug use: An appraisal utilizing antibiotics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;123:65-74. DOI: 10.1016/j.addr.2017.09.019
101. Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, Starr T, Stuart J, Lassig-Smith M, *et al.* Population pharmacokinetics of piperacillin in nonobese, obese, and morbidly obese critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017;61:e01276-01216. DOI: 10.1128/AAC.01276-16
102. Roberts JA, Udy AA, Jarrett P, Wallis SC, Hope WW, Sharma R, *et al.* Plasma and target-site subcutaneous tissue population pharmacokinetics and dosing simulations of ceftazolin in post-trauma critically ill patients. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:1495-502. DOI: 10.1093/jac/dku564
103. Weber N, Jackson K, McWhinney B, Ungerer J, Kennedy G, Lipman J, *et al.* Evaluation of pharmacokinetic/pharmacodynamic and clinical outcomes with 6-hourly empiric piperacillin-tazobactam dosing in hematological malignancy patients with febrile neutropenia. *J Infect Chemother.* 2019;25:503-8. DOI: 10.1016/j.jiac.2019.02.014
104. Sime FB, Roberts MS, Tiong IS, Gardner JH, Lehman S, Peake SL, *et al.* Can therapeutic drug monitoring optimize exposure to piperacillin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies? A randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70:2369-75. DOI: 10.1093/jac/dkv123
105. De Waele JJ, Carrette S, Carlier M, Stove V, Boelens J, Claeys G, *et al.* Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin and meropenem: a randomised controlled trial. *Intensive Care Med.* 2014;40:380-7. DOI: 10.1007/s00134-013-3187-2
106. Hagel S, Fiedler S, Hohn A, Brinkmann A, Frey OR, Hoyer H, *et al.* Therapeutic drug monitoring-based dose optimisation of piperacillin/tazobactam to improve outcome in patients with sepsis (TARGET): a prospective, multi-centre, randomised controlled trial. *Trials.* 2019;20:330. DOI: 10.1186/s13063-019-3437-x
107. Abdulla A, Ewoldt TM, Hunfeld NGM, Muller AE, Rietdijk WJR, Polinder S, *et al.* The effect of therapeutic drug monitoring of beta-lactam and fluoroquinolones on clinical outcome in critically ill patients: the DOLPHIN trial protocol of a multi-centre randomised controlled trial. *BMC Infect Dis.* 2020;20:57. DOI: 10.1186/s12879-020-4781-x

108. Wong G, Briscoe S, McWhinney B, Ally M, Ungerer J, Lipman J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3087-94. DOI: 10.1093/jac/dky314
109. Economou CJ, Wong G, McWhinney B, Ungerer JP, Lipman J, Roberts JA, *et al.* Impact of β -lactam antibiotic therapeutic drug monitoring on dose adjustments in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;49:589-94. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.01.009
110. Fournier A, Eggimann P, Pagani JL, Revely JP, Decosterd LA, Marchetti O, *et al.* Impact of the introduction of real-time therapeutic drug monitoring on empirical doses of carbapenems in critically ill burn patients. *Burns.* 2015;41:956-68. DOI: 10.1016/j.burns.2015.01.001
111. Patel BM, Paratz J, See NC, Muller MJ, Rudd M, Paterson D, *et al.* Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in burns patients—a one-year prospective study. *Ther Drug Monit.* 2012;34:160-4. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31824981a6
112. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts M, Roberts MS, McWhinney B, Ungerer J, *et al.* Therapeutic drug monitoring of β -lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;36:332-9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2010.06.008



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de la certificación en el marco de especialización farmacéutica a nivel internacional

Evaluating board certification within international advance pharmacy practice frameworks

Brian E. Lawson¹, Josep M. Guiu-Segura²

¹Director ejecutivo asociado, Board of Pharmacy Specialties, Washington. Estados Unidos. ²Director de Farmacia y Medicamentos, Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona. España. Vicepresidente para Europa, Sección de Farmacia Hospitalaria, Federación Internacional de Farmacéuticos, La Haya, Países Bajos.

Autor para correspondencia

Brian E. Lawson, PharmD
 Associate Executive Director
 Board of Pharmacy Specialties
 2215 Constitution Avenue NW
 Washington, DC 20037. Estados Unidos.

Correo electrónico:
 BLawson@aphanet.org

Recibido el 19 de diciembre de 2021;
 aceptado el 2 de febrero de 2022.
 Early Access date (04/27/2022).
 DOI: 10.7399/fh.13185

Cómo citar este trabajo

- : Lawson BE, Guiu-Segura JM. Análisis de la certificación en el marco de especialización farmacéutica a nivel internacional.
- : Farm Hosp. 2022;46(3):191-8.

Resumen

El uso de las certificaciones para impulsar el perfeccionamiento y la especialización profesional mediante la evaluación formal de los conocimientos y habilidades de los profesionales de farmacia es una de las maneras en que la profesión farmacéutica demuestra su compromiso con la mejora del nivel de competencia profesional de los farmacéuticos y la obtención de los mejores resultados clínicos de los pacientes. La certificación y la acreditación en el ámbito sanitario brindan oportunidades de autorregulación, de reconocimiento entre colegas y de evaluación de la educación, formación, experiencia y competencias de los profesionales. El Board of Pharmacy Specialties actualmente reconoce a más de 51.500 farmacéuticos con certificaciones activas en 14 especialidades farmacéuticas. Aunque las certificaciones están orientadas principalmente a profesionales que ejercen en los Estados Unidos, hay al menos un farmacéutico certificado en más de 50 países, incluido España. El objetivo de este artículo es poner de manifiesto el papel de las certificaciones otorgadas por el Board of Pharmacy Specialties con los mecanismos de especialización profesional existentes a nivel internacional.

Abstract

Utilizing board certification to advance practice and promote specialization through formal assessment of pharmacists' knowledge and skills is one way the profession demonstrates its commitment to improving knowledge and competence as well as assuring optimal outcomes for patients. Credentialing and privileging in health care provides an opportunity for self-regulation, peer recognition, and evaluation of a professional's education, training, experience, and competence. Board of Pharmacy Specialties currently recognizes more than 51,500 active pharmacist board certifications in 14 specialties. While oriented primarily to pharmacy practice in the United States, at least one board-certified pharmacist is located in more than 50 countries, including Spain. The purpose of this paper is to highlight the intersections of board certification and international advanced pharmacy practice frameworks.

PALABRAS CLAVE

Farmacia; Farmacia hospitalaria; Certificación; Habilitación Profesional; Consejos de Especialidades; Especialización; Competencia Profesional.

KEYWORDS

Pharmacy; Certification; Professional requirements; Specialty Boards; Hospital pharmacy; Specialization; Professional Competence.



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 seguridad del paciente, la calidad de la atención sanitaria y el desarrollo de los profesionales siguen siendo las prioridades básicas de las organizaciones internacionales de salud pública y desarrollo sostenible. En 2012, el Institute for Healthcare Informatics de IMS Health estimó que los costes globales derivados de los errores relacionados con la medicación ascendían a 42.000 millones de dólares estadounidenses al año¹. Según un informe elaborado en 2001 por la Agencia de Estudios en Sanidad y Calidad, los eventos adversos relacionados con la medicación suponen, sólo en los Estados Unidos, un gasto de entre 1.560 y 5.600 millones de dólares estadounidenses para los hospitales, así como más de 770.000 daños o fallecimientos².

En consonancia con la estrategia de la Organización Mundial de la Salud en materia de medicamentos y, concretamente, en relación con el papel del farmacéutico y de las buenas prácticas en farmacia, la Federación Internacional de Farmacia (FIP) lidera la promoción de buenas prácticas y la aplicación de estándares nacionales que promuevan el desarrollo de la profesión en su conjunto. Las actividades llevadas a cabo incluyen la promoción de la salud y el autocuidado, el acceso a medicamentos y productos sanitarios, la prescripción farmacéutica y la gestión del medicamento³. Orientando los esfuerzos de múltiples actores, incluidas las organizaciones de farmacia y los organismos gubernamentales hacia un propósito común, la FIP impulsa el desarrollo y promoción de herramientas y recursos en cada fase del proceso de uso del medicamento.

La mejora de la seguridad del paciente y el impulso de iniciativas encaminadas a aumentar la calidad de la atención sanitaria requieren que los farmacéuticos estén preparados para atender necesidades de la sociedad que se encuentran en constante evolución. La profesión farmacéutica está, sin lugar a dudas, comprometida a prepararse para estos retos^{4,5}. Los Objetivos para el Desarrollo de la FIP⁶, que están alineados con la Agenda 2030 de las Naciones Unidas para los Objetivos de Desarrollo Sostenible⁷, promueven la salud mundial a través del avance en la práctica, ciencia y formación farmacéutica⁸. Concretamente, el Objetivo de Desarrollo 4 de la FIP, relativo al desarrollo de prácticas avanzadas y especializadas, aboga por el uso sistemático de programas, sistemas y mecanismos de reconocimiento profesional para certificar el desarrollo profesional y la especialización de los profesionales de farmacia, incluidos los científicos especializados en farmacia⁹.

Las actividades encaminadas a conseguir que la práctica farmacéutica mundial deje atrás el actual enfoque centrado en el producto para evolucionar hacia un enfoque centrado en el paciente deben tomar en consideración multitud de factores interrelacionados a diversos niveles (internacional, nacional, local y organizativo), así como la dimensión temporal y espacial. La mejor manera para alcanzar el objetivo deseado es que se produzca un alineamiento de las políticas, normativas, compromisos políticos, condiciones económicas, estructuras educativas, disponibilidad de recursos, necesidades y expectativas sociales, e influencias históricas y culturales. No obstante, estos factores dinámicos suelen diferir entre un país y otro, y pueden evolucionar de forma distinta tanto en naciones desarrolladas como en vías de desarrollo. Los planes de acción y las estrategias dirigidas a aprovechar las oportunidades que se presenten y superar barreras pueden ayudar a facilitar el desarrollo de la profesión. A través de este desarrollo, a nivel local, los farmacéuticos de naciones desarrolladas y en vías de desarrollo pueden impulsar cambios transformadores que mejoren la seguridad del paciente y la calidad de la asistencia sanitaria.

No es fácil contextualizar el punto de partida de las tendencias globales ni categorizar las actividades de atención sanitaria más alineadas con la práctica farmacéutica avanzada y la especialización de la profesión dentro de un sistema tan complejo. Entre los enfoques propuestos para explicar esta variabilidad cabe mencionar el que pretende ajustar el alcance de la actividad profesional al nivel de desempeño deseado, y los roles y responsabilidades del farmacéutico a su conocimiento, habilidades y experiencia⁹.

La certificación y la acreditación en el ámbito sanitario permiten la autorregulación de la formación, el reconocimiento entre colegas y la evaluación de la educación, formación, experiencia y competencias de los profesionales¹⁰. La manera más rigurosa que tiene un farmacéutico de demostrar su competencia es lo que en Estados Unidos se denomina la *board certification*, es decir, la certificación para el ejercicio de una especialidad sanitaria. Esta

certificación desempeña un importante papel en la implementación de los objetivos de especialización de la FIP, contribuyendo también a varios de los objetivos de desarrollo de la profesión (por ejemplo, formación al inicio de la carrera profesional, perfeccionamiento y especialización, desarrollo de competencias o desarrollo continuado de las competencias profesionales)¹¹.

La certificación por el Board of Pharmacy Specialties y la acreditación profesional

El Board of Pharmacy Specialties (BPS) fue constituido en 1976 como un órgano de certificación independiente bajo la American Pharmacists Association. Su sede está en Washington, DC, Estados Unidos¹². El BPS es reconocido como un órgano independiente encargado de avalar la certificación de especialización de farmacéuticos. Mediante su labor de documentación de la evolución de los nuevos roles farmacéuticos, el BPS reconoce y fija niveles de excelencia y certifica a los profesionales en el ejercicio de distintas especialidades clínicas. Sin embargo, su cometido más importante es el de establecer estándares independientes y objetivos que puedan aplicarse en un proceso defendible y psicométricamente robusto. La máxima prioridad del BPS es garantizar que los ciudadanos reciban un nivel de calidad en los servicios farmacéuticos que les permita mejorar su calidad de vida.

Actualmente, el BPS reconoce 14 especialidades^{13,14}, a saber:

- Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP), desde 1978.
- Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP), desde 1988.
- Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS), desde 1988.
- Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP), desde 1994.
- Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP), desde 1996.
- Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP), desde 2009.
- Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP), desde 2013.
- Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS), desde 2013.
- Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP), desde 2017.
- Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP), desde 2017.
- Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP), desde 2017.
- Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP), desde 2018.
- Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP), desde 2018.
- Board Certified Emergency Medicine Pharmacist (BCEMP), desde 2020.

Tendencias y novedades en la certificación por el Board of Pharmacy Specialties en Estados Unidos

Mientras que la certificación en las distintas especialidades está integrada en los modelos de certificación, acreditación y reembolso de la profesión médica y de enfermería, en el caso del farmacéutico, obtener una certificación oficial suele ser un proceso voluntario. Más del 90% de los facultativos médicos en Estados Unidos están certificados¹⁵, mientras que aproximadamente el 10% de los farmacéuticos cuentan con la certificación BPS (Board of Pharmacy Specialties). Sin embargo, es probable que el número de farmacéuticos certificados incremente en Estados Unidos a causa de múltiples factores y tendencias. De conformidad con un acuerdo de colaboración con sus colegas médicos, los farmacéuticos de varios estados (por ejemplo, California¹⁶, Montana¹⁷ y Carolina del Norte¹⁸) que cumplan con ciertos criterios (incluida la certificación BPS) han sido autorizados a prescribir medicamentos en pacientes con enfermedades menores en fase aguda. Además, la Comisión de Acreditación de la American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) exige que los directores del segundo año del programa de residencia estén certificados en caso de que exista certificación para su ámbito de especialización¹⁹. Asimismo, los empleadores del sistema de salud suelen preferir, o incluso requerir, farmacéuticos certificados para trabajar en el ámbito de la farmacia clínica²⁰, especialmente cuando los objetivos del centro están alineados con los valores del aprendizaje continuo y de la participación en actividades de recertificación rigurosamente evaluadas²¹. Por otro lado, los hospitales que emplean a farmacéuticos certificados obtienen mejores resultados en indicadores de procesos asistenciales que los que no lo hacen²². Por último, los farmacéuticos certificados han manifestado que el desarrollo y el reco-

nocimiento profesional son los factores clave para conseguir y mantener la certificación^{23,24}.

Gobernanza y administración del Board of Pharmacy Specialties

El BPS está gobernado por un Consejo de Administración de 12 miembros, que comprende 6 farmacéuticos con certificación oficial, 3 farmacéuticos no certificados, 2 profesionales sanitarios de otros ámbitos (por ejemplo, médicos, enfermeros) y un miembro de la sociedad civil²⁵.

Por otro lado, los consejos de especialidad del BPS desarrollan estándares y requisitos de elegibilidad para la concesión de certificaciones en distintas áreas de especialidad que se someten a la aprobación del Consejo de Administración. Asimismo, elaboran los exámenes, fijan las notas de corte para los exámenes de certificación inicial y mantenimiento de las certificaciones en farmacia, y aprueban y revisan los programas de desarrollo profesional para la recertificación de especialistas en farmacia. Los consejos de especialidad están integrados por nueve miembros designados por el Consejo de Administración. Siete de ellos son farmacéuticos certificados en la correspondiente especialidad y dos no están certificados en esa área de especialidad²⁶.

Criterios de elegibilidad para los exámenes de certificación

Cada consejo de especialidad es responsable de desarrollar y determinar la idoneidad de un farmacéutico para examinarse en esa área de especialidad. Para ser elegibles, los candidatos deben haberse graduado de un programa de farmacia homologado por el Accreditation Council for Pharmacy Education o de un programa de fuera de los Estados Unidos que haya habilitado al profesional para ejercer en esa jurisdicción. Los farma-

céuticos también deben contar con una habilitación en vigor para ejercer su profesión en los Estados Unidos o en otra jurisdicción. Toda la experiencia práctica debe haberse acumulado tras la habilitación o el registro del profesional como farmacéutico, especificándose además que al menos un 50% de esa experiencia debe corresponder a los ámbitos descritos en la reseña de contenidos (Tabla 1). Los programas de residencia en farmacia de un año (PGY1) o dos años (PGY2) de duración acreditados por la ASHP son computables a efectos de elegibilidad²⁷.

A partir de 2022, los programas de residencia de un año de duración del Canadian Pharmacy Residency Board son computables a efectos de elegibilidad al mismo nivel que los programas de residencia de un año de duración (PGY1) de los Estados Unidos. Los farmacéuticos que realicen residencias acreditadas por la ASHP según la actual política del BPS pueden, no obstante, presentarse al examen bajo el apartado de experiencia práctica. Por otro lado, el BPS ha dictaminado que las residencias acreditadas según el estándar internacional de la ASHP satisfacen los criterios de elegibilidad que reconocen los programas de residencia de un año (PGY1) de duración²⁸.

Todos los exámenes de certificación del BPS contienen 175 preguntas tipo test con cuatro respuestas posibles cada una. Las preguntas pueden tener diferentes formatos, como por ejemplo múltiples respuestas correctas, arrastrar y soltar, suplementación mediante imagen o vídeo. Los exámenes de certificación se realizan dos veces al año entre abril y mayo y entre octubre y noviembre²⁷.

A partir de 2023 se llevará a cabo una revisión de los criterios de elegibilidad para los exámenes de certificación de Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP) y de Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP) (Tabla 2). Estas revisiones tienen por objetivo promover un mayor alineamiento entre los criterios de elegibilidad de las distintas especialidades de BPS, reconociendo el valor de los programas de residencia, asegurando que los candidatos dispongan de opciones flexibles de elegibilidad²⁹.

Tabla 1. Criterios relativos a experiencia práctica que deben cumplir los candidatos a los exámenes de certificación del Board of Pharmacy Specialties a julio de 2021²⁷

Especialidad	Experiencia práctica	Programas de 1 año (PGY1)	Programas de 2 años (PGY2)
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 1 año extra de práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia de cuidados ambulatorios
Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia cardiológica
Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP)	4.000 horas de experiencia práctica tras la habilitación/registro en la preparación de formulaciones estériles*		
Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia de cuidados críticos
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	2 años de experiencia práctica		
Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia de enfermedades infecciosas
Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP)	4.000 horas de formación/experiencia en radiofarmacia		
Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP)	3 años de experiencia práctica	No aplicable	Residencia especializada PGY2 en farmacia de soporte nutricional
Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia oncológica
Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia pediátrica
Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS)	3 años de experiencia práctica	Residencia PGY1	No aplicable
Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia psiquiátrica
Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de experiencia práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia de trasplante de órganos sólidos

Tabla 2. Nuevos criterios de elegibilidad relativos a la experiencia práctica para los exámenes de certificación del Board of Pharmacy Specialties a partir del 1 de enero de 2023¹⁹

Especialidad	Experiencia práctica	Programas de 1 año (PGY1)	Programas de 2 años (PGY2)
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia de cuidados ambulatorios
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	4 años de experiencia práctica	Residencia PGY1 + 2 años extra de práctica	Residencia especializada PGY2 en farmacia geriátrica

Mantenimiento de la certificación

Cada consejo de especialidad del BPS es responsable de fijar los requisitos que deben cumplirse para mantener la certificación en cada área de especialidad. Los farmacéuticos certificados deben mantener activa y actualizada su habilitación para ejercer su profesión en los Estados Unidos o en otras jurisdicciones. Cada ciclo de certificación tiene una duración de 7 años, debiendo los farmacéuticos certificados bien obtener un número establecido de créditos de formación continuada en farmacia en programas de desarrollo profesional aprobados por BPS, o aprobar un examen de recertificación de 100 preguntas administrado por el BPS (Tabla 3)³⁰.

En julio de 2021, el BPS otorgó más de 51.500 certificaciones de especialización activa en farmacia (Figura 1), incluidas más de 5.600 certificaciones activas concedidas fuera de los Estados Unidos (Figura 2)¹². Actualmente, se está evaluando la posible inclusión de la especialización de farmacia en manejo del dolor como una especialidad adicional a las ya establecidas.

La acreditación de un programa de certificación constituye un aval de que dicho programa es conforme a los criterios de garantía de la competencia profesional establecidos. En la actualidad, el BPS cuenta con cinco programas acreditados por la National Commission on Certifying Agencies (NCCA): radiofarmacia, soporte nutricional farmacéutico, farmacoterapia, farmacia psiquiátrica, farmacia oncológica, farmacia ambulatoria, farmacia de cuidados intensivos, farmacia pediátrica y farmacia geriátrica¹². El BPS prevé proponer a la NCCA la acreditación de nuevos programas de

certificación una vez que éstos cumplan con las normas y los criterios de elegibilidad requeridos, entre los que se incluye un mínimo de un año de administración del examen o un mínimo de 500 candidatos evaluados. La acreditación de la NCCA es válida durante un período de 5 años³¹. El BPS también está acreditado por el International Accreditation Service, según la norma ISO 17024¹².

Las certificaciones concedidas por el BPS se articulan con los diversos mecanismos de práctica farmacéutica avanzada y especialización, que se impulsan por múltiples factores como el desarrollo profesional, la certificación y la acreditación, los modelos de remuneración y retribución, y las normas gubernamentales vigentes a nivel local.

Reconocimiento profesional, certificación y acreditación en la especialización en farmacia

Los farmacéuticos que desarrollan su labor a un nivel de especialización o práctica avanzada reconocida, con un alto grado de competencia profesional, aumentan y salvaguardan la seguridad del paciente y gestionan más eficazmente las complejidades en muchos ámbitos de la práctica profesional. El reconocimiento de la competencia profesional hace que el farmacéutico certificado sea mejor aceptado no sólo por los demás miembros del equipo clínico, sino también por profesionales de otros ámbitos como la investigación, la educación o la gestión. El reconocimiento del farmacéutico como un profesional especializado constituye una prueba

Figura 1. Número de certificaciones concedidas por el Board of Pharmacy Specialties por área de especialidad en los Estados Unidos y en el resto del mundo¹².

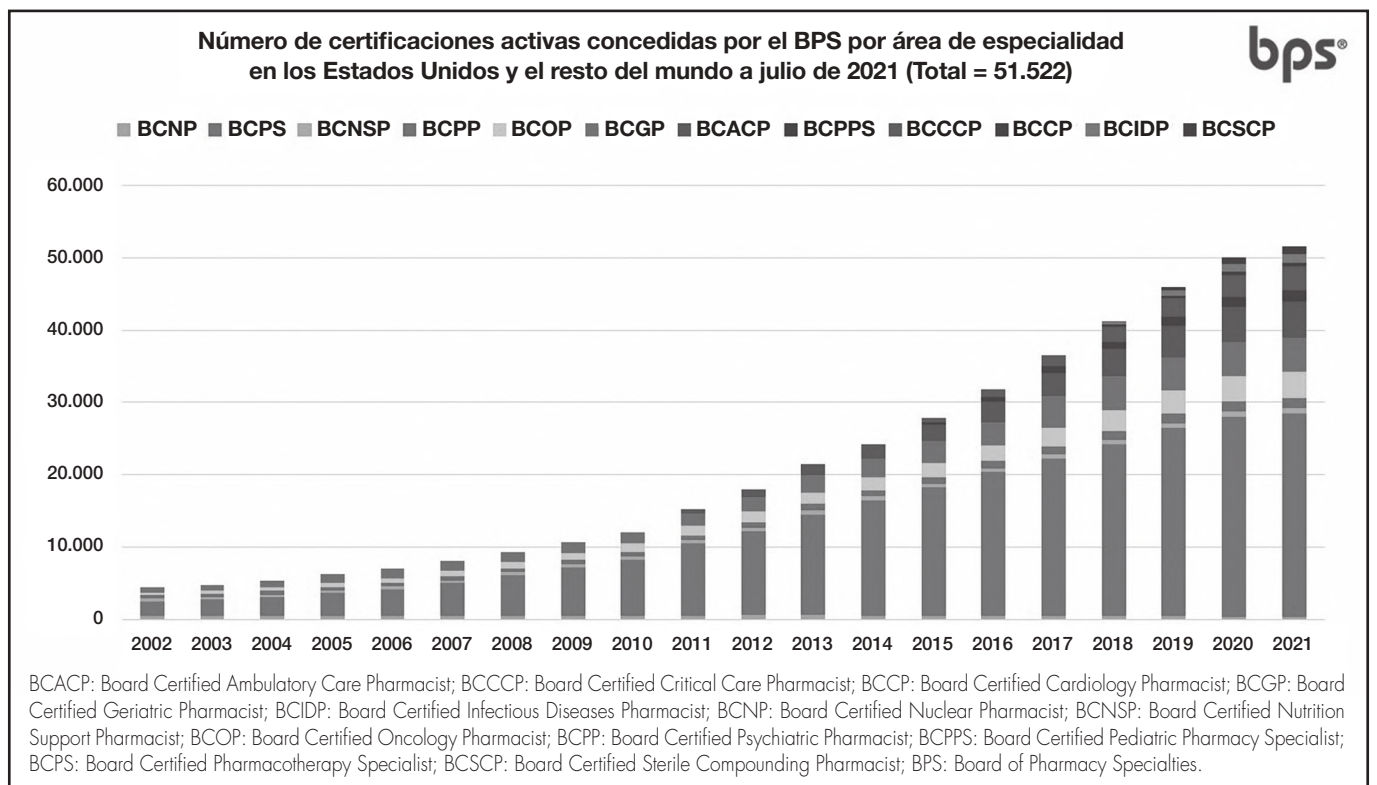


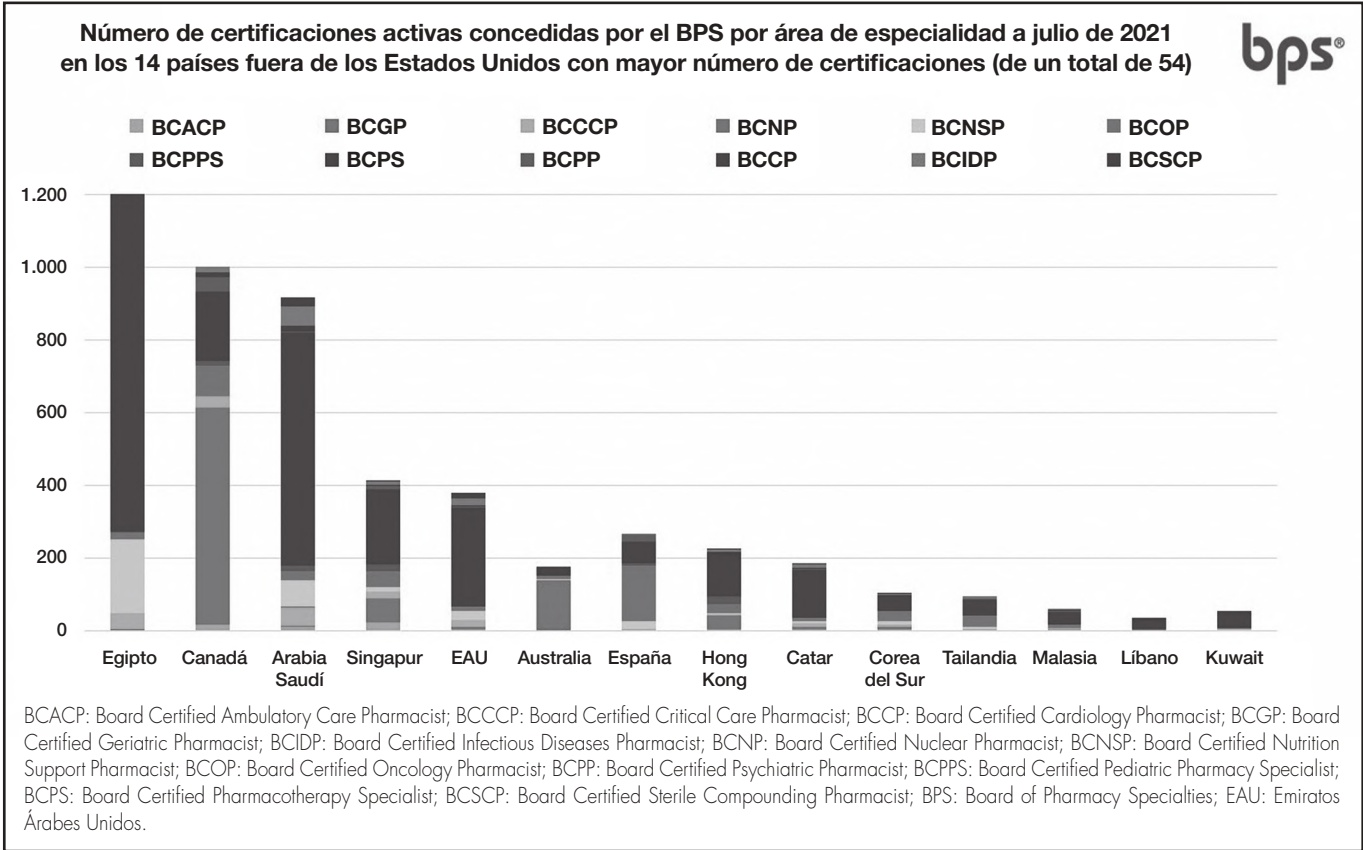
Tabla 3. Requisitos de recertificación del Board of Pharmacy Specialties al 1 de julio de 2021

Especialidad	Itinerario 1: Recertificación por medio de examen	Itinerario 2: Recertificación mediante formación continuada a partir de una lista de programas de desarrollo profesional aprobada por el BPS
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia de cuidados ambulatorios.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy en colaboración con la American Society of Health-System Pharmacists y/o la American Pharmacists Association.
Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia cardiológica.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy en colaboración con la American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia de preparación de estériles.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: la American Pharmacists Association y/o la American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia en cuidados críticos.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy y/o la American Society of Health-System Pharmacists y/o la Society of Critical Care Medicine).
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia geriátrica.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: la American Society of Consultant Pharmacists y/o la American Society of Health-System Pharmacists en colaboración con el American College of Clinical Pharmacy.
Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia de enfermedades infecciosas.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: la American Society of Health-System Pharmacists en colaboración con el American College of Clinical Pharmacy y/o la Society of Infectious Diseases Pharmacists).
Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre radiofarmacia.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el Purdue University College of Pharmacy.
Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia de soporte nutricional.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia, impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el Purdue University College of Pharmacy.
Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia oncológica.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy en colaboración con la American Society of Health-System Pharmacists, y/o la Hematology/Oncology Pharmacy Association.
Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia pediátrica.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy y/o la American Society of Health-System Pharmacists, y/o la Pediatric Pharmacy Association.
Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacoterapia.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el American College of Clinical Pharmacy y/o la American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia psiquiátrica.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS: el College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists.
Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP)	Aprobar el examen de recertificación de 100 preguntas sobre farmacia de los trasplantes de órganos sólidos.	Realizar, a lo largo de un período de 7 años, 100 horas de formación continuada en farmacia impartida por proveedores de desarrollo profesional aprobados por el BPS.

* Los farmacéuticos certificados en las nuevas especialidades aprobadas serán elegibles para ser recertificados mediante examen durante el 7º año del ciclo de certificación (por ejemplo, BCCCP y BCPPS en 2022, BCCP y BCIDP en 2025, BCSCP en 2026 y BCTXP en 2028).

BPS: Board of Pharmacy Specialties.

Figura 2. Número de certificaciones activas concedidas por el Board of Pharmacy Specialties por área de especialidad en los 14 países fuera de los Estados Unidos con mayor número de certificaciones (de un total de 54)¹².



de idoneidad extremadamente útil para empleadores y gestores³². Este reconocimiento es extremadamente variable entre distintos países en lo relativo a los itinerarios ofrecidos y a los órganos responsables. Sin embargo, diferentes estados de los Estados Unidos y otros países que reconocen la especialización o práctica farmacéutica avanzada, también reconocen las certificaciones otorgadas por el BPS¹⁰.

Currículo del doctorado en farmacia y programa marco de la Federación Internacional de Farmacia en Tailandia

En 2020, los farmacéuticos tailandeses publicaron los resultados de un estudio cualitativo destinado a analizar una modificación del programa marco de la FIP consistente en un nuevo marco competencial centrado en la identificación de oportunidades de desarrollo profesional y en la preparación de profesionales capaces de abordar todos los aspectos de la cadena de suministro de la farmacia y del proceso de *continuum* asistencial. Desde 2014, el programa de 6 años del título de doctorado en farmacia pasó de impartir competencias farmacéuticas generales a enfocarse en el desarrollo de competencias de especializaciones farmacéuticas³³. Como en muchos otros países, en Tailandia persiste un gran interés en el desarrollo de competencias en la práctica farmacéutica¹².

Acreditación y remuneración del programa de revisión de la gestión de la medicación en Australia

Los farmacéuticos australianos son remunerados en el marco de un programa de revisión de la gestión de la medicación a través de un programa de acreditación de la Society of Hospital Pharmacists of Australia (SHPA). Para poder optar a la acreditación de la SHPA, el farmacéutico

debe contar con la especialización en geriatría (BCGP) o farmacoterapia (BCPS) del BPS o estar certificado por la National Alliance for Pharmacy Education³⁴.

Mandato gubernamental en Egipto

El Ministerio de Salud egipcio dictaminó que todos los hospitales debían implantar mecanismos de farmacia clínica antes de julio de 2013³⁵. Al año siguiente, se promulgó una orden destinada a extender de 5 a 6 años la duración del grado de farmacia para posibilitar que los alumnos adquirieran experiencia en los ámbitos hospitalario, comunitario e industrial³⁶. En Egipto existe un gran interés en la certificación profesional de los farmacéuticos.

La farmacia hospitalaria en España

Como parte de su plan estratégico para implementar un programa de especialización en España, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se fijó el objetivo de integrar a los farmacéuticos con certificación BPS en los hospitales e instituciones sanitarias³⁷. Esta medida está dirigida a potenciar la competencia profesional de los farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria y promover el reconocimiento oficial de distintas áreas de subespecialidad en farmacia hospitalaria. El número total de farmacéuticos con certificación BPS en España se incrementó en un 220% entre 2009 y 2021 (Tabla 4)³⁸. Por otro lado, España es el país europeo donde se han concedido más certificaciones activas a farmacéuticos (Tabla 5) y el país del mundo (fuera de los Estados Unidos) donde más farmacéuticos cuentan con la certificación del BPS en farmacia oncológica (BCOP) (Tabla 6)³⁸.

Al ser reconocida por los gestores de farmacia hospitalaria y otros profesionales sanitarios, la certificación BPS constituye una titulación explícita para cualquier farmacéutico que desee optar a un puesto en una farmacia

Tabla 4. Certificaciones activas concedidas en España. Comparación entre septiembre de 2009 y septiembre de 2021³⁸

España	BCOP	BCNSP	BCPS	BCPP	BCPPS	BCIDP	BCCCP	BCACP	BCGP	Total
2009	55	28	1	-	-	-	-	-	-	84
2021	155	24	60	17	6	3	2	1	1	269

BCACP: Board Certified Ambulatory Care Pharmacist; BCCCP: Board Certified Critical Care Pharmacist; BCGP: Board Certified Geriatric Pharmacist; BCIDP: Board Certified Infectious Diseases Pharmacist; BCNSP: Board Certified Nutrition Support Pharmacist; BCOP: Board Certified Oncology Pharmacist; BCPP: Board Certified Psychiatric Pharmacist; BCPPS: Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist; BCPS: Board Certified Pharmacotherapy Specialist.

Tabla 5. Certificaciones activas concedidas en Europa a septiembre de 2021³⁸

País	Número de certificaciones
España	269
Reino Unido	19
Países Bajos	14
Irlanda	7
Alemania	6
Francia	4
Italia	3
Suecia	2
Austria	1
Croacia	1
República Checa	1
Portugal	1
Suiza	1

hospitalaria en España, especialmente en el ámbito de la farmacia oncohematológica. Como sucede en otros países, se prevé que en los próximos años las certificaciones concedidas por organismos independientes de reconocido prestigio en un área concreta de la profesión se puedan incorporar como mérito curricular en los procesos de contratación.

Conclusiones

Los farmacéuticos están comprometidos con el hecho que a lo largo de su vida profesional deben mantener y mejorar sus conocimientos y sus competencias profesionales, así como el deber de aplicar sus conocimientos, experiencia y habilidades para optimizar los resultados clínicos de los pacientes. La certificación es una de las maneras con la que la profesión farmacéutica demuestra su permanente compromiso con la seguridad del paciente, la calidad de la atención sanitaria y el desarrollo profesional, en aras de satisfacer las necesidades de la sociedad, que se encuentran en constante evolución. Por este motivo, se deben incorporar mecanismos de certificación rigurosos y objetivos en los planes formativos y programas destinados a promover la práctica avanzada y la especialización en farmacia. En este sentido, el BPS ha sido reconocido como entidad certificadora global de las especializaciones en farmacia, no sólo en Estados Unidos, sino en muchos otros países del mundo.

España está a la cabeza de Europa en cuanto al número de farmacéuticos con certificación del BPS y sirve como referencia internacional con respecto al número de farmacéuticos certificados en farmacia oncológica. El desarrollo de nuevas áreas de subespecialidad, así como el considerable número de farmacéuticos certificados, demuestran el gran interés y el extraordinario esfuerzo que están realizando los farmacéuticos de España y de otros países para aumentar su desarrollo profesional en áreas clínicas específicas. Es de esperar que la mayor concienciación

Tabla 6. Certificaciones BCOP activas concedidas en Estados Unidos y en el resto del mundo a septiembre de 2021³⁸

País	Número de certificaciones BCOP
Todos los países	3.666
Estados Unidos	3.191
España	155
Canadá	82
Singapur	42
Tailandia	33
Hong Kong	27
Arabia Saudita	27
Corea del Sur	26
Egipto	18
Catar	10
Emiratos Árabes Unidos	10
Australia	9
Malasia	8
Taiwán	7
Jordania	5
Reino Unido	3
Kuwait	2
Irlanda	2
Omán	2
Líbano	1
Brasil	1
China	1
Italia	1
Pakistán	1
Portugal	1
Suiza	1

BCOP: Board Certified Oncology Pharmacist.

de los farmacéuticos españoles sobre la necesidad de especializarse hará que la certificación del BPS se convierta en un elemento crucial para mejorar la atención farmacéutica y, por ende, la atención de los pacientes.

Bibliografía

- Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change. SSRN Electronic Journal [internet]. 2012 [consultado 13/12/2021] Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2222541>
- Agency for Healthcare Research and Quality, editor. Reducing and Preventing Adverse Drug Events To Decrease Hospital Costs: Research in Action [internet]. Rockville, MD; 2001 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://archive.chrq.gov/research/findings/factsheets/errors-safety/adera/ade.html>
- World Health Organization. Good Pharmacy Practice (GPP) in community and hospital settings [internet]. Geneva; 1996 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/who-pharm-dap-96-1.pdf>
- American Pharmacists Association. Oath of a pharmacist [internet]. 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://pharmacist.com/About/Oath-of-a-Pharmacist>
- International Pharmaceutical Federation (FIP). Oath/promise of a pharmacist [internet]. La Haya, Países Bajos; 2014 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: https://www.fip.org/files/fip/FIP_Pharmacist_oath_A4_with_signature.pdf
- International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP development goals [internet]. International Pharmaceutical Federation: La Haya, Países Bajos; 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.fip.org/fip-development-goals>
- United Nations Department of Economic and Social Affairs. The 17 goals [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://sdgs.un.org/goals>
- International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals: Transforming global pharmacy [internet]. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2020 [consultado 13/12/2021] Disponible en: <https://www.fip.org/file/4793>
- Pharmaceutical Society Australia. National competency standards framework for pharmacists in Australia [internet]. Deakin West; 2016 [consultado 13/12/2021] Disponible en: <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/06/National-Competency-Standards-Framework-for-Pharmacists-in-Australia-2016-PDF-2mb.pdf>
- International Pharmaceutical Federation (FIP). Advance practice and specialisation in pharmacy: Global report 2015 [internet]. International Pharmaceutical Federation: La Haya; 2015 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/Adv_and_Spec_Survey/FIPEd_Advanced_2015_web_v2.pdf
- Rouse MJ, Vlasses PH, Webb CE. Credentialing and privileging of pharmacists: A resource paper from the Council on Credentialing in Pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2014;71(21):1891-900.
- Board of Pharmacy Specialties. About BPS [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/about-bps/>
- Board of Pharmacy Specialties. BPS specialties [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/bps-specialties/>
- Board of Pharmacy Specialties. Accreditation [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/about-bps/accreditation>
- American Board of Medical Specialties. ABMS Board Certification Report [internet]. 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.abms.org/board-certification/abms-board-certification-report>
- California State Board of Pharmacy. Advanced Practice Pharmacist Information [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.pharmacy.ca.gov/applicants/app.shim>
- Montana Board of Pharmacy. License Requirements and Procedures for Clinical Pharmacist Practitioner [internet]. Helena, MT; 2020 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://boards.bsd.dli.mt.gov/Portals/133/Documents/pha1/dli-bsd-pha028.pdf>
- North Carolina Board of Pharmacy. Clinical Pharmacist Practitioners [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: http://www.ncbop.org/pharmacists_cpp.htm
- American Society of Health-System Pharmacists. Accreditation Standard for Post-graduate Year Two (PGY2) Pharmacy Residency Programs [internet]. 2017 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.ashp.org/-/media/assets/professional-development/residencies/docs/pgy2-residency-accreditation-standard-june2017.ashp>
- Goldenshteyn F, Dopheide J, Lou M. Do pharmacist employers prefer or require board certification? *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):66-71.e1.
- Hager DR, Hartkopf KJ, Koth SM, Rough SS. Creation of a certification requirement for pharmacists in direct patient care roles. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74:1584-9.
- Dorsch MP, Lose JM, DiDomenico RJ. The Effect of Cardiovascular Credentialed Pharmacists on Process Measures and Outcomes in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):803-8.
- Toussaint KA, Watson K, Marrs JC, Sturpe DA, Anderson SL, Haines ST. Prevalence of and Factors That Influence Board Certification Among Pharmacy Practice Faculty at United States Colleges and Schools of Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2013;33(1):105-11.
- Pradel FG, Palumbo FB, Flowers L, Mullins CD, Haines ST, Roffman DS. White Paper: Value of Specialty Certification in Pharmacy. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44(5):612-20.
- Board of Pharmacy Specialties. Appointed Members [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/about-bps/bps-appointed-members>
- Board of Pharmacy Specialties. Specialty Council Purpose and Rosters [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/about-bps/specialty-councils>
- Board of Pharmacy Specialties. Candidate's Guide [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/specialty-exams/candidates-guide>
- Board of Pharmacy Specialties. BPS to Recognize PGY1 Residencies Accredited by the Canadian Pharmacy Residency Board in 2022 [internet]. 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/2021/07/27/bps-to-recognize-pgy1-residencies-accredited-by-the-canadian-pharmacy-residency-board-in-2022>
- Board of Pharmacy Specialties. BPS Announces Revised Eligibility Criteria for Ambulatory Care Pharmacy and Geriatric Pharmacy Exams in 2023 [internet]. 2021 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/2021/11/01/bps-announces-revised-eligibility-criteria-for-ambulatory-care-pharmacy-and-geriatric-pharmacy-exams>
- Board of Pharmacy Specialties. Recertification Guide [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/recertification/recertification-guide>
- Institute for Credentialing Excellence. NCCA Frequently Asked Questions [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.credentialingexcellence.org/Accreditation/Earn-Accreditation/NCCA/FAQs>
- International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Global Advanced Development Framework: Supporting the advancement of pharmaceutical profession version 1 [internet]. International Pharmaceutical Federation: La Haya; 2020 [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.fip.org/file/4790>
- Suwannaprom P, Suttajit S, Eakanunkul S, Supapaan T, Kessomboon N, Udomakorn K, et al. Development of pharmacy competency framework for the changing demands of Thailand's pharmaceutical and health services. *Pharm Pract.* 2020;18(4):2141.
- The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Medication management review: Application for accreditation [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.shpa.org.au/medication-management-review-application-accreditation>
- Sabry NA, Farid SF. The role of clinical pharmacists as perceived by Egyptian physicians. *Int J Pharm Pract.* 2014;22(5):354-9.
- Abdel-Latif MM, Sabra K. Clinical pharmacy practice in Egyptian hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(1):e63-6.
- Almiñana M, Mangués Bafalluy MA, Santos Ramos B. Presencia española en la acreditación BPS. *Farm Hosp.* 2010;34(6):314-6.
- Board of Pharmacy Specialties. Find a Board Certified Pharmacist [internet] [consultado 13/12/2021]. Disponible en: <https://www.bpsweb.org/find-a-board-certified-pharmacist>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Evaluating board certification within international advance pharmacy practice frameworks

Análisis de la certificación en el marco de especialización farmacéutica a nivel internacional

Brian E. Lawson¹, Josep M. Guiu-Segura²

¹Associate Executive Director, Board of Pharmacy Specialties, Washington, United States of America. ²Director of Pharmacy and Medicines, Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona, Spain. Vice president - Europe, Hospital Pharmacy Section, International Pharmaceutical Federation (FIP), The Hague, The Netherlands.

Author of correspondence

Brian E. Lawson, PharmD
 Associate Executive Director
 Board of Pharmacy Specialties
 2215 Constitution Avenue NW
 Washington, DC 20037, USA.

Email:
 BLawson@aphanet.org

Received 19 December 2021;
 Accepted 2 February 2022.
 Early Access date (04/27/2022).
 DOI: 10.7399/fh.13185

How to cite this paper

Lawson BE, Guiu-Segura JM. Evaluating board certification within international advance pharmacy practice frameworks. Farm Hosp. 2022;46(3):191-8.

Abstract

Utilizing board certification to advance practice and promote specialization through formal assessment of pharmacists' knowledge and skills is one way the profession demonstrates its commitment to improving knowledge and competence as well as assuring optimal outcomes for patients. Credentialing and privileging in health care provides an opportunity for self-regulation, peer recognition, and evaluation of a professional's education, training, experience, and competence. Board of Pharmacy Specialties currently recognizes more than 51,500 active pharmacist board certifications in 14 specialties. While oriented primarily to pharmacy practice in the United States, at least one board-certified pharmacist is located in more than 50 countries, including Spain. The purpose of this paper is to highlight the intersections of board certification and international advanced pharmacy practice frameworks.

Resumen

El uso de las certificaciones para impulsar el perfeccionamiento y la especialización profesional mediante la evaluación formal de los conocimientos y habilidades de los profesionales de farmacia es una de las maneras en que la profesión farmacéutica demuestra su compromiso con la mejora del nivel de competencia profesional de los farmacéuticos y la obtención de los mejores resultados clínicos de los pacientes. La certificación y la acreditación en el ámbito sanitario brindan oportunidades de autorregulación, de reconocimiento entre colegas y de evaluación de la educación, formación, experiencia y competencias de los profesionales. El Board of Pharmacy Specialties actualmente reconoce a más de 51.500 farmacéuticos con certificaciones activas en 14 especialidades farmacéuticas. Aunque las certificaciones están orientadas principalmente a profesionales que ejercen en los Estados Unidos, hay al menos un farmacéutico certificado en más de 50 países, incluido España. El objetivo de este artículo es poner de manifiesto el papel de las certificaciones otorgadas por el Board of Pharmacy Specialties con los mecanismos de especialización profesional existentes a nivel internacional.

KEYWORDS

Pharmacy; Certification; Professional requirements; Specialty Boards; Hospital pharmacy; Specialization; Professional Competence.

PALABRAS CLAVE

Farmacia; Farmacia hospitalaria; Certificación; Habilitación Profesional; Consejos de Especialidades; Especialización; Competencia Profesional.



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

Patient safety, health care quality and workforce development remain enduring priorities for international public health and sustainable development organizations. In 2012, IMS Institute for Healthcare Informatics estimated global costs associated with medication-related errors at USD 42 billion annually¹. In the United States alone, adverse drug events accounted for an estimated USD 1.56 billion to USD 5.6 billion annual expense to hospitals and more than 770,000 injuries or deaths, according to a 2001 report by the Agency for Healthcare Research and Quality².

In alignment with the WHO's Revised Drug Strategy on the role of pharmacist and Good Pharmacy Practice, the International Pharmacy Federation (FIP) leads the promotion of best practices and implementation of national standards which promote the advancement of the entire profession; these activities supports patient health promotion and self-care, access to medical supplies and medical devices, pharmacist-prescribing, and medication management³. By leveraging multiple stakeholders including pharmacy organizations and government agencies toward a common purpose, FIP stimulates action through the development and promotion of tools and resources at each stage of the medication use process.

Improving patient safety and health care quality initiatives requires a pharmacist workforce prepared to address the evolving current and future needs of its society. And the pharmaceutical profession is committed to preparing for these challenges^{4,5}. FIP Development Goals⁶, which are consistent with the United Nations' 2030 Agenda for Sustainable Development Goals⁷, support global health by enabling the advancement of pharmaceutical practice, sciences, and education⁶. Specifically, the FIP Development Goal 4 regarding advanced and specialist development advocates for the systematic use of professional recognition programmes, systems, and frameworks as markers for advancement and specialisation across the workforce, including advanced pharmaceutical scientists⁸.

Activities to advance moving global pharmacy practice from a product-centered approach to a patient-focused one must consider multiple interrelated factors from multiple levels (i.e., international, national, local, and organizational) as well as various times and places. The best possible conditions for this are the alignment of policies, regulations, political commitment, economic conditions, educational structures, adequate resources, population needs and expectations, and historical and cultural influences. However, these dynamic factors differ, and they can evolve among and within both developing and developed nations. Action plans and strategies to leverage opportunities and overcome barriers help facilitate practice advancement. Through workforce development, pharmacists at the local level in developing and developed nations cultivate transformative change that improve safety and quality of patient care.

It is challenging to contextualize the baseline of global trends and categorize patient care activities that align with advanced practice and specialized practice along the complex system. Approaches to account for variation in factors include mapping scope of practice to desired performance level, as well as role and responsibilities to knowledge, skills, and experience⁹.

Credentialing and privileging in health care provides an opportunity for self-regulation, peer recognition, and evaluation of a professional's education, training, experience, and competence¹⁰. The most rigorous credential to demonstrate pharmacist competency for specialist practice is board certification. Board certification serves a significant role in supporting FIP's advanced practice and specialization frameworks; it also contributes to several workforce development goals (i.e., early-career training strategy, advanced and specialist development, competency development, continuing professional development strategies)¹¹.

Board of Pharmacy Specialties and accreditation

The Board of Pharmacy Specialties (BPS) was organized in 1976 as an independent certification agency of the American Pharmacists Association; it is located in Washington, DC, United States¹². BPS is recognized as the single agency that operates across the pharmacy profession to provide specialty certification of pharmacists. By documenting the expanding and evolving role of pharmacists, it recognizes, sets standards for, and provides certification in specific clinical specialties. Most importantly, it establishes independent, objective standards that are applied in a psychometrically

sound, defensible process. The overriding concern of BPS is to ensure that the public receives the level of pharmacy services that will improve a patient's quality of life.

A total of 14 specialties are currently recognized by BPS^{13,14}, including:

- Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP), since 1978.
- Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP), since 1988.
- Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS), since 1988.
- Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP), since 1994.
- Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP), since 1996.
- Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP), since 2009.
- Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP), since 2013.
- Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS), since 2013.
- Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP), since 2017.
- Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP), since 2017.
- Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP), since 2017.
- Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP), since 2018.
- Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP), since 2018.
- Board Certified Emergency Medicine Pharmacist (BCEMP), since 2020.

BPS Board Certification trends and drivers in the U.S.

While board certification is integrated into the credentialing, privileging, and reimbursement models in medical and nursing professions, achieving board certification is generally a voluntary process in the pharmacy profession. More than 90% of physicians are board certified in the United States¹⁵, compared with about 10% of U.S. pharmacists certified by BPS. Pharmacy board certification will likely increase in the U.S. due to multiple drivers and trends. Under a collaborative agreement with physicians, pharmacists in several states (e.g., California¹⁶, Montana¹⁷, and North Carolina¹⁸) who meet specific criteria (including BPS board certification) have been granted expanded authority to prescribe medications for minor acute conditions. Furthermore, the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) Commission on Credentialing requires postgraduate year 2 residency program directors to be board certified if certification in the area of specialization exists¹⁹. Also, health-system employers are more likely to prefer or require pharmacist board certification for clinical pharmacy positions²⁰, especially when organizational goals align with the value of lifelong learning and rigorously assessed recertification activities²¹. In addition, hospitals that use certified pharmacists perform better on process of care measures than hospitals that do not use certified pharmacists²². Finally, board certified pharmacists report personal and professional development and recognition as key factors for achieving and maintaining certification^{23,24}.

BPS governance and administration

BPS is governed by a 12-member Board of Directors, which includes six board certified pharmacists, 3 non-specialist pharmacists, 2 non-pharmacist health professionals (e.g., physician, nurse), and a public member²⁵.

In addition, the BPS Specialty Councils develop standards and eligibility requirements for board certification in specialty areas for approval by the BPS Board of Directors, develop examinations and set passing standards for initial and continuing certification of pharmacist specialists, and approve and review professional development programs for recertification of pharmacist specialists. A Specialty Council is composed of 9 members appointed by the BPS Board. Seven members are pharmacists holding BPS board certification in that pharmacy specialty and two members are pharmacists that do not hold board certification in the specialty area²⁶.

Certification examination eligibility criteria

Each BPS Specialty Council is responsible for developing and determining examination eligibility for their specialty area. To be eligible, pharmacists must graduate from a pharmacy program accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education or a program outside the U.S. that qualified the individual to practice in that jurisdiction. Pharmacists must also have current, active license to practice pharmacy in the U.S. or another jurisdiction. All practice experience must be after licensure or registration as a pharmacist, including 50% or more of that time spent practicing in the

domains described in the content outline (Table 1). Postgraduate year 1 (PGY1) and postgraduate year 2 (PGY2) pharmacy residency programs accredited by ASHP are creditable for the purpose of eligibility²⁷.

Beginning in 2022, Canadian Pharmacy Residency Board Accredited year 1 pharmacy residency programs are recognized as an approved standard for meeting BPS requirements for eligibility pathways that recognize PGY1 residency programs. Pharmacists completing residencies that are not ASHP-accredited under the current BPS policy are still eligible to apply under the practice experience pathway. Furthermore, BPS stated that residencies accredited under the ASHP International Standard meet eligibility pathways that recognize PGY1 residency programs²⁸.

All BPS certification examinations have 175 items and use a 4-option multiple-choice format with some alternate item types (e.g., multiple-correct response, drag and drop, image and video supplementation). BPS administers certification examinations twice a year during an April-May test window and a September-October test window²⁷.

Beginning in 2023, revisions to the eligibility criteria for the Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP) and Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP) certification examinations will be implemented (Table 2). The revisions were approved by BPS to promote better alignment among eligibility pathways across all BPS specialties and recognizes the value of

residency training while maintaining flexible eligibility pathway options for candidates²⁹.

Maintenance of certification

Each BPS Specialty Council is responsible for determining the requirements for maintaining certification in a specialty area. Board certified pharmacists must maintain current and active license to practice pharmacy in the U.S. or another jurisdiction. A certification cycle is 7 years in duration, and board certified pharmacist must either earn a prescribed number of continuing pharmacy education (CPE) credits offered by a BPS-approved professional development program or successfully achieve a passing score on the 100-item recertification examination administered by BPS (Table 3)³⁰.

As of July 2021, over 51,500 active pharmacist board certifications are issued by BPS in U.S. and abroad. (Figure 1), including more than 5,600 active certifications outside the U.S. (Figure 2)¹². Pain Management Pharmacy is being explored under the current process as a potential specialty.

Accreditation provides validation that certification programs adhere to competency assurance standards to the public and other stakeholders. BPS currently has nine programs accredited by the National Commission on Certifying Agencies (NCCA): Nuclear Pharmacy, Nutrition Support Pharmacy,

Table 1. BPS certification examination practice experience eligibility criteria as of July 2021²⁷

Specialty certification	Practice experience	PGY1	PGY2
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 1 additional year of practice	Specialty PGY2 residency in ambulatory care pharmacy
Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in cardiology pharmacy
Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP)	4,000 hours of post licensure/registration practice experience in compounded sterile preparations pharmacy*		
Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in critical care pharmacy
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	2 years of practice experience		
Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in infectious diseases pharmacy
Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP)	4,000 hours of training/experience in nuclear pharmacy practice		
Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP)	3 years of practice experience	Not applicable	Specialty PGY2 residency in nutrition support pharmacy
Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in oncology pharmacy
Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in pediatric pharmacy
Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS)	3 years of practice experience	PGY1 residency	Not applicable
Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in psychiatric pharmacy
Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice experience	Specialty PGY2 residency in solid organ transplant pharmacy

Table 2. BPS certification examination practice experience eligibility criteria revisions beginning January 1, 2023¹⁹

Specialty certification	Practice Experience	PGY1	PGY2
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice	Specialty PGY2 residency in ambulatory care pharmacy
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	4 years of practice experience	PGY1 residency + 2 additional years of practice	Specialty PGY2 residency in geriatric pharmacy

Pharmacotherapy, Psychiatric Pharmacy, Oncology Pharmacy, Ambulatory Care Pharmacy, Critical Care Pharmacy, Pediatric Pharmacy, and Geriatric Pharmacy¹². BPS plans to submit new certification programs for NCCA accreditation after meeting the standards and application eligibility requirement thresholds, which include a minimum of one year of examination administration of the assessment or a minimum of 500 candidates assessed. NCCA accreditation is valid for a period of 5 years³¹ BPS is also accredited by the International Accreditation Service under the International Organization for Standards (ISO) 17024 standard¹².

Board certification intersects with advance practice and specialization frameworks, and it is driven by multiple factors including workforce development, credentialing and privileging, remuneration and payment models, and government mandates at the local levels.

Professional recognition, credentialing and privileging of advanced pharmacy practice

Pharmacists working at a recognized level of advancement, with higher sets of competencies, improve and safeguard patient safety and more effectively manage complexity in many areas of expert practice. Professional recognition of advanced practice improves acceptance by other

colleagues not only in the clinical team, but also in other areas of practice such as research, education, and management. Recognizing pharmacists as advanced practitioners enables employers and senior managers to have evidence of capability³². Recognition of specialty practice is extremely variable among different countries, both in the pathways followed and the responsible organization. However, different states in the U.S. and countries around the world that have some recognition of advanced pharmacy practice recognize the certifications from the BPS¹⁰.

PharmD curriculum and FIP Framework in Thailand

In 2020, Thai pharmacists published findings from its qualitative research based on a modified FIP framework, including a competency framework that was developed to identify opportunities for improvement and prepare a workforce that the serves all aspects along the pharmaceutical supply chain and care delivery continuum. Since 2014, the 6-year Doctor of Pharmacy degree transitioned from generalist to specialist pharmacist competencies³³. Like many countries, ongoing interest in advanced skills in pharmacy practice persists¹².

Figure 1. Number of active certifications issued by BPS by specialty area in the U.S. and Abroad¹².

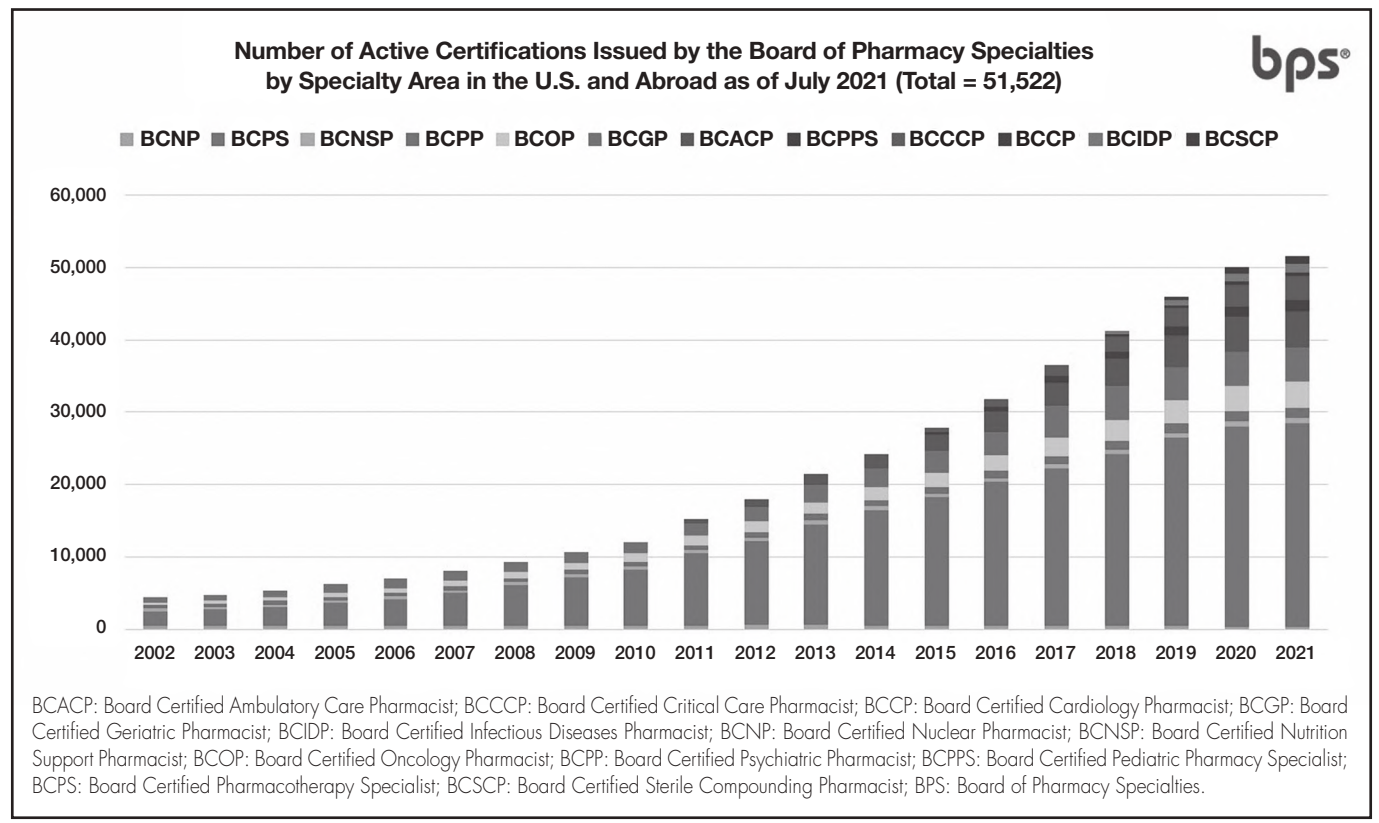
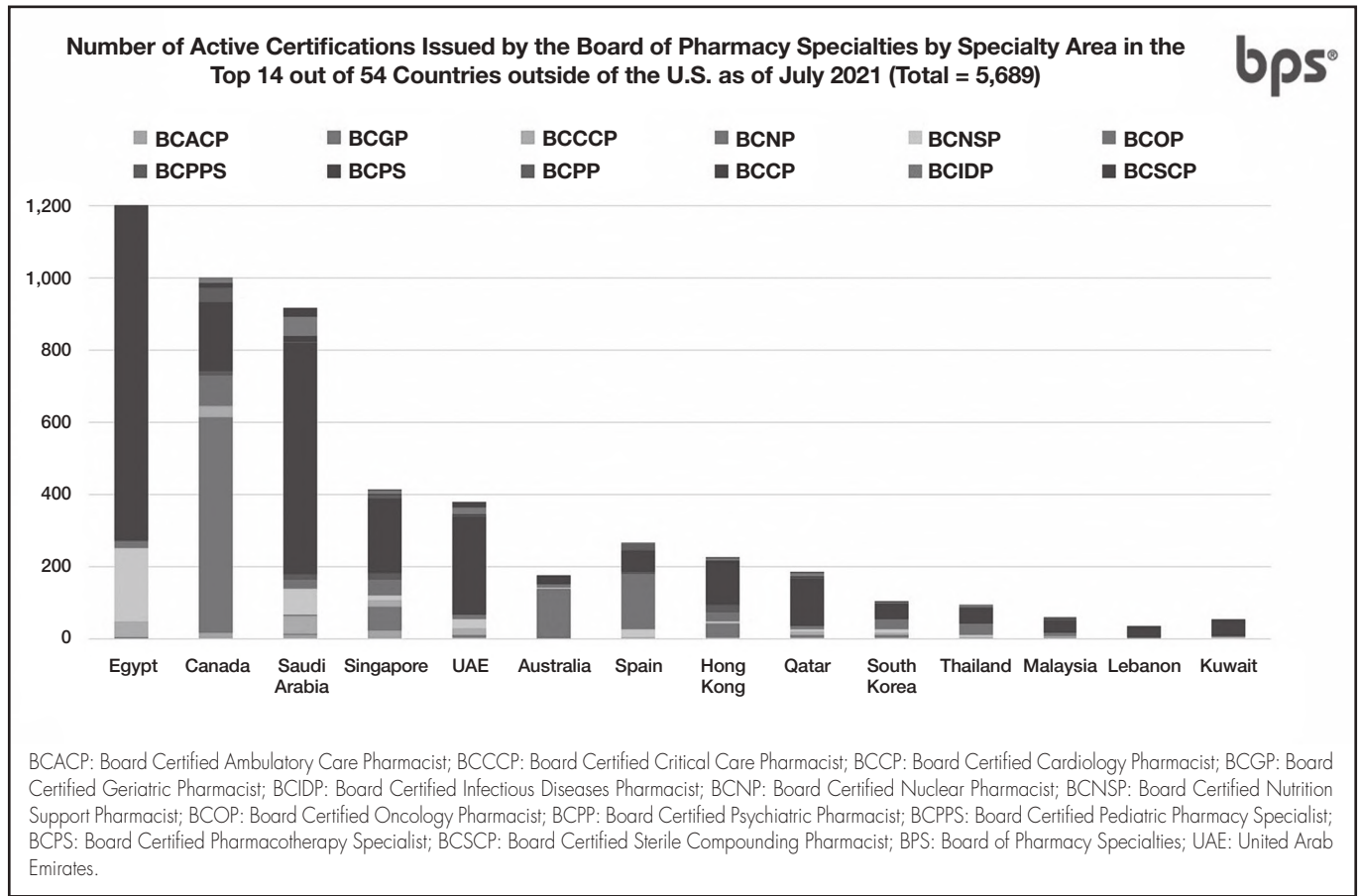


Table 3. BPS recertification requirements as of July 2021

Specialty certification	Pathway 1: Recertification by examination	Pathway 2: Recertification by continuing education from list of BPS-approved professional development program providers
Board Certified Ambulatory Care Pharmacist (BCACP)	Pass the 100-item Ambulatory Care Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American College of Clinical Pharmacy in collaboration with the American Society of Health-System Pharmacists and/or the American Pharmacists Association.
Board Certified Cardiology Pharmacist (BCCP)	Pass the 100-item Cardiology Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American College of Clinical Pharmacy) in collaboration with the American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Sterile Compounding Pharmacist (BCSCP)	Pass the 100-item Compounded Sterile Preparations Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: American Pharmacists Association and/or the American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Critical Care Pharmacist (BCCCP)	Pass the 100-item Critical Care Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: American College of Clinical Pharmacy and/or the American Society of Health-System Pharmacists and/or the Society of Critical Care Medicine.
Board Certified Geriatric Pharmacist (BCGP)	Pass the 100-item Geriatric Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: American Society of Consultant Pharmacists and/or the American Society of Health-System Pharmacists in collaboration with the American College of Clinical Pharmacy.
Board Certified Infectious Diseases Pharmacist (BCIDP)	Pass the 100-item Infectious Diseases Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American Society of Health-System Pharmacists in collaboration with the American College of Clinical Pharmacy and/or the Society of Infectious Diseases Pharmacists.
Board Certified Nuclear Pharmacist (BCNP)	Pass the 100-item Nuclear Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development provider: Purdue University College of Pharmacy.
Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP)	Pass the 100-item Nutrition Support Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development provider: Purdue University College of Pharmacy.
Board Certified Oncology Pharmacist (BCOP)	Pass 100-item Oncology Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American College of Clinical Pharmacy in collaboration with the American Society of Health-System Pharmacists, and/or the Hematology/Oncology Pharmacy Association.
Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist (BCPPS)	Pass the 100-item Pediatric Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American College of Clinical Pharmacy and/or the American Society of Health-System Pharmacists, and/or the Pediatric Pharmacy Association.
Board Certified Pharmacotherapy Specialist (BCPS)	Pass 100-item Pharmacotherapy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers: the American College of Clinical Pharmacy and/or American Society of Health-System Pharmacists.
Board Certified Psychiatric Pharmacist (BCPP)	Pass the 100-item Psychiatric Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development provider: College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists.
Board Certified Transplant Pharmacist (BCTXP)	Pass the 100-item Solid Organ Transplantation Pharmacy Recertification Exam.	Earn 100 hours of continuing pharmacy education within 7 years offered by BPS-approved professional development providers.

*The initial cohort of certificants in new specialty areas will be eligible to recertify by examination in year 7 of the certification cycle (i.e., BCCCP and BCPPS in 2022, BCCP and BCIDP in 2025, BCSCP in 2026, BCTXP in 2028).

Figure 2. Number of active certifications issued by BPS by specialty area in the top 14 out of 54 countries outside of the U.S.¹².



Medication management review accreditation and remuneration in Australia

Australian pharmacists receive remuneration as part of a government-funded medication management review program through the Society of Hospital Pharmacists of Australia's (SHPA) accreditation program. In order to become eligible for SHPA accreditation, a pharmacist must successfully earn BCGP or BCPS from BPS or earned credentialing from the National Alliance for Pharmacy Education³⁴.

Government mandate in Egypt

The Egyptian Ministry of Health mandated that all hospitals must implement clinical pharmacy practices before July 2013³⁵. The following year, a mandate was issued to increase pharmaceutical education from 5 to 6 years to accommodate hospital, community, and industry training experiences³⁶. Significant interest in board certification remains in Egypt.

Hospital pharmacy in Spain

As part of its strategic plan to implement a specialization program in Spain, the Spanish Society of Hospital Pharmacists set a goal to integrate board-certified pharmacists within its hospitals and health systems³⁷. This would increase the professional competence of hospital pharmacy specialists and support a legal requirement for a recognition of subspecialty areas of hospital pharmacy practice. The total population of board certified pharmacists in Spain increased by 220% between 2009 and 2021 (Table 4)³⁸. In addition, Spanish pharmacists lead in the number of active certifications issued in Europe (Table 5) and number of Board Certified Oncology Pharmacists (BCOP) issued outside of the United States (Table 6)³⁸.

Due to its recognition by pharmacy managers and other healthcare professionals, BPS certification is an explicit qualification in several job openings for hospital pharmacists, particularly in onco-haematology hospital pharmacy practice. As in other countries, it is envisioned that in the years to come, certifications from independent organizations of acknowledged

Table 4. Active certifications issued in Spain September 2009 compared to September 2021³⁸

Spain	BCOP	BCNSP	BCPS	BCPP	BCPPS	BCIDP	BCCCP	BCACP	BCGP	Total
2009	55	28	1	-	-	-	-	-	-	84
2021	155	24	60	17	6	3	2	1	1	269

BCACP: Board Certified Ambulatory Care Pharmacist; BCCCP: Board Certified Critical Care Pharmacist; BCGP: Board Certified Geriatric Pharmacist; BCIDP: Board Certified Infectious Diseases Pharmacist; BCNSP: Board Certified Nutrition Support Pharmacist; BCOP: Board Certified Oncology Pharmacist; BCPP: Board Certified Psychiatric Pharmacist; BCPPS: Board Certified Pediatric Pharmacy Specialist; BCPS: Board Certified Pharmacotherapy Specialist.

Table 5. Active certifications issued in Europe as of September 2021³⁸

Country in Europe	Number of certifications
Spain	269
United Kingdom	19
Netherlands	14
Ireland	7
Germany	6
France	4
Italy	3
Sweden	2
Austria	1
Croatia	1
Czech Republic	1
Portugal	1
Switzerland	1

reputation in a certain professional area may be incorporated as a curricular merit in recruitment competitions.

Conclusion

Pharmacists have a lifelong commitment to maintain and improve professional knowledge and competence as well as to apply knowledge, experience, and skills to assure optimal patient outcomes. Board certification is way approach the profession demonstrates its ongoing commitment to patient safety, health care quality, and workforce development as it meets the evolving needs of society. A rigorous, objective, standard such as board certification should be integrated into frameworks and programs that advance practice and specialization. In this regard, over the last few years BPS has become recognized international certifying agent in pharmacy specialty programs in the United States and in many countries around the world.

Spain leads in the number of pharmacist board certifications in Europe and serves as an international reference for the number of pharmacists who hold board certification in oncology pharmacy. The growth in new specialty areas as well as the number of international board certification demonstrate significant interest and extraordinary effort among pharmacists in Spain and other countries who are focused on professional development in specific clinical areas with specialization. With increasing awareness among hospital pharmacists in Spain, we foresee board certification as an element for improving pharmaceutical care and patient care.

Bibliography

- Aitken M, Gorokhovich L. Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying Levers for Change. SSRN Electronic Journal [internet] 2012 [accessed 12/13/2021]. Available at: <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.2222541>
- Agency for Healthcare Research and Quality, editor. Reducing and Preventing Adverse Drug Events To Decrease Hospital Costs: Research in Action [internet]. Rockville, MD; 2001 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://archive.ahrq.gov/research/findings/factsheets/errors-safety/aderia/ade.html>
- World Health Organization. Good Pharmacy Practice (GPP) in community and hospital settings [internet]. Geneva; 1996 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.paho.org/bra/dmdocuments/who-pharm-dap-96-1.pdf>
- American Pharmacists Association. Oath of a pharmacist [internet]. 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://pharmacist.com/About/Oath-of-a-Pharmacist>

Table 6. Active BCOP certifications issued in the U.S. and abroad as of September 2021³⁸

Country	Number of BCOP certifications
All Countries	3,666
United States	3,191
Spain	155
Canada	82
Singapore	42
Thailand	33
Hong Kong	27
Saudi Arabia	27
Korea (South)	26
Egypt	18
Qatar	10
United Arab Emirates	10
Australia	9
Malaysia	8
Taiwan	7
Jordan	5
United Kingdom	3
Kuwait	2
Ireland	2
Oman	2
Lebanon	1
Brazil	1
China	1
Italy	1
Pakistan	1
Portugal	1
Switzerland	1

BCOP: Board Certified Oncology Pharmacist.

- International Pharmaceutical Federation (FIP). Oath/promise of a pharmacist [internet]. The Hague, The Netherlands; 2014 [accessed 12/13/2021]. Available at: https://www.fip.org/files/fip/FIP_Pharmacist_oath_A4_with_signature.pdf
- International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP development goals [internet]. International Pharmaceutical Federation: The Hague, The Netherlands; 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.fip.org/fip-development-goals>
- United Nations Department of Economic and Social Affairs. The 17 goals [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://sdgs.un.org/goals>
- International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals: Transforming global pharmacy [internet]. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2020 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.fip.org/file/4793>

9. Pharmaceutical Society Australia. National competency standards framework for pharmacists in Australia [internet]. Deakin West; 2016 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.psa.org.au/wp-content/uploads/2018/06/National-Competency-Standards-Framework-for-Pharmacists-in-Australia-2016-PDF-2mb.pdf>
10. International Pharmaceutical Federation (FIP). Advance practice and specialisation in pharmacy: Global report 2015 [internet]. International Pharmaceutical Federation: The Hague; 2015 [accessed 12/13/2021]. Available at: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/Adv_and_Spec_Survey/FIPEd_Advanced_2015_web_v2.pdf.
11. Rouse MJ, Vlasses PH, Webb CE. Credentialing and privileging of pharmacists: A resource paper from the Council on Credentialing in Pharmacy. *Am J Health-Syst Pharm.* 2014;71(21):1891-900.
12. Board of Pharmacy Specialties. About BPS [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/about-bps/>
13. Board of Pharmacy Specialties. BPS specialties [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/bps-specialties/>
14. Board of Pharmacy Specialties. Accreditation [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/about-bps/accreditation>
15. American Board of Medical Specialties. ABMS Board Certification Report [internet]. 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.abms.org/board-certification/abms-board-certification-report>
16. California State Board of Pharmacy. Advanced Practice Pharmacist Information [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.pharmacy.ca.gov/applicants/app.shtm>
17. Montana Board of Pharmacy. License Requirements and Procedures for Clinical Pharmacist Practitioner [internet]. Helena, MT; 2020 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://boards.bsd.dli.mt.gov/Portals/133/Documents/pha1/dli-bsd-phaO28.pdf>
18. North Carolina Board of Pharmacy. Clinical Pharmacist Practitioners [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: http://www.ncbop.org/pharmacists_cpp.htm
19. American Society of Health-System Pharmacists. Accreditation Standard for Postgraduate Year Two (PGY2) Pharmacy Residency Programs [internet]. 2017 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.ashp.org/-/media/assets/professional-development/residencies/docs/pgy2-residency-accreditation-standardJune2017.ashx>
20. Goldenshteyn F, Dopheide J, Lou M. Do pharmacist employers prefer or require board certification? *J Am Pharm Assoc.* 2020;60(1):66-71.e1.
21. Hager DR, Hartkopf KJ, Koth SM, Rough SS. Creation of a certification requirement for pharmacists in direct patient care roles. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74:1584-9.
22. Dorsch MP, Lose JM, DiDomenico RJ. The Effect of Cardiovascular Credentialed Pharmacists on Process Measures and Outcomes in Myocardial Infarction and Heart Failure. *Pharmacotherapy.* 2014;34(8):803-8.
23. Toussaint KA, Watson K, Marrs JC, Sturpe DA, Anderson SL, Haines ST. Prevalence of and Factors That Influence Board Certification Among Pharmacy Practice Faculty at United States Colleges and Schools of Pharmacy. *Pharmacotherapy.* 2013;33(1):105-11.
24. Pradel FG, Palumbo FB, Flowers L, Mullins CD, Haines ST, Roffman DS. White Paper: Value of Specialty Certification in Pharmacy. *J Am Pharm Assoc.* 2004;44(5):612-20.
25. Board of Pharmacy Specialties. Appointed Members [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/about-bps/bps-appointed-members>
26. Board of Pharmacy Specialties. Specialty Council Purpose and Rosters [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/about-bps/specialty-councils>
27. Board of Pharmacy Specialties. Candidate's Guide [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/specialty-exams/candidates-guide>
28. Board of Pharmacy Specialties. BPS to Recognize PGY1 Residencies Accredited by the Canadian Pharmacy Residency Board in 2022 [internet]. 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/2021/07/27/bps-to-recognize-pgy1-residencies-accredited-by-the-canadian-pharmacy-residency-board-in-2022>
29. Board of Pharmacy Specialties. BPS Announces Revised Eligibility Criteria for Ambulatory Care Pharmacy and Geriatric Pharmacy Exams in 2023 [internet]. 2021 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/2021/11/01/bps-announces-revised-eligibility-criteria-for-ambulatory-care-pharmacy-and-geriatric-pharmacy-exams>
30. Board of Pharmacy Specialties. Recertification Guide [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/recertification/recertification-guide>
31. Institute for Credentialing Excellence. NCCA Frequently Asked Questions [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.credentialingexcellence.org/Accreditation/Earn-Accreditation/NCCA/FAQs>
32. International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Global Advanced Development Framework: Supporting the advancement of pharmaceutical profession version 1 [internet]. International Pharmaceutical Federation: The Hague; 2020 [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.fip.org/file/4790>
33. Suwannaprom P, Suttajit S, Eakanunkul S, Supapaan T, Kessomboon N, Udomakson K, *et al.* Development of pharmacy competency framework for the changing demands of Thailand's pharmaceutical and health services. *Pharm Pract.* 2020;18(4):2141.
34. The Society of Hospital Pharmacists of Australia. Medication management review: Application for accreditation [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.shpa.org.au/medication-management-review-application-accreditation>
35. Sabry NA, Farid SF. The role of clinical pharmacists as perceived by Egyptian physicians. *Int J Pharm Pract.* 2014;22(5):354-9.
36. Abdel-Latif MM, Sabra K. Clinical pharmacy practice in Egyptian hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(1):e63-6.
37. Almiñana M, Mangues Bafalluy MA, Santos Ramos B. Presencia española en la acreditación BPS. *Farm Hosp.* 2010;34(6):314-6.
38. Board of Pharmacy Specialties. Find a Board Certified Pharmacist [internet] [accessed 12/13/2021]. Available at: <https://www.bpsweb.org/find-a-board-certified-pharmacist>



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab

Inclusion of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol

Ester María Barreiro-Fernández¹, Manuel David Gil-Sierra^{1,2},
María del Pilar Briceño-Casado³, Carmen Martínez-Díaz¹,
Esmeralda Ríos-Sánchez¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España. ²Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Avda. Extremadura, km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). España.

Correo electrónico:
pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 30 de julio de 2021;
aceptado el 20 de diciembre de 2021.
Early Access date (03/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.11809

Cómo citar este trabajo

Barreiro-Fernández EM, Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Martínez-Díaz C, Ríos-Sánchez E. Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab. *Farm Hosp.* 2022;46(3):199-201.

Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad (RH) a agentes quimioterápicos son respuestas difícilmente predecibles, y pueden clasificarse en eventos leves/moderados o reacciones graves (anafilaxia)¹. Las primeras pueden ser solventadas mediante reintroducción del tratamiento por infusión lenta y premedicación. Las reacciones graves tienen dos posibles manejos: selección de otra alternativa terapéutica o implantación de protocolos de desensibilización (PD).

Descartar un tratamiento por una RH puede ser controvertido. El paciente podría perder una alternativa terapéutica. Esto sería perjudicial desde un punto de vista clínico, especialmente en pacientes con escasas opciones de tratamiento o diagnóstico desfavorable. La desensibilización es una técnica para obtener la tolerancia temporal de un fármaco al que un paciente es alérgico, mediante administración gradual de cantidades crecientes del medicamento hasta dosis terapéuticas². No obstante, algunos pacientes presentan refractariedad a PD convencionales y debemos ayudarnos de cambios en la premedicación. Los fármacos inmunomoduladores pueden ser una herramienta de utilidad considerable, sobre todo aquellos indicados en patologías reguladas por mediadores de la RH³.

Omalizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a la inmunoglobulina E (IgE), reduciendo la cantidad de IgE que desencadena la cascada alérgica⁴. Está indicado en enfermedades como asma alérgica, urticaria o rinosinusitis crónica³. La bibliografía respecto al uso de omalizumab fuera

de ficha técnica como premedicación en PD es escasa, y limitada a casos refractarios para determinados esquemas, como quimioterapia basada en platino^{3,7}. El objetivo es describir el desarrollo y administración de un PD de trastuzumab con omalizumab como premedicación en una paciente con cáncer de mama refractaria a desensibilizaciones previas.

Descripción del caso

Mujer de 42 años diagnosticada de cáncer de mama ductal con receptores hormonales negativos y HER2 positivo en 2014. Presentaba rinitis alérgica como patología de base. Al diagnóstico, se administró terapia neoadyuvante: cuatro ciclos de docetaxel-ciclofosfamida, más dos ciclos de docetaxel-trastuzumab. En estos ciclos, presentó reacción infusional a trastuzumab que remitió con antihistamínicos. Tras mastectomía radical, se inició adyuvancia con trastuzumab (sin incidencias). En 2019 se observó recaída ganglionar, proponiéndose pertuzumab-trastuzumab-docetaxel durante ocho ciclos. Tras el primer ciclo, se retiró docetaxel por toxicidad moderada (astenia y diarrea grado 2). Al tercer ciclo, la paciente refirió prurito y eritema tras comenzar la infusión de trastuzumab. El Servicio de Alergología (SA) realizó una prueba de sensibilización con resultado negativo, usándose en la siguiente administración dexclorfeniramina y metilprednisolona como premedicación. Tras media hora de infusión, se produjo una reacción cutánea mayor a la previa, tos y aumento de su rinitis alérgica de base, obligando a suspender el tratamiento. Ante dicha reacción, se volvió a derivar al SA para el desarrollo de otro PD.

PALABRAS CLAVE

Desensibilización; Premedicación; Agentes antineoplásicos; Omalizumab; Trastuzumab.

KEYWORDS

Desensitization; Premedication; Antineoplastic agents; Omalizumab; Trastuzumab.



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.

Tabla 1. Premedicación utilizada en el protocolo de desensibilización

Premedicación de 1.º y 2.º ciclo de desensibilización	Premedicación de 3.º, 4.º y 5.º ciclo de desensibilización
Omalizumab 300 mg s.c. (30 min antes del ciclo)	Montelukast 10 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Famotidina 40 mg v.o. (30 min antes del ciclo)	Famotidina 40 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Cetirizina 10 mg v.o. (30 min antes del ciclo)	Cetirizina 10 mg v.o. (cada 24 horas, durante los 3 días previos al ciclo)
Metilprednisolona 125 mg i.v. (30 min antes del ciclo)	Omalizumab 300 mg s.c. (30 min antes del ciclo)
Dexclorferamina 5 mg i.v. (30 min antes del ciclo)	Metilprednisolona 125 mg i.v. (30 min antes del ciclo)
	Dexclorferamina 5 mg i.v. (30 min antes del ciclo)

i.v.: vía intravenosa; mg: miligramos; min: minutos; s.c.: vía subcutánea; v.o.: vía oral.

El SA propuso incluir omalizumab en el nuevo protocolo, siendo valorada por el Servicio de Farmacia (SF) la relación beneficio-riesgo según la escasa evidencia disponible. Se desarrolló un PD que constaba de premedicación con omalizumab (Tabla 1) y 12 intervalos progresivos de velocidad de infusión y concentración de trastuzumab (Tabla 2), administrándose en la Unidad de Cuidados Intensivos. Durante el primer y segundo ciclos de desensibilización, la paciente presentó erupción maculopapular extensa, obligando a suspender la infusión. Para los tres ciclos posteriores, se realizaron cambios en la premedicación (Tabla 1), pudiendo completarse la administración sin ninguna reacción. Al final de este estudio, la paciente había recibido el total de ocho ciclos —cinco con PD— manteniendo puesta al tratamiento.

Discusión

Nuestro PD con omalizumab —entre otros componentes de premedicación— permitió la administración segura de trastuzumab en una paciente con cáncer de mama que había mostrado hipersensibilidad refractaria a desensibilizaciones previas. El PD de 12 pasos incluyendo omalizumab —con el primer esquema de premedicación— se aplicó por petición expresa del SA tras pruebas cutáneas previas e intentar reintroducir el tratamiento, pero sin usar ese mismo PD sin omalizumab. La petición del anticuerpo por el SA se basó en el tipo de reacción postinfusional y la valoración del riesgo para la paciente. Esta solicitud presentó cierta controversia, ya que omalizumab no tiene indicación en ficha técnica para el uso definido en nuestro caso³. El carácter excepcional de este uso requirió que el SF informara al SA que debía realizar una petición para utilizar el medicamento fuera de indicación de acuerdo con la normativa del centro, con aprobación de la dirección del hospital. Existe información escasa, basada en series de casos, del uso de omalizumab en desensibilización a agentes quimioterapéuticos —oxaliplatino y carboplatino—^{5,6}. Estos casos descri-

ben situaciones con pacientes refractarios a otras pautas de desensibilización sin omalizumab, de forma similar a como ocurre en nuestra paciente⁸. En ellos se muestran PD que incluyen dicho anticuerpo monoclonal. Nuestro caso supone una nueva aportación de omalizumab en PD, y frente a otro fármaco distinto —trastuzumab— a los descritos previamente. No obstante, en algunos casos no es posible evaluar la efectividad de las desensibilizaciones por progresiones tumorales posteriores —cuestión que no ocurre en el presente trabajo— o por la subjetividad al interpretar la disminución de intensidad de las RH^{4,5}. Además, en estas publicaciones existe variabilidad en cuanto a dosis de omalizumab y su tiempo de inicio antes del PD. Cabe reseñar que en nuestra paciente fue necesaria la incorporación de montelukast, famotidina y cetirizina a omalizumab varios días antes para que el PD mostrara un efecto adecuado. Por otro lado, existen comunicaciones de desensibilización con omalizumab a otro tipo de fármacos como el ácido acetilsalicílico y también a alimentos como la proteína de la leche^{8,9}.

El desarrollo del presente PD de trastuzumab ha sido posible gracias a experiencias previas del SF en colaboración con el SA¹⁰. A pesar de la limitada información disponible y la dificultad de asociar la incorporación de omalizumab con una mejora de tolerancia, este anticuerpo podría ser útil en los PD en pacientes oncohematológicos refractarios a desensibilizaciones previas para evitar pérdida de líneas terapéuticas, tal y como hemos comprobado en nuestra paciente. Son necesarios estudios de mayor tamaño muestral y nivel de evidencia para confirmar el efecto de omalizumab en este contexto, así como recopilar la experiencia de otros centros. Este trabajo también demuestra que la colaboración multidisciplinar entre los diferentes profesionales sanitarios es esencial para mejorar la seguridad de los agentes quimioterapéuticos.

Financiación

Sin financiación.

Tabla 2. Esquema de desensibilización para trastuzumab

Paso	Solución (mg/ml)	Tiempo (min)	Velocidad (ml/h)	Dosis (mg)*
1	A (0,016)	15	2	0,008
2	A (0,016)	15	5	0,020
3	A (0,016)	15	10	0,040
4	A (0,016)	15	20	0,080
5	B (0,180)	15	5	0,225
6	B (0,180)	15	10	0,450
7	B (0,180)	15	20	0,900
8	B (0,180)	15	40	1,800
9	C (1,800)	15	10	4,500
10	C (1,800)	15	20	9,000
11	C (1,800)	15	40	18,000
12	C (1,800)	173	80	414,977

h: hora; mg: miligramos; min: minutos; ml: mililitros.

*Dosis total administrada de trastuzumab: 450 mg.

Presentación en congresos

Se presentaron datos preliminares de una parte del trabajo como comunicación bajo el nombre de: "Uso de omalizumab en protocolo desensibilización para trastuzumab" en el 65.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) (Virtual), 20-22 de octubre 2020.

Bibliografía

1. Sangrador Pelluz C, Martínez García M, Pérez-Serrano Lainosa MD, Soler Company E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp.* 2013;37(3):260-2. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.542
2. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. *Farm Hosp.* 2012;36(3):148-58. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.004
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Xolair® 150 mg solución inyectable [Internet]. 2015 [consultado 13/07/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
4. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):638-49. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
5. Ojaimi S, Harnett PR, Fulcher DA. Successful carboplatin desensitization by using omalizumab and paradoxical diminution of total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):105-6. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.009
6. Prieto-García A, Noguero B, Rojas P, Torrado I, Rodríguez-Fernández A, Tornero P. Unexpected Anaphylaxis After Completing a Desensitization Protocol to Oxaliplatin: Successful Adjuvant Use of Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2019;29(1):53-5. DOI: 10.18176/jiaci.0326
7. Oude Elberink HNG, Jalving M, Dijkstra H, Van de Ven AAJM. Modified protocol of omalizumab treatment to prevent carboplatin-induced drug hypersensitivity reactions: a case study. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:5. DOI: 10.1186/s13601-020-0309-0
8. Guillén D, Bobolea I, Calderón O, Fiandor A, Cabañas R, Heredia R, et al. Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):133-5.
9. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(6):1622-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.009
10. Briceño Casado MP, Martínez Díaz C, Salmerón Navas EJ, Camean Castillo M, García De Paredes Esteban JC, Gil Sierra, MD. Protocolo de desensibilización para brentuximab. Comunicación presentada en: 6.º Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Toledo; 21-24 noviembre 2018.

Conflicto de intereses

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Inclusion of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab

Ester María Barreiro-Fernández¹, Manuel David Gil-Sierra^{1,2},
María del Pilar Briceño-Casado³, Carmen Martínez-Díaz¹,
Esmeralda Ríos-Sánchez¹

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). Spain. ²Department of Pharmacology, Facultad de Farmacia, Universidad de Sevilla, Sevilla. Spain. ³Pharmacy Department, Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina (Toledo). Spain.

Author of correspondence

María del Pilar Briceño-Casado
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado
Ctra. Madrid-Avda. Extremadura, km 114
45600 Talavera de la Reina (Toledo). Spain.

Email:
pilarbricenocasado@gmail.com

Received 30 July 2021;
Accepted 20 December 2021.
Early Access date (03/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.11809

How to cite this paper

Barreiro-Fernández EM, Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, Martínez-Díaz C, Ríos-Sánchez E. Inclusion of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol. *Farm Hosp.* 2022;46(3):199-201.

Introduction

Hypersensitivity reactions (HRs) to chemotherapeutic agents are difficult to predict. They may be classified into mild/moderate events and severe reactions (anaphylaxis)¹. The former may be addressed by reintroducing the treatment using slow infusion and premedication. Severe reactions can be managed in two different ways: selecting a different therapeutic alternative or implementing a desensitization protocol (DP).

Discontinuation of a treatment because of an HR may be controversial as it may deprive the patient of a valuable therapeutic alternative. This would be detrimental from a clinical point of view, particularly for patients with few treatment options or with an unfavorable prognosis. Desensitization is a technique that provides patients with temporary tolerance to a drug they are allergic to by progressive administration of increasing amounts until therapeutic doses are reached². Some patients, however, are refractory to conventional DPs. For these patients changes in premedication are required. Immunomodulatory drugs may be a very useful tool, particularly those indicated for conditions regulated by mediators of HRs³.

Omalizumab is a monoclonal antibody that binds to immunoglobulin E (IgE), reducing the amount of IgE available to trigger the allergic cascade⁴. It is indicated for conditions such as allergic asthma, hives and chronic rhinosinusitis⁵. The literature on the off-label use of omalizumab as premedication is scarce, limited to cases refractory to certain kinds of treatment such as platinum-based chemotherapy^{6,7}. The purpose of this case report is

to describe the development and administration of a trastuzumab-based DP with omalizumab as premedication in a patient with breast cancer who was refractory to previous desensitization therapy.

Description of the case

This case reports on a 42-year-old woman diagnosed in 2014 with hormone receptor negative and HER2 positive ductal breast carcinoma. She presented with allergic rhinitis as underlying condition. Following diagnosis, she was administered neoadjuvant therapy, which consisted in four cycles of docetaxel-cyclophosphamide, plus two cycles of docetaxel-trastuzumab. During this treatment, she developed an infusion-related reaction to trastuzumab that resolved with antihistamines. A radical mastectomy was performed, after which trastuzumab-based adjuvant treatment was initiated with no complications. In 2019, on detecting lymph node recurrence, an eight-cycle treatment with pertuzumab-trastuzumab-docetaxel was indicated. Following the first cycle, docetaxel had to be withdrawn due to moderate toxicity (asthenia and grade 2 diarrhea). During the third cycle, the patient reported itching and erythema following infusion of trastuzumab. A sensitization test carried out by the Department of Allergology (DA) returned a negative result. A decision was made for the next administration to be based on dexchlorpheniramine with methylprednisolone as premedication. Half an hour into the infusion, a more significant skin reaction than the previous one was observed as well as coughing and an intensification

KEYWORDS

Desensitization; Premedication; Antineoplastic agents; Omalizumab; Trastuzumab.

PALABRAS CLAVE

Desensibilización; Premedicación; Agentes antineoplásicos; Omalizumab; Trastuzumab.



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.

Table 1. Premedication used in the desensitization protocol

Premedication for 1st and 2nd desensitization cycle	Premedication for 3rd, 4th and 5th desensitization cycle
Omalizumab 300 mg SC (30 min before initiation of the cycle)	Montelukast 10 mg orally (every 24 hours, for 3 days just before initiation of the cycle)
Famotidine 40 mg orally (30 min before initiation of the cycle)	Famotidine 40 mg orally (every 24 hours, for 3 days just before initiation of the cycle)
Cetirizine 10 mg orally (30 min before initiation of the cycle)	Cetirizine 10 mg orally (every 24 hours, for 3 days just before initiation of the cycle)
Methylprednisolone 125 mg IV (30 min before initiation of the cycle)	Omalizumab 300 mg SC (30 min before initiation of the cycle)
Dexchlorpheniramine 5 mg IV (30 min before initiation of the cycle)	Methylprednisolone 125 mg IV (30 min before initiation of the cycle)
	Dexchlorpheniramine 5 mg IV (30 min before initiation of the cycle)

IV: intravenous route; mg: milligrams; min: minutes; SC: subcutaneous route.

of her underlying allergic rhinitis, which made it necessary to discontinue treatment. As a result of that reaction, the patient was referred once again to the DA for a new DP.

The DA suggested including omalizumab in the new treatment protocol. The Pharmacy Department (PD) developed an analysis of the risk-benefit ratio based on the scarce evidence available. A DP was implemented, which comprised premedication with omalizumab (Table 1) followed by 12 administrations of trastuzumab at increasing infusion rates and concentrations (Table 2), performed in the Intensive Care Unit. During the first and second desensitization cycles, the patient developed an extensive maculopapular rash, which made it necessary to discontinue the infusion. Changes in the premedication were made for the three next cycles (Table 1), which allowed completion of the treatment without further interruptions. When this study was submitted for publication, the patient had received a total of eight cycles—five with a DP— and exhibited a satisfactory response to the treatment.

Discussion

Our trastuzumab-based DP compounded with omalizumab—and other agents— as premedication allowed safe administration of trastuzumab in a patient with breast cancer who had developed trastuzumab hypersensitivity refractory to desensitization therapy. The 12-step DP with omalizumab as premedication was applied following a specific request by the DA on the basis on previous skin tests and an attempt to reintroduce the treatment without omalizumab. The request by the DA for omalizumab to be included as premedication was based on the type of post-infusion reaction experienced by the patient and on a careful risk analysis. At the beginning, there was certain controversy as omalizumab's SmPC does not contain an indication for the use proposed in this case³. Given the exceptionality of the situation and in line with the hospital's regulations, the Pharmacy Department informed the DA that they had to file a petition requesting the hospital manage-

ment for authorization to use the drug outside its approved indication. Little information exists, all of it based on case reports, about the use of omalizumab in protocols aimed at desensitizing patients to chemotherapeutic agents (oxaliplatin and carboplatin)^{5,6}. These reports describe the situation of patients who are refractory to desensitization regimens not containing omalizumab, such as the case of our patient⁸. They all implement DPs that include omalizumab. The case presented here shows how omalizumab can contribute to a DP in association with a drug such as trastuzumab, which had not been part of the regimens reported so far. However, there are cases where it is not possible to evaluate the effectiveness of desensitization either because of subsequent progression of the tumor, which was not the case in our patient, or because a subjective interpretation of the lower intensity of HRs^{4,5}. It must be noted that previous reports on the subject are characterized by a certain variability regarding the omalizumab dose used and how long before the start of the DP it was initiated. In the case of the patient described in this study, it was necessary to combine omalizumab with montelukast, famotidine and cetirizine several days before the start of the DP to ensure an appropriate effect. Moreover, some authors have used omalizumab as desensitization therapy to other kinds of drugs such as aspirin and to foodstuffs such as milk protein^{8,9}.

The development of the present trastuzumab DP was possible thanks to a track record of close collaboration between our pharmacy department and the DA¹⁰. Despite the limited information available and the difficulties inherent in associating the inclusion of omalizumab with improved tolerance, this monoclonal antibody could play a useful role in DPs administered to hemato-oncologic patients who have been refractory to previous desensitization therapy to make the most of the therapeutic lines available, as was the case with our patient. Further research is required on large patient samples and with higher levels of evidence in order to confirm the effect of omalizumab in these cases. Collecting experiences from other centers would also be extremely useful. This case report shows that multidisciplinary

Table 2. Twelve-step desensitization protocol for trastuzumab

Step	Solution (mg/mL)	Time (min)	Rate (mL/h)	Dose (mg)*
1	A (0.016)	15	2	0.008
2	A (0.016)	15	5	0.020
3	A (0.016)	15	10	0.040
4	A (0.016)	15	20	0.080
5	B (0.180)	15	5	0.225
6	B (0.180)	15	10	0.450
7	B (0.180)	15	20	0.900
8	B (0.180)	15	40	1.800
9	C (1.800)	15	10	4.500
10	C (1.800)	15	20	9.000
11	C (1.800)	15	40	18.000
12	C (1.800)	173	80	414.977

h: hour; mg: milligrams; min: minutes; ml: milliliters.

*Total trastuzumab dose administered: 450 mg.

collaboration among different healthcare providers is essential to improve the safety profile of chemotherapeutic agents.

Funding

No funding.

Presentation to congresses

Preliminary data corresponding to part of this article was submitted as an oral paper under the title "Uso de omalizumab en protocolo desensibilización para trastuzumab"

(Use of omalizumab in a trastuzumab desensitization protocol). 65° National Congress of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) (Virtual). 20-22 October 2020.

Conflict of interest

Manuel David Gil-Sierra participated in an advisory board sponsored by Janssen Pharmaceutica and in different symposia on hemato-oncologic drugs sponsored by Janssen Pharmaceutica and Pfizer. The other authors have no conflict of interest.

Bibliography

1. Sangrador Pelluz C, Martínez García M, Pérez-Serrano Lainosa MD, Soler Company E. Protocolo de desensibilización a cisplatino. *Farm Hosp*. 2013;37(3):260-2. DOI: 10.7399/FH.2013.37.3.542
2. Cortijo-Cascajares S, Jiménez-Cerezo MJ, Herreros de Tejada A. Review of hypersensitivity reactions to antineoplastic agents. *Farm Hosp*. 2012;36(3):148-58. DOI: 10.1016/j.farma.2011.02.004
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de Xolair® 150 mg solución inyectable [Internet]. 2015 [accessed 13/07/2021]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/05319008/FT_05319008.html
4. Maurer M, Metz M, Brehler R, Hillen U, Jakob T, Mahler V, et al. Omalizumab treatment in patients with chronic inducible urticaria: A systematic review of published evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(2):638-49. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.06.032
5. Ojaimi S, Harnett PR, Fulcher DA. Successful carboplatin desensitization by using omalizumab and paradoxical diminution of total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2014;2(1):105-6. DOI: 10.1016/j.jaip.2013.08.009
6. Prieto-García A, Noguero B, Rojas P, Torrado I, Rodríguez-Fernández A, Tornero P. Unexpected Anaphylaxis After Completing a Desensitization Protocol to Oxaliplatin: Successful Adjuvant Use of Omalizumab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2019;29(1):53-5. DOI: 10.18176/jiaci.0326
7. Oude Elberink HNG, Jalving M, Dijkstra H, Van de Ven AAJM. Modified protocol of omalizumab treatment to prevent carboplatin-induced drug hypersensitivity reactions: a case study. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:5. DOI: 10.1186/s13601-020-0309-0
8. Guillén D, Bobolea I, Calderón O, Fiandor A, Cabañas R, Heredia R, et al. Aspirin desensitization achieved after omalizumab treatment in a patient with aspirin-exacerbated urticaria and respiratory disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(2):133-5.
9. Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borrás I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(6):1622-4. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.04.009
10. Briceño Casado MP, Martínez Díaz C, Salmerón Navas FJ, Camean Castillo M, García De Paredes Esteban JC, Gil Sierra, MD. Protocolo de desensibilización para brentuximab. Comunicación presentada en: 6.º Congreso de Oncología Médica, Hematología y Farmacia Oncohematológica. Toledo; 21-24 November 2018.



FE DE ERRORES

Fe de errores de «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(3):126-34»

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

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

: Recibido el 25 de abril de 2022;
: aceptado el 30 de abril de 2022.
: Early Access date (05/04/2022).
: DOI: 10.7399/fh.13281

Se ha detectado un error en la versión inglesa del artículo «**A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders**», publicado en **Farm Hosp. 2021;46(3):126-34**:

En la Tabla 1. Línea 1 relativa a ABIRATERONE film-coated tablets (Zytiga®).

Donde pone:

The manufacturer recommends crushing or dissolving the product due to a potential decrease in efficacy.

Debe poner:

The manufacturer no recommends crushing or dissolving the product due to a potential decrease in efficacy.





ERRATUM

Erratum found in «Farmacia Hospitalaria. 2021;45(3):126-34»

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

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

: Received 25 April 2022;
: Accepted 30 April 2022.
: Early Access date (05/05/2022).
: DOI: 10.7399/fh.13281

An error has been detected in the English version of the article «**A guide for the administration of oral antineoplastic in patients with swallowing disorders**», published in **Farm Hosp. 2021;46(3):126-34**:

In Table 1. Line 1 relative to ABIRATERONE film-coated tablets (Zytiga®).

Where it says:

The manufacturer recommends crushing or dissolving the product due to a potential decrease in efficacy.

Have to say:

The manufacturer no recommends crushing or dissolving the product due to a potential decrease in efficacy.

