

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

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

Originales

- 271** **Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España**
José María Gutiérrez-Urbón, Mercedes Arenere-Mendoza, Edurne Fernández-de-Gamara-Martínez, Aurora Fernández-Polo, Silvia González-Suárez, Jordi Nicolás-Picó, María Eugenia Rodríguez-Mateos, Elena Sánchez-Yáñez
- 282** **Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral**
Carlos Gómez, Juliana Madrigal-Cadauid, Paulo Andrés Giraldo, José Miguel Abad, Juan Alberto Serna, Ángela Segura, Jorge Iván Estrada-Acevedo
- 290** **Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos**
Pau Riera, Nuria Sole, Juan Carlos Suárez, Paula Andrea López, Nuria Fonts, Nuria Rodríguez-Farre, Edurne Fernández de Gamara-Martínez, Indalecio Morán
- 296** **Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes naïve biológicos con colitis ulcerosa**
Alejandro Valcuende-Rosique, Joaquín Borrás-Blasco, Sandra Martínez-Badal, Xavier Cortes, Celia Aparicio-Rubio, Elvira Casterá-Melchor
- 301** **Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna)**
Dulce Guerra-Estévez, Cristina Palomo-Palomo, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malía, M. Mercedes Romero-Alonso

Caso clínico

- 308** **Intoxicación por dióxido de cloro**
David Brandariz-Núñez, Ana María Balado-Alonso, María De La Cámara-Gómez, José Manuel Fandiño-Orgueira, María Isabel Martín-Herranz

Protocolo

- 311** **Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION**
Lupe Rodríguez-de Francisco, Aitana Rodríguez-Pérez, Marta Mejías-Trueba, Idoia Beobide-Tellería, Ana María Juanes-Borrego, Virginia Saavedra-Quirós, Isabel María Carrión-Madroñal



Farmacia HOSPITALARIA

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

FUNDADA EN 1977 POR LA JUNTA DIRECTIVA DE LA S.E.F.H.



Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
Hospital Ramon y Cajal. Madrid
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Subdirectora

Dra. María Queralt Gorgas-Torner
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona
mgorgas@vhebron.net

Farmacia Hospitalaria es una revista bimestral (6 números al año), dirigida a los profesionales especialistas en farmacia hospitalaria. Desde 1977 es el órgano de expresión científica de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y publica artículos que tengan relación con algún aspecto de la farmacoterapia o del desarrollo profesional de la especialidad a la que la representa y que le sean remitidos en idioma español o inglés.

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

- Bases de datos bibliográficas: CINHAI, Emerging Sources Citation Index, EMBASE Excerpta Medica, Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECS), Índice Español de Ciencia Y Tecnología (ICyT), Índice Médico Español (IME), International Pharmaceutical Abstracts (IPA), MEDLINE, REDIB (Red Iberoamericana de Innovación y Conocimiento Científico), Scopus.
- Colecciones de revistas: Dialnet, Latindex, Medes, Scientific Electronic Library Online (SciELO).

Cuadro estadísticas SJR

<http://www.scimagojr.com/journalsearch.php?q=21811&tip=sid&clean=0>

Normas de publicación de la revista: http://www.grupoaulamedica.com/FH/normas_de_publicacion.asp



Órgano oficial de expresión científica de la 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 Queral 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

M.ª Estela Moreno Martínez
Hospital de la Santa Creu
i Sant Pau.
Barcelona. España
mmorenom@sanpau.cat

Carlos Codina Jane
Hospital Clinic.
Barcelona. España
ccodina@clinic.ub.es

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Urduliz -
Alfredo Espinosa. OSI Uribe.
Urduliz. Bizkaia. España
mariaolatz.ibarrabarrueta@osakidetza.eus

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

Ana Belén Guisado Gil
Hospital Virgen del Rocío.
Sevilla. España
anaguigil@gmail.com

Eva Delgado Silveira
Hospital Ramón y Cajal.
Madrid. España
eva.delgado@salud.madrid.org

M.ª José Otero López
Hospital Universitario Salamanca.
Salamanca. España
mjotero@telefonica.net

Bernardo Santos Ramos
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Servicio Andaluz de Salud.
Sevilla. España
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

David Conde
Hospital del Mar.
Barcelona. España
DConde@parcdesalutmar.cat

Vicente Gimeno Ballester
Hospital Miguel Servet.
Zaragoza. España
vgimenob@salud.aragon.es

Daniel Sevilla Sanchez
Hospital Parc Sanitari Pere Virgili.
Barcelona. España
danielsevillasanchez@gmail.com

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 Mangues Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. España
mmangues@sanpau.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.uvnu.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 5.
Septiembre-Octubre 2022

Originales

- 271 **Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España**
José María Gutiérrez-Urbón, Mercedes Arenera-Mendoza, Edurne Fernández-de-Gamara-Martínez, Aurora Fernández-Polo, Silvia González-Suárez, Jordi Nicolás-Picó, María Eugenia Rodríguez-Mateos, Elena Sánchez-Yáñez
- 282 **Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral**
Carlos Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Paulo Andrés Giraldo, José Miguel Abad, Juan Alberto Serna, Ángela Segura, Jorge Iván Estrada-Acevedo
- 290 **Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos**
Pau Riera, Nuria Sole, Juan Carlos Suárez, Paula Andrea López, Nuria Fonts, Nuria Rodríguez-Farre, Edurne Fernández de Gamara-Martínez, Indalecio Morán
- 296 **Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CTP13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa**
Alejandro Valcuende-Rosique, Joaquín Borrás-Blasco, Sandra Martínez-Badal, Xavier Cortes, Celia Aparicio-Rubio, Elvira Casterá-Melchor
- 301 **Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna)**
Dulce Guerra-Estévez, Cristina Palomo-Palomo, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malia, M. Mercedes Romero-Alonso

Caso clínico

- 308 **Intoxicación por dióxido de cloro**
David Brandariz-Núñez, Ana María Balado-Alonso, María De La Cámara-Gómez, José Manuel Fandiño-Orgeira, María Isabel Martín-Herranz

Protocolo

- 311 **Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION**
Lupe Rodríguez-de Francisco, Aitana Rodríguez-Pérez, Marta Mejías-Trueba, Idoia Beobide-Tellería, Ana María Juanes-Borrego, Virginia Saavedra-Quirós, Isabel María Carrión-Madroñal



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 46. Number 5.
September-October 2022

Originals

- 271 PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals
José María Gutiérrez-Urbón, Mercedes Arenere-Mendoza, Edurne Fernández-de-Gamara-Martínez, Aurora Fernández-Polo, Silvia González-Suárez, Jordi Nicolás-Picó, María Eugenia Rodríguez-Mateos, Elena Sánchez-Yáñez
- 282 Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral therapy
Carlos Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Paulo Andrés Giraldo, José Miguel Abad, Juan Alberto Serna, Ángela Segura, Jorge Iván Estrada-Acevedo
- 290 Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases
Pau Riera, Nuria Sole, Juan Carlos Suárez, Paula Andrea López, Nuria Fonts, Nuria Rodríguez-Farre, Edurne Fernández de Gamara-Martínez, Indalecio Morán
- 296 Evaluation of persistence, retention "rate" and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis
Alejandro Valcuende-Rosique, Joaquín Borrás-Blasco, Sandra Martínez-Badal, Xavier Cortes, Celia Aparicio-Rubio, Elvira Casterá-Melchor
- 301 Self-reported adverse events within the seven days following the Spikevax® (Moderna) vaccination
Dulce Guerra-Estévez, Cristina Palomo-Palomo, Alberto Parrado-González, Julia Estaire-Gutiérrez, Miguel Reyes-Malia, M. Mercedes Romero-Alonso

Clinical case

- 308 Toxicity induce by chlorine dioxid
David Brandariz-Núñez, Ana María Balado-Alonso, María De La Cámara-Gómez, José Manuel Fandiño-Orgueira, María Isabel Martín-Herranz

Protocol

- 311 Validation protocol of the LESS-CHRON deprescription tool in multimorbidity patients. LESS-CHRON-VALIDATION Project
Lupe Rodríguez-de Francisco, Aitana Rodríguez-Pérez, Marta Mejías-Trueba, Idoia Beobide-Tellería, Ana María Juanes-Borrego, Virginia Saavedra-Quirós, Isabel María Carrión-Madroñal



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España

PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals

José María Gutiérrez-Urbón¹, Mercedes Arenere-Mendoza²,
Edurne Fernández-de-Gamarra-Martínez³, Aurora Fernández-Polo⁴,
Silvia González-Suárez⁵, Jordi Nicolás-Picó⁶, María Eugenia Rodríguez-Mateos⁷,
Elena Sánchez-Yáñez⁸

¹Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. España. ²Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. ³Servicio de Farmacia. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España. ⁵Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. España. ⁶Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona. España. ⁷Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto del Mar. Cádiz. España. ⁸Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. España.

Autor para correspondencia

José María Gutiérrez Urbón
Avenida As Xubias, 84.
15006 La Coruña. España.

Correo electrónico:
Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es

Recibido el 17 de noviembre de 2021;
aceptado el 17 de enero de 2022.
Early Access date (08/02/2022).
DOI: 10.7399/fh.13152

Cómo citar este trabajo

Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarra-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J, Rodríguez-Mateos ME, Sánchez-Yáñez E. Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España. Farm Hosp. 2022;46(5):271-81.

Resumen

Objetivo: Conocer la prevalencia y el grado de adecuación del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles mediante una revisión sistemática transversal realizada por farmacéuticos.

Método: Estudio multicéntrico, nacional, transversal sobre el 10% de los pacientes ingresados en los hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. La participación de los hospitales fue voluntaria y la selección de la población aleatoria. De la población se disgregó la muestra de estudio, constituida por los pacientes que recibían el día del corte al menos un antimicrobiano perteneciente a los grupos J01, J02, J04, J05AB, J05AD y J05AH del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sobre la muestra de estudio, el farmacéutico realizó un registro y evaluación de la adecuación del tratamiento antimicrobiano siguiendo una metódica propuesta y validada por el Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al Paciente con Enfermedad Infecciosa de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La metódica de evaluación consideró cada una de las dimensiones que conforman la prescripción del antimicrobiano e incluyó un algoritmo para calificar la prescripción global como adecuada, mejorable, inadecuada y no valorable.

Abstract

Objective: To determine the prevalence and appropriateness of antimicrobial use in Spanish hospitals through a pharmacist-led systematic cross-sectional review.

Method: A nationwide multicenter cross-sectional study was conducted on 10% of the patients admitted to the participating hospitals on one day in April 2021. Hospital participation was voluntary, and the population was randomly selected. The study sample was made up of patients who, on the day of the study, received at least one antimicrobial belonging to groups J01, J02, J04, J05AB, J05AD or J05AH in the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. The pharmacist in charge made a record and carried out an evaluation of the appropriateness of antimicrobial use following a method proposed and validated by the Pharmaceutical Care of Patients with Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. The evaluation method considered each of the items comprising antimicrobial prescriptions. An algorithm was used to assess prescriptions as appropriate, suboptimal, inappropriate and unevaluable.

PALABRAS CLAVE

Programas de optimización del uso de antimicrobianos;
Indicadores de calidad de la atención de la salud; Estudios transversales; Utilización de medicamentos; Antiinfecciosos.

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Quality indicators healthcare;
Cross-sectional studies; Drug utilization; Anti-infective 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.

Resultados: Participaron 103 hospitales y se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana, 424 (28,3%) en combinación. La prevalencia de los antimicrobianos más frecuentes fue: amoxicilina-clavulánico 7,2%, ceftriaxona 6,4%, piperacilina-tazobactam 5,8% y meropenem 4,0%. Respecto a la adecuación del tratamiento la prescripción, fue considerada adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2%. Las dimensiones que más influyeron en la calificación de la prescripción como mejorable fueron el registro en la historia clínica, la elección del agente, la duración del tratamiento y la monitorización de la eficacia y seguridad, y como inadecuada la indicación de antimicrobiano.

Conclusiones: La metódica utilizada permite conocer la prevalencia y adecuación del uso de antimicrobianos, paso previo para diseñar y emprender acciones de mejora y medir el impacto de su implantación en el marco de los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Introducción

El uso inadecuado de antimicrobianos en los hospitales es un hecho que asumimos como cierto en mayor o menor medida, aunque es difícil de cuantificar por las dificultades metodológicas y prácticas que conlleva su medida y por la falta de estandarización de su evaluación. Diversos estudios en distintos países sitúan el uso hospitalario inadecuado de antimicrobianos entre el 16 y 70%¹⁻⁴. Las consecuencias del uso excesivo o inapropiado de antimicrobianos son el incremento del riesgo de efectos adversos, incluida la infección por *Clostridioides difficile*, el fracaso terapéutico con afectación potencial sobre la morbilidad y mortalidad, la selección de microorganismos resistentes y el aumento de costes en salud^{5,7}.

Especialmente relevante es el incremento de resistencias bacterianas a los antimicrobianos, que se ha convertido en un problema de salud mundial. La Organización Mundial de la Salud establece como uno de los cinco objetivos estratégicos para la lucha frente a las resistencias microbianas la optimización del uso de los antimicrobianos⁸.

Los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA) se están implantando progresivamente en nuestros hospitales. Entre sus objetivos se encuentran mejorar los resultados clínicos, minimizar los efectos adversos incluyendo las resistencias y medir y mejorar el uso apropiado de los agentes antimicrobianos para garantizar una terapia coste-efectiva^{9,10}.

Se han propuesto diversas estrategias para estimar la calidad del uso de los antimicrobianos en distintos ámbitos. Una de ellas consiste en establecer indicadores de calidad del uso basados en el consumo^{11,12}. Sin embargo, el método más empleado para evaluar la prevalencia y el uso de los antimicrobianos son los estudios transversales^{13,14}. Éstos se realizan generalmente en un solo día y constituyen una herramienta eficiente cuando el tiempo y los recursos no permiten llevar a cabo un estudio longitudinal. Una muestra significativa puede proporcionar información sobre la prescripción antibiótica en distintos momentos del curso del tratamiento. En España, la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) registra anualmente la prevalencia del uso de antimicrobianos en los hospitales¹⁵.

La evaluación de una prescripción de fármacos antimicrobianos debe considerar varias dimensiones como son la indicación, el espectro, la posología, la duración, la monitorización de eficacia y seguridad y el registro. El mayor problema para realizar una evaluación sistemática de una prescripción antimicrobiana es la falta de estandarización en su metódica, por la complejidad que conlleva la evaluación de cada uno de estos aspectos. Otro punto crítico es la carga de subjetividad en la evaluación y la variabilidad entre observadores¹⁶⁻¹⁸.

El objetivo del estudio PAUSATE fue evaluar la prevalencia y el grado de adecuación del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles mediante una revisión sistemática transversal realizada por farmacéuticos.

Métodos

Diseño del estudio

Estudio multicéntrico, nacional, transversal sobre el 10% de los pacientes ingresados en los hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. Se eligió este porcentaje de muestra para evitar una excesiva carga

Results: One-hundred three hospitals participated in the study and the treatment of 3,568 patients was reviewed. A total of 1,498 (42.0%) patients received antimicrobial therapy, 424 (28.3%) of them in combination therapy. The most commonly prescribed antimicrobials were amoxicillin-clavulanic acid (7.2%), ceftriaxone (6.4%), piperacillin-tazobactam (5.8%), and meropenem 4.0%. As regards appropriateness, prescriptions were considered appropriate in 34% of cases, suboptimal in 45%, inappropriate in 19% and unevaluable in 2%. The items that most influenced the assessment of a prescription as suboptimal were completeness of medical record entries, choice of agent, duration of treatment and monitoring of efficacy and safety. The item that most influences the assessment of a prescription as inappropriate was the indication of antimicrobial agent.

Conclusions: The method used provided information on the prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials, a preliminary step in the design and implementation of actions aimed at measuring the impact of the use of antimicrobials within the antimicrobial stewardship programs.

de trabajo en hospitales de mayor tamaño y fomentar la participación masiva. La participación de los hospitales fue voluntaria y canalizada a través de la lista de correo de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Para cada centro se nominó un farmacéutico investigador. Opcionalmente podían participar farmacéuticos colaboradores para ayudar en la recogida de datos, pero la toma de decisiones sobre la evaluación fue responsabilidad del farmacéutico investigador.

El farmacéutico investigador de cada centro eligió un día dentro del periodo de estudio para realizar el corte de prevalencia. La población de estudio se escogió seleccionando de forma aleatoria el 10% de los pacientes ingresados el día del corte, sin excluir ningún servicio clínico. El método de aleatorización fue de libre elección en cada centro, aunque se proporcionaron instrucciones para hacerlo a través de una hoja de cálculo Excel.

De la población se disgregó la muestra de estudio, constituida por los pacientes que recibían el día del corte al menos un antimicrobiano perteneciente a los grupos J01 (antibacterianos para uso sistémico), J02 (antimicóticos para uso sistémico), J04 (antimicobacterias), J05AB (antivirales de acción directa nucleósidos y nucleótidos excluyendo inhibidores de la transcriptasa reversa), J05AD (antivirales de acción directa derivados del ácido fosfónico) y J05AH (antivirales de acción directa inhibidores de la neuramidasa) del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC)¹⁹.

Sobre la muestra de estudio el farmacéutico investigador realizó un registro y evaluación de la adecuación del tratamiento antimicrobiano siguiendo una metódica definida que fue propuesta y validada por los miembros del comité coordinador del Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al Paciente con Enfermedad Infecciosa (AFInf) de la SEFH²⁰ (Tabla 1) y basada en indicadores de calidad del uso hospitalario de antimicrobianos descritos en la literatura^{21,22}.

Metódica de evaluación

La evaluación de cada prescripción antimicrobiana se realizó cumplimentando un formulario que incluía las dimensiones de indicación de tratamiento antimicrobiano, elección del agente antimicrobiano, momento de administración de la primera dosis, dosis y frecuencia de administración, vía de administración, duración del tratamiento, monitorización de eficacia y efectos adversos y registro en la historia clínica. Cada dimensión es calificada por el farmacéutico investigador de cada centro según las directrices de la tabla 1.

La evaluación se realizó de forma transversal, no longitudinal, en todas las dimensiones excepto en la duración del tratamiento, que se hace de forma retrospectiva una vez finalizado el tratamiento antimicrobiano. Se priorizó que la evaluación se realizase el mismo día del corte y en su defecto los días inmediatamente posteriores para que el evaluador dispusiese de la misma información clínica y microbiológica que el prescriptor.

Criterios de calificación de la prescripción

De forma global la prescripción se consideró adecuada si fue calificada como adecuada en todas las dimensiones (en registro en historia

Tabla 1. Metodica AFin de la evaluación de la prescripción

Indicación de tratamiento antimicrobiano	
Adecuada	Existe una infección bacteriana, fúngica o vírica confirmada o una probabilidad razonable de que el paciente la sufra. Está indicado realizar profilaxis antimicrobiana quirúrgica o médica.
Inadecuada	No existe una infección bacteriana, fúngica o vírica confirmada o una probabilidad razonable de que el paciente la tenga. No está indicado realizar profilaxis antimicrobiana quirúrgica o médica.
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Elección del agente antimicrobiano	
Adecuada	El agente antimicrobiano es el de elección en los protocolos o guías locales o en su defecto en las guías de referencia nacionales o internacionales o en su defecto a criterio del evaluador.
Mejorable	Existen alternativas más adecuadas pero el agente prescrito es eficaz para curar o prevenir la infección.
Inadecuada	El agente antimicrobiano está contraindicado o es insuficiente para curar o prevenir la infección.
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Momento de administración de la primera dosis	
Adecuada	En sepsis grave/ <i>shock</i> séptico antes de que pase 1 hora desde el inicio de los síntomas. En infección grave antes de que pasen 6 horas del inicio de los síntomas o llegada al hospital. En profilaxis antibiótica quirúrgica entre 15-60 minutos antes de la incisión quirúrgica (excepto antibióticos de vida media larga o que requieran perfusión prolongada).
Inadecuada	No se cumple ninguno de los criterios anteriores.
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Dosis y frecuencia de administración	
Adecuada	La dosis y frecuencia de administración son las reflejadas en las guías locales o de referencia y/o están adaptadas a la gravedad de la infección y las condiciones del paciente.
Mejorable	La dosis y frecuencia de administración son eficaces para curar la infección, pero pueden producir problemas menores relacionados con su uso (p. ej., no ajuste de dosis en insuficiencia renal con riesgo menor de toxicidad).
Inadecuada	La dosis y vía de administración son ineficaces para curar o prevenir la infección y/o pueden producir problemas mayores relacionados con su uso (p. ej., dosis insuficiente con riesgo de ineficacia, o dosis excesiva con riesgo mayor de toxicidad, etc.).
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Vía de administración	
Adecuada	La vía de administración es la reflejada en las guías locales o de referencia y/o está adaptada a la gravedad de la infección y las condiciones del paciente.
Mejorable	La vía de administración es eficaz para curar la infección pero puede producir problemas menores relacionados con su uso (p. ej., no paso a vía oral si indicado, etc.).
Inadecuada	La vía de administración es ineficaz para curar o prevenir la infección y/o puede producir problemas mayores relacionados con su uso (p. ej., vía oral en infección grave).
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Duración del tratamiento	
Adecuada	Profilaxis antibiótica quirúrgica: dosis única o duración establecida en protocolos o guías locales. Tratamiento: duración recomendada en protocolos o guías locales o en su defecto en las guías de referencia nacionales o internacionales o en su defecto a criterio del evaluador.
Excesiva	Duración al menos un 50% mayor que la recomendada.
Corta	Duración al menos un 50% menor que la recomendada.
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Monitorización de eficacia y seguridad	
Adecuada	Se han realizado todas las acciones pertinentes para controlar la eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano (p. ej., control de fiebre, leucocitosis, biomarcadores si procede; retirada de hemocultivos de control en bacteriemia por <i>S. aureus</i> ; hemograma en tratamiento con linezolid; creatinina sérica en tratamiento con aminoglucósidos y vancomicina, etc.).
Mejorable	No se han realizado todas las acciones pertinentes para controlar la eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano con riesgo menor de fracaso terapéutico o toxicidad.
Inadecuada	No se han realizado todas las acciones pertinentes para controlar la eficacia y seguridad del tratamiento antimicrobiano con riesgo mayor de fracaso terapéutico o toxicidad.
Dudosa	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.
Registro en historia clínica	
Completo	En la historia clínica está bien documentada la justificación, cambios y suspensión del tratamiento antimicrobiano.
Insuficiente	En la historia clínica no está bien documentada la justificación, cambios y suspensión del tratamiento antimicrobiano.
Dudoso	Tengo dudas o no dispongo de elementos de juicio suficientes.

AFin: Atención Farmacéutica al paciente con enfermedad infecciosa.

clínica completo); mejorable si fue considerada adecuada o mejorable en todas las dimensiones (adecuada o excesiva en duración del tratamiento y completo o insuficiente en registro en historia clínica); inadecuada si fue calificada así en alguna dimensión (corta en duración del tratamiento). Si una prescripción contuvo dos o menos calificaciones dudosas, no alteró la valoración de adecuada, mejorable o inadecuada, excepto si coincidieron de forma simultánea como dudosas la indicación de antibioterapia y elección del agente, en cuyo caso se consideró no valorable. Si contuvo tres o más dudosas se calificó como no valorable, excepto si contuvo alguna calificación inadecuada (corta en duración del tratamiento), en cuyo caso la prescripción se consideró inadecuada.

Recogida de datos

Los datos se extrajeron de los registros de información de la historia clínica del paciente y en caso necesario contactando con el médico prescriptor.

Las variables recogidas para cada centro participante fueron: número de camas, censo de pacientes el día del corte y número de pacientes seleccionados con prescripción de al menos un antimicrobiano. Las variables recogidas para cada paciente fueron sexo, edad, unidad clínica responsable y agente/s antimicrobiano/s activos, y la evaluación de la prescripción se realizó según los criterios de la tabla 1 en un formulario diseñado al efecto.

Los datos se recopilaron y gestionaron utilizando las herramientas de captura electrónica de datos de REDCap (Research Electronic Data Capture) facilitado por la SEFH²³.

Aspectos éticos

El estudio obtuvo dictamen favorable del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (Código del Promotor: AFI-AMO-2019-01, Código de Registro: 2019/258). El comité decidió que

no se requería el consentimiento informado del paciente. La dirección de cada centro participante fue informada prospectivamente sobre el diseño y método del estudio y aceptó su participación. Los investigadores principales y colaboradores no percibieron remuneración alguna por su trabajo. Los prescriptores fueron contactados personalmente después de la revisión del tratamiento antimicrobiano si la prescripción parecía tener consecuencias negativas para el paciente a la vista de la evaluación del investigador.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando el *Statistical Program for Social Sciences* (SPSS versión 20). Tanto para el análisis de la prevalencia como de la adecuación del tratamiento antimicrobiano se aplicó estadística descriptiva simple.

Resultados

Participaron 103 hospitales repartidos de forma heterogénea por el territorio nacional. La composición por tamaño de hospital se refleja en la figura 1 y muestra una distribución que no es proporcional con la real, con un mayor peso en el estudio PAUSATE de hospitales de mayor tamaño.

Se revisaron las prescripciones de 3.568 pacientes, de los que recibieron antimicrobianos 1.498 (42,0%). De éstos, 862 (57,5%) eran hombres, la mediana de edad fue de 69 años, rango (0-101) y estaban ingresados el 46,6% en una unidad médica, el 31,2% en una unidad quirúrgica, el 9,9% en una unidad de críticos, el 8,4% en una unidad de oncohematología, el 3,1% en una unidad de pediatría y el 0,8% en otras unidades. De los pacientes con terapia antimicrobiana, 1.449 (96,7%) recibieron al menos un antibacteriano, 126 (8,4%) al menos un antifúngico y 80 (5,3%) al menos un antivírico. La prevalencia del uso de los agentes antimicrobianos más frecuentes se recoge en la tabla 2.

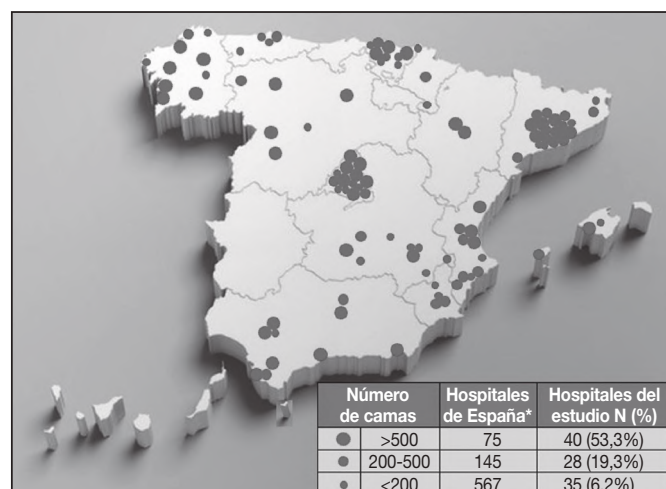
De los pacientes que recibieron terapia antimicrobiana, 424 (28,3%) lo hicieron en combinación; 358 (23,9%) recibieron al menos dos antibac-

Tabla 2. Prevalencia del uso de los antimicrobianos más prescritos

Antimicrobiano*	Prevalencia		Antimicrobiano*	Prevalencia	
	N	(%)		N	(%)
Amoxicilina-clavulánico	258	7,2%	Cloxacilina	19	0,5%
Ceftriaxona	230	6,4%	Gentamicina	19	0,5%
Piperacilina-tazobactam	207	5,8%	Imipenem	17	0,5%
Meropenem	141	4,0%	Voriconazol	17	0,5%
Levofloxacino	117	3,3%	Amikacina	15	0,4%
Cefazolina	106	3,0%	Anfotericina B	15	0,4%
Ciprofloxacino	87	2,4%	Fosfomicina	14	0,4%
Cotrimoxazol	87	2,4%	Teicoplanina	14	0,4%
Linezolid	75	2,1%	Anidulafungina	13	0,4%
Vancomicina	64	1,8%	Colistimetato	13	0,4%
Fluconazol	62	1,7%	Posaconazol	13	0,4%
Metronidazol	47	1,3%	Cefepime	12	0,3%
Aciclovir	45	1,3%	Ganciclovir	11	0,3%
Daptomicina	38	1,1%	Remdesivir	11	0,3%
Azitromicina	34	1,0%	Cefotaxima	10	0,3%
Cefuroxima	34	1,0%	Ceftazidima-avibactam	10	0,3%
Ertapenem	30	0,8%	Aztreonam	9	0,3%
Ampicilina	26	0,7%	Caspofungina	9	0,3%
Clindamicina	26	0,7%	Valganciclovir	8	0,2%
Ceftazidima	21	0,6%	Ceftarolina	7	0,2%

*Incluye vías de administración oral, parenteral e inhalada.

Figura 1. Distribución y tamaño de los hospitales participantes.



*Fuente: Catálogo Nacional de Hospitales 2019 del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

terianos y 120 pacientes (8,0%) fueron tratados con la asociación de un betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y un agente con actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente.

Respecto a la adecuación del tratamiento, la prescripción fue considerada adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2% (Tabla 3).

Las dimensiones que más influyeron en la calificación de la prescripción como mejorable fueron el registro en la historia clínica, la elección del agente antimicrobiano, la duración del tratamiento y la monitorización de eficacia y seguridad. El 21% de los casos en que la prescripción fue calificada como mejorable se motivó exclusivamente por el registro incompleto en la historia clínica (en el 79% de los casos restantes confluyeron varias dimensiones). La dimensión que más influyó en la calificación de la prescripción como inadecuada fue la indicación de tratamiento antimicrobiano, con un 8% de las prescripciones en las que el antimicrobiano se consideró como no necesario.

Discusión

El estudio PAUSATE es el primer estudio de ámbito nacional en España que mide de forma simultánea la prevalencia y adecuación del uso hospitalario de los antimicrobianos por medio de una encuesta de prevalencia.

Los datos de prevalencia obtenidos en el estudio PAUSATE son similares a los aportados en la última encuesta del informe RENAWE del año 2019¹⁵.

Así, en el estudio PAUSATE el 42% de los pacientes revisados recibían al menos un antimicrobiano, frente al 45,8% de la encuesta RENAWE. Hay que tener en cuenta que ambos estudios difieren en la composición de los grupos ATC considerados, de forma que el estudio RENAWE, a diferencia del estudio PAUSATE, incluye los grupos A07 y P01 y excluye el J04 (excepto para aquellos agentes utilizados para bacterias no tuberculosas) y J05, si bien estos grupos engloban a agentes con pequeña repercusión en el consumo (prevalencia inferior a 2,5% cada grupo). En el estudio PAUSATE, el 28,3% de los pacientes que recibieron antimicrobianos lo hicieron en combinación frente al 27,7% de la encuesta RENAWE.

Entre los 10 antimicrobianos con mayor consumo en el estudio PAUSATE 9 coinciden en la encuesta RENAWE y las posiciones son casi superponibles, aunque los porcentajes de prevalencia de antimicrobianos de amplio espectro como piperacilina-tazobactam, meropenem y linezolid son ligeramente superiores en el estudio PAUSATE respecto a la encuesta RENAWE (5,8%, 4,0% y 2,1% versus 5,2%, 3,5% y 1,8%, respectivamente) y otros antimicrobianos como amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, cefazolina y ciprofloxacino son superiores en la encuesta RENAWE respecto al estudio PAUSATE (8,9%, 4,9%, 4,6% y 2,9% versus 7,2%, 3,3%, 3,0% y 2,4%, respectivamente), dato que es consecuente con el mayor peso en el estudio PAUSATE de hospitales de mayor tamaño y, en consecuencia, probablemente de mayor complejidad e incidencia de infecciones nosocomiales y microorganismos resistentes.

Otros datos que pudieron reflejar esta circunstancia es la mayor prevalencia de antifúngicos en el estudio PAUSATE respecto a RENAWE (8,4% versus 3,7%) y el alto porcentaje de pacientes en el estudio PAUSATE con la asociación de un betalactámico con actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa* y un agente con actividad frente a *Staphylococcus aureus* meticilín-resistente (8,0%).

A diferencia de la encuesta RENAWE, el estudio PAUSATE se ha limitado a recoger datos de prevalencia y adecuación de uso de los antimicrobianos, sin registrar información sobre la indicación de uso de antimicrobianos (profilaxis, terapia empírica o dirigida e infección comunitaria o nosocomial), y factores de riesgo del paciente (comorbilidades, inmunosupresión, dispositivos e implantes, etc.).

Tabla 3. Grado de adecuación por dimensiones y prescripción global

Dimensión	Grado de adecuación (%)			
	Adecuada	Mejorable	Inadecuada	Dudosa
Indicación de antimicrobiano	88%		8%	4%
Elección del agente	71%	23%	3%	3%
Momento de la primera dosis	86%		6%	8%
Dosis y frecuencia de administración	87%	7%	4%	2%
Vía de administración	89%	9%	1%	1%
Duración del tratamiento	69%	19%	2%	10%
Monitorización de eficacia y seguridad	75%	17%	4%	4%
Registro en la historia clínica	53%		34%	13%
Prescripción global	34%	45%	19%	2%

El Plan Nacional frente a la Resistencia a los Antibióticos (PRAN) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recoge mapas de consumo hospitalario de antimicrobianos expresados en dosis diarias definidas por cada 1.000 habitantes y día²⁴. Aunque no se pueden comparar directamente con los datos de prevalencia del estudio PAUSATE porque, tanto la metodología como las unidades de medida son distintas, se observa que entre los cinco antibióticos con mayor consumo coinciden cuatro en el estudio de prevalencia PAUSATE.

La literatura internacional recoge que entre el 16 y el 70% de los tratamientos con antimicrobianos son inadecuados. Este dato procede de múltiples estudios que, por regla general, son de baja calidad y muy heterogéneos en su diseño y metodología. En España existen escasos estudios publicados que revelen la proporción del uso hospitalario inadecuado de antimicrobianos y son de carácter unicéntrico y/o en áreas concretas de hospitalización^{25,27}.

El principal problema de la valoración de la calidad del uso de los antimicrobianos es que no existe un método estandarizado para su realización que contemple todas las dimensiones que componen la prescripción antimicrobiana y que defina el baremo de cada una de estas dimensiones y por extensión la calificación de la prescripción en su globalidad.

Otro punto crítico de la evaluación de la prescripción de antimicrobianos es la variabilidad interobservador. La subjetividad en la evaluación de la prescripción de antimicrobianos es una consecuencia de la incertidumbre inherente que conlleva en muchos casos el abordaje de la enfermedad infecciosa y el manejo de la antibioterapia.

En el estudio PAUSATE hemos intentado minimizar estos aspectos con una metodología establecida por el grupo AFinf basada en un formulario de evaluación con registros concretos y objetivos, referidos a las guías locales o, en su ausencia, a las guías nacionales o internacionales de referencia y llevado a cabo por farmacéuticos con experiencia en la atención de pacientes con enfermedades infecciosas e integrantes en muchos casos de los equipos PROA de sus centros.

Los resultados del estudio PAUSATE reflejan que el 45% de las prescripciones de antimicrobianos son mejorables y el 19% inadecuadas.

En el análisis por dimensiones, la que obtiene un mayor margen de mejora es el registro en la historia clínica, que resulta insuficiente en el 34% de las prescripciones. Esta dimensión no se consideró con competencia para calificar la prescripción global como inadecuada, pero motivó que una de cada cinco prescripciones evaluadas como mejorables no fuera adecuada.

Documentar el plan del manejo clínico, así como reflejar la selección del tratamiento antimicrobiano junto con su indicación y duración, son recomendaciones que se recogen en los PROA^{21,28}. Hacer explícito un plan antibiótico en la historia clínica contribuye a que el médico reflexione las decisiones tomadas, y además facilita la revisión del tratamiento antibiótico.

La elección del agente antimicrobiano fue mejorable en el 23% e inadecuada en el 3% de las prescripciones evaluadas. La calificación como mejorable está relacionada con la no adherencia a los protocolos o guías de referencia y el uso de alternativas terapéuticas igual de eficaces, pero menos seguras, ecológicas o baratas, mientras que la calificación de inadecuada hace referencia a un criterio mayor de ineficacia o seguridad del agente prescrito.

Otras dimensiones con resultados menos favorables fueron la duración del tratamiento (excesiva 19% y corta 2%) y la monitorización de eficacia y seguridad (mejorable 17% e inadecuada 4%).

El resultado más preocupante del estudio es el considerable porcentaje de prescripciones calificadas como inadecuadas (19%), es decir, aquellas en las que, a criterio del evaluador, el paciente no requería un antimicro-

biano o su uso no garantizaba la curación del enfermo o le suponía un perjuicio inasumible. Este dato refuerza la necesidad de implementar medidas para optimizar el uso de los antimicrobianos.

El estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, la participación voluntaria de los centros, aparte de proporcionar una distribución heterogénea y no representativa de la realidad, con mayor peso en el estudio de hospitales de mayor tamaño, puede condicionar un sesgo de selección al participar presuntamente en el estudio los centros que tienen mayor motivación por el uso adecuado de los antimicrobianos. Otro sesgo de selección es que sólo se incluyen en la muestra del estudio los pacientes que reciben al menos un antimicrobiano, sin incluir aquellos que precisen un antimicrobiano y no lo reciban (no se estudia la indicación de antimicrobiano por defecto).

Otra limitación del estudio es la estacionalidad. El uso de antimicrobianos es variable en función de la época del año. El estudio PAUSATE se desarrolló en abril y coincide temporalmente con la encuesta RENAWE que recogió los datos en mayo. Otro factor que pudo distorsionar el uso de antimicrobianos es la presencia de pacientes ingresados con neumonía por el virus SARS-CoV-2. Durante el período de recogida de datos el porcentaje de ocupación de camas hospitalarias por pacientes con infección por SARS-CoV-2 fluctuó entre el 6,4% y el 8,2%²⁹.

El estudio se realizó por farmacéuticos de hospital y esto pudo constituir un sesgo de observador. Se asume que la evaluación de prescripciones de antimicrobianos contiene matices que dependen del criterio del observador. No se ha estudiado la influencia de la titulación del observador en la evaluación de prescripciones de antimicrobianos. En un estudio próximo, como prolongación del presente, se medirá la concordancia de la evaluación entre farmacéuticos y médicos utilizando la metodología AFinf.

En conclusión, el estudio PAUSATE aporta datos actualizados de prevalencia del uso hospitalario de antimicrobianos en España que son consistentes con los publicados previamente en la encuesta RENAWE y los disponibles en los mapas de consumo del PRAN. Asimismo, y de forma pionera, evalúa la adecuación del uso, contemplando todas las dimensiones que conforman la prescripción antimicrobiana. Conocer la prevalencia y adecuación del uso de antimicrobianos es el paso previo para diseñar y emprender acciones de mejora y medir el impacto de su implantación en el marco de los PROA.

Financiación

Exento de financiación. Los autores, investigadores y colaboradores no han recibido remuneración por su participación.

Agradecimientos

Agradecemos la participación de los investigadores y colaboradores que han intervenido en la recogida de los datos. Se relacionan en un anexo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Aportación a la literatura científica

PAUSATE es un estudio de ámbito nacional para medir prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos.

Es el paso previo para el diseño de acciones de mejora en los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Anexo 1. Hospitales participantes y colaboradores

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	José María Gutiérrez Urbón
Hospital Público de Monforte de Lemos	Laura Villaverde Piñeiro
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	Antonio Pérez Landeiro Nerea García Beloso
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	Maria del Pilar Rodríguez Rodríguez

Anexo 1 (cont.). Hospitales participantes y colaboradores

Hospital Universitario Lucus Augusti	Ana López-Vizcaíno Castro Alfonso Martínez Portela
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol	Belén Bardán García Ana María Montero Hernández
Hospital Público da Mariña	Yveth Michelle Tajés González Concepción Castro Rubiños
Hospital Público Virxe da Xunqueira	José Luis Rodríguez Sánchez
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	Patricia Iglesias Neiro Carlos Crespo Diz Claudia Barca Díez
Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela	María Teresa Rodríguez Jato
Hospital del Mar	Daniel Echeverría Esnal Santiago Grau Cerrato
Hospital San Agustín de Linares	María Rosa Cantudo Cuenca
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Carmen Guadalupe Rodríguez González Esther Chamorro de Vega
Hospital Vega Baja Orihuela	Carlos Devesa Garcia Gabriel Martínez Orea
Hospital de Molina	Francisco de Asís López Guerrero Gonzalo Fernández Campuzano
Hospital Morales Meseguer	Dolores Nájera Pérez Lydia Fructuoso
Hospital de Figueres	Virginia Gol Vallés
Hospital Universitari General de Catalunya	María Pilar Marcos Pascua
Hospital General Mancha Centro	M ^o Carmen Conde García
Hospital General Universitario de Ciudad Real	Raúl Pérez Serrano Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra Belén Mayo Canalejo
Hospital universitari Son Espases	Leonor del Mar Periañez Parraga
Hospital Universitario de Cabueñes	Sonia Tembrás Martínez Rubén Pampín Sánchez
Hospital de Barcelona	Ana Ayestarán
Hospital Universitario 12 de Octubre	José Manuel Caro Teller Sara Ortíz Pérez
Hospital Universitario Torrejón de Ardoz	Guadalupe Sevilla Santos
Hospital de Sant Joan de Déu	María Goretti López Ramos
Hospital Clínico de Salamanca	Ana López González Marcos Martín Gil Diego Peña Lorenzo
Sanatorio Sagrado Corazón de Valladolid	Antonio Martín González
Hospital Universitario Santa Cristina	Iratxe Marquínez Alonso
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia	María Pilar Ortega García Pablo Pérez Villalón Marta Zaragoza Rodríguez
Hospital Fundació Esperit Sant	Núria Miserachs Aranda
Hospital Universitari de Bellvitge	Ariadna Padullés Zamora Iria Varela Rey Pol Cleeries Rovira
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Cristina García Gómez Eduardo Tébar Martínez Héctor Alabort Ayllon Juan Manuel Collado Sanz Sonia Ruiz Sánchez Belén Serna Serrano Cristina del Pozo Carlavilla Manuel Clemente Andújar Sergio Planta Paniagua María Rosa Ortiz Navarro José Luis Sánchez Serrano

Anexo 1 (cont.). Hospitales participantes y colaboradores

Hospital Universitari i Politècnic La Fe	Tomás Palanques Pastor Eva Romá Sánchez Hugo Ribes Artero Mireya Fernández Sánchez Eduardo Guerrero Hurtado
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Marta Mejías Trueba María Victoria Gil Navarro Marta Alonso Moreno
Institut Catalá d'Oncologia Badalona	Cristina Ibáñez Collado María Alcalde Rodrigo
Hospital Torrecárdenas	Eduardo Tejedor Tejada Pablo Nieto Guindo
Hospital Can Misses	Fernando Becerril Moreno Lidia Comendador Martínez
Hospital QuironSalud Sagrado Corazón	Ángel Albacete Ramírez
Hospital Universitario de Jaén	Isabel Caba Porras Rocío Contreras Collado Lucía Gutiérrez Lucena Trinidad Vilchez Medina
Hospital Sagrat Cor Barcelona	Neus Pons Llobet Marina de Temple Plá
Complejo Asistencial Universitario de León	Mónica Sáez Villafañe
Fundacion Hospital de Avilés	Paula Raviña Fernández
Hospital La Pedrera	Amparo Navarro Catalá
Hospital Universitario de La Ribera	Paula García Llopis
Hospital Universitario de Jerez	María Teresa Gómez de Travededo y Calvo José Carlos Roldán Morales Valle Sánchez-Matamoros Piazza
Hospital Clínico San Carlos	Rocío Manzano Lorenzo Lidia Ybáñez García
Hospital Universitario de Móstoles	Noelia Garrido Peño Carmen Moriel Sánchez
Hospital de la Vega Lorenzo Guirao	Inmaculada Sánchez Martínez María Muros Ortega Francisco Valiente Borrego
Hospital General Universitario Reina Sofía	Carmen Caballero Requejo Alba María Martínez Soto
Hospital Monte Naranco	Adrián Rodríguez Ferreras Antonia Candás Villar
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria	María Inmaculada Seguí Gregori Ainhoa Saera Serrano Lucía Santiago Martínez
Hospital Puerta de Hierro	Marina Calvo Salvador Inés Gumiel Baena Raquel Sanabrias Fernández de Sevilla María Dolores García Cerezuela Amelia Sánchez Guerrero
Complejo Asistencial de Zamora	José Jiménez Casaus Álvaro Corral Alaejos Inés Gil Navarro José Sebastián Roldán González Carmen Gil Valiño Sonia Fernández Cañabate Guillermo Goda Montijano Marisa Paredes Bernaldo de Quirós Juan Carlos Herrezuelo Castellanos María Dolores Alonso Castañé
Complejo Hospitalario de Puerto Real	Marcelo Domínguez Cantero Carmen María Domínguez Santana
Hospital El Bierzo	Julio Antonio Valdueza Beneitez

Anexo 1 (cont.). Hospitales participantes y colaboradores

Hospital Universitario La Paz	Francisco Moreno Ramos
Hospital de Hellín	Gregorio Romero Candel
Hospital General Universitario de Elche	Carmen Matoses Chirivella Alicia Rochina Astorga Gemma Miralles Andreu
Hospital Germans Trias i Pujol	Marlene Álvarez Martins Lydia Carabias Ané Adrián Vilarino Seijas Carles Quiñones Ribas
Hospital Universitario Donostia	Miren Ercilla Liceaga
Hospital Universitario Miguel Servet	Rafael Huarte Lacunza María Pilar Olier Martínez Andrea Pinilla Rello
Hospital Universitario de Igualada	Joan Serrais Alexandra Retamero
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Gema Baldominos Utrilla Inés Fernández Cebrecos Nerea Fernández Arberas
Hospital QuirónSalud Albacete	Marca Díaz Rangel Emilio José Sevilla Ana Martínez López
Hospital Quirón Barcelona	Diego Mena Carmona Rocío Gil Partal
Hospital General Universitario Castellón	María Dolores Bellés Medall Teresa Cebolla Beltrán María Santos San Segundo
Clínica IMQ Zorrotzaurre	Cristina Garay Sarría
Hospital Comarcal d'Inca	María Jaume Gaya
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Elena Sánchez Yáñez
Hospital Universitario Vall d'Hebron	Ignacio Cardona David Company Herrero
Hospital Universitario Virgen Macarena	Margarita Beltrán García Alicia Aguado Paredes Laura Moñino Domínguez Cristina Castillo Martín Ariana Martínez Suárez Marta Valera Rubio Marisa Moya Martín Santiago Sandoval Fernández del Castillo
Hospital Fremap de Majadahonda	Aixa Fernández Estalella
Hospital Universitario San Juan de Alicante	Rosa María Provencio Arranz Laura Barraión Pérez Juan Campillo López Anais González López
Hospital San Vicente del Raspeig	Lorena Pascual Ramírez María Josefa Cortés Botella
Hospital Universitario Mutua Terrassa	Núria Sanmartí Martínez
Hospital Virgen del Mar	Sonia Cruz Pardos Pilar Angustias Martínez Ortega Elena Rodríguez del Río
Hospital Puerta del Mar	María Eugenia Rodríguez Mateos
Hospital Universitario de Burgos	Marta Ubeira Iglesias Sara Arnáiz Díez Ana Infante Camarero María de Frutos del Pozo
Fundació Hospital Sant Joan de Déu de Martorell	Marta Martí Navarro
Hospital San Eloy	Jaione Bilbao Aguirregomezorta
Clinica La Asunción	Borja Ollo Tejero

Anexo 1 (cont.). Hospitales participantes y colaboradores

Hospital Universitario la Princesa	María de los Desamparados Ibáñez Zurriaga Esther Ramírez Herráiz
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Edurne Fernández de Gamarra Martínez Jesús Ruiz Ramos
Hospital Universitario Basurto	José Antonio Domínguez Menéndez
Hospital Alto Deba	Lorea Arteche Eguizabal Ainhoa Urrutia Losada Saioa Domingo Echaburu
Hospital Urduliz	Eguzkiñe Ibarra García
Hospital Universitario Infanta Elena	Virginia Collados Arroyo Rosalía Fernández Caballero Araceli Henares López Carmen Mayo López
Hospital General de Valdepeñas	Palmira Quero González Pelayo Nieto Gómez
Hospital Clínico Lozano Blesa	Mercedes Arenere Mendoza Jose Manuel Vinuesa Hernando Beatriz Bonaga Serrano
Hospital Universitario Joan XXIII	María Mendoza Aguilera Pilar Ana López Broseta María Ángeles Roch Ventura Erika Esteve Pitarch Laura Canadell Vilarrasa
Organización Sanitaria Integrada Bidasoa	María Idoia Michelena Hernández
Hospital Santa Marina	Joana González Arnáiz
Hospital Universitario Cruces	Mikel Castaño López Beatriz Baza Martínez Beatriz Baza Martínez
Hospital General de Villarrobledo	Ana Isabel Fernández Marchante Nuria Monteagudo Martínez Ismael Pérez Alpuente María Jose de Mora Alfaro Eva Garcia Martínez
Hospital General de Almansa	Ana Ramirez Corcoles José Marco del Río
Hospital Universitario Infanta Cristina	Miguel Ángel Amor García
Hospital San Rafael	María José Fraile Inés Gozalo Nadia Méndez Sandra Gracia
Corporació Sanitària Parc Taulí	Sara Ortonobes Roig
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta	Cristina Díez Vallejo Cristina Toro Blanch Anna Fayet Pérez
Hospital Carmen y Severo Ochoa	Miguel Lamas López Miguel Al-kassam Martínez
Clínica Universidad de Navarra	Irene Aquerreta González
Hospital QuirónSalud Santa Cristina de Albacete	Marca Díaz Rangel Emilio José Sevilla Ana Martínez López

Bibliografía

1. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2019: third Australian report on antimicrobial use and resistance in human health [Internet]. Sydney: ACSQHC; 2019 [consultado 28/12/2021]. Disponible en: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/antimicrobial-resistance/antimicrobial-use-and-resistance-australia-surveillance-system-aura/aura-2019>
2. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef CH, et al. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e14011. DOI: 10.1371/journal.pone.0014011
3. Willemsen I, Van der Kooij T, Van Benthem B, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010;15(46):19715. DOI: 10.2807/ese.15.46.19715-en
4. Saleem Z, Saeed H, Hassali MA, Godman B, Asif U, Yousaf M, et al. Pattern of inappropriate antibiotic use among hospitalized patients in Pakistan: a longitudinal

- surveillance and implications. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:188. DOI: 10.1186/s13756-019-0649-5
5. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, Decarolis DD, Johnson JR, Drenkonja DM. Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:109-16. DOI: 10.1086/669089
 6. Fraser A, Paul M, Almasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, *et al*. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med*. 2006;119:970-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.034
 7. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, *et al*. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48. DOI: 10.1378/chest.09-0087
 8. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [consultado 28/12/2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>
 9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al*. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
 10. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al*. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMSPH consensus document. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-30. DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.001
 11. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, *et al*. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(6):440-5. DOI: 10.1136/qshc.2006.021121
 12. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Perrián-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100. DOI: 10.7399/fh.11163
 13. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MC, Drapier N, Miller M, *et al*, en representación del Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018;6(6):e619-29. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4
 14. Osowicki J, Gwee A, Noronha J, Britton PN, Isaacs D, Lai TB, *et al*. Australia-wide Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescribing in Neonatal Units: How Much and How Good? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):e185-90. DOI: 10.1097/INF.0000000000000719
 15. Informe de vigilancia 2018-2019. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España. Unidad de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, España; 2021.
 16. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, *et al*. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S154-61. DOI: 10.1093/cid/ciu548
 17. Retamar P, Martín ML, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:25-30. DOI: 10.1016/S0213-005X(13)70129-0
 18. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639-44. DOI: 10.1093/cid/ciw658
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC classification index with DDDs, 2021. Oslo, Norway; [Internet] 2020 [consultado 28/12/2021]. Disponible en: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/
 20. Gutiérrez-Urbón JM, y miembros del Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente con enfermedad Infecciosa de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Diseño y validación de la metódica AFinf de evaluación de las prescripciones hospitalarias de antimicrobianos [póster]. Libro de comunicaciones. 66.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. A Coruña; 18-21 octubre 2021; p. 504.
 21. Van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91. DOI: 10.1093/cid/ciu747
 22. Kallen MC, Prins JM. A systematic review of quality indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients. *Infect Dis Rep*. 2017;9(1):6821. DOI: 10.4081/idr.2017.6821
 23. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, *et al*; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
 24. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumo de Antibióticos en Hospitales [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021 [consultado 15/01/2022]. Disponible en: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo>
 25. Osorio G, Fresco L, Monclús E, Carbó M, Ortega M. Adecuación del uso de antibióticos de "Categoría Especial" en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(1):24-31. DOI: 10.37201/req/066.2019
 26. Pareja Rodríguez de Vera A, García Vázquez E, Hernández-Torres A, Yagüe Guirao G, Almanchel Rivadeneyra M, De la Rubia Nieto A, *et al*. Evaluación de la adecuación del uso de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel: Estudio Preliminar a la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA). *Rev Clin Esp*. 2014;214 [Esp Congr]:51.
 27. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega A. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva*. 2015;39(8):459-66. DOI: 10.1016/j.medin.2014.12.006
 28. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use [Internet]. 2015 [consultado 28/12/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
 29. Actualización de la enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Situación en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. [Internet] [consultado 28/12/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_365_COVID-19.pdf



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España

José María Gutiérrez-Urbón¹, Mercedes Arenere-Mendoza²,
Eduarne Fernández-de-Gamarra-Martínez³, Aurora Fernández-Polo⁴,
Silvia González-Suárez⁵, Jordi Nicolás-Picó⁶, María Eugenia Rodríguez-Mateos⁷,
Elena Sánchez-Yáñez⁸

¹Pharmacy Department. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña. Spain. ²Pharmacy Department. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Spain. ³Pharmacy Department. Hospital de la Santa Creu i San Pau. Barcelona. Spain. ⁴Pharmacy Department. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. Spain. ⁵Pharmacy Department. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. Spain. ⁶Pharmacy Department. Hospital Universitari Mútua Terrassa, Barcelona. Spain. ⁷Pharmacy Department. Hospital Universitario Puerto del Mar. Cádiz. Spain. ⁸Pharmacy Department. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Spain.

Author of correspondence

José María Gutiérrez Urbón
Avenida As Xubias, 84.
15006 La Coruña. Spain.

Email:

Jose.Gutierrez.Urbon@sergas.es

Received 17 November 2021;
Accepted 17 January 2022.
Early Access date (08/02/2022).
DOI: 10.7399/fh.13152

How to cite this paper

Gutiérrez-Urbón JM, Arenere-Mendoza M, Fernández-de-Gamarra-Martínez E, Fernández-Polo A, González-Suárez S, Nicolás-Picó J, Rodríguez-Mateos ME, Sánchez-Yáñez E. PAUSATE Study: Prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials in Spanish hospitals. Farm Hosp. 2022;46(5):271-81.

Abstract

Objective: To determine the prevalence and appropriateness of antimicrobial use in Spanish hospitals through a pharmacist-led systematic cross-sectional review.

Method: A nationwide multicenter cross-sectional study was conducted on 10% of the patients admitted to the participating hospitals on one day in April 2021. Hospital participation was voluntary, and the population was randomly selected. The study sample was made up of patients who, on the day of the study, received at least one antimicrobial belonging to groups J01, J02, J04, J05AB, J05AD or J05AH in the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System. The pharmacist in charge made a record and carried out an evaluation of the appropriateness of antimicrobial use following a method proposed and validated by the Pharmaceutical Care of Patients with Infectious Diseases Working Group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy. The evaluation method considered each of the items comprising antimicrobial prescriptions. An algorithm was used to assess prescriptions as appropriate, suboptimal, inappropriate and unevaluable.

KEYWORDS

Antimicrobial stewardship; Quality indicators healthcare; Cross-sectional studies; Drug utilization; Anti-infective agents.

PALABRAS CLAVE

Programas de optimización del uso de antimicrobianos; Indicadores de calidad de la atención de la salud; Estudios transversales; Utilización de medicamentos; Antiinfecciosos.

Resumen

Objetivo: Conocer la prevalencia y el grado de adecuación del uso de antimicrobianos en los hospitales españoles mediante una revisión sistemática transversal realizada por farmacéuticos.

Método: Estudio multicéntrico, nacional, transversal sobre el 10% de los pacientes ingresados en los hospitales participantes un día del mes de abril de 2021. La participación de los hospitales fue voluntaria y la selección de la población aleatoria. De la población se disgregó la muestra de estudio, constituida por los pacientes que recibían el día del corte al menos un antimicrobiano perteneciente a los grupos J01, J02, J04, J05AB, J05AD y J05AH del Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química. Sobre la muestra de estudio, el farmacéutico realizó un registro y evaluación de la adecuación del tratamiento antimicrobiano siguiendo una metodología propuesta y validada por el Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica al Paciente con Enfermedad Infecciosa de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. La metodología de evaluación consideró cada una de las dimensiones que conforman la prescripción del antimicrobiano e incluyó un algoritmo para calificar la prescripción global como adecuada, mejorable, inadecuada y no valorable.



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: One-hundred three hospitals participated in the study and the treatment of 3,568 patients was reviewed. A total of 1,498 (42.0%) patients received antimicrobial therapy, 424 (28.3%) of them in combination therapy. The most commonly prescribed antimicrobials were amoxicillin-clavulanic acid (7.2%), ceftriaxone (6.4%), piperacillin-tazobactam (5.8%), and meropenem 4.0%. As regards appropriateness, prescriptions were considered appropriate in 34% of cases, suboptimal in 45%, inappropriate in 19% and unevaluable in 2%. The items that most influenced the assessment of a prescription as suboptimal were completeness of medical record entries, choice of agent, duration of treatment and monitoring of efficacy and safety. The item that most influences the assessment of a prescription as inappropriate was the indication of antimicrobial agent.

Conclusions: The method used provided information on the prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials, a preliminary step in the design and implementation of actions aimed at measuring the impact of the use of antimicrobials within the antimicrobial stewardship programs.

Resultados: Participaron 103 hospitales y se revisó el tratamiento de 3.568 pacientes, de los que 1.498 (42,0%) recibieron terapia antimicrobiana, 424 (28,3%) en combinación. La prevalencia de los antimicrobianos más frecuentes fue: amoxicilina-clavulánico 7,2%, ceftriaxona 6,4%, piperacilina-tazobactam 5,8% y meropenem 4,0%. Respecto a la adecuación del tratamiento la prescripción, fue considerada adecuada en el 34% de los casos, mejorable en el 45%, inadecuada en el 19% y no valorable en el 2%. Las dimensiones que más influyeron en la calificación de la prescripción como mejorable fueron el registro en la historia clínica, la elección del agente, la duración del tratamiento y la monitorización de la eficacia y seguridad, y como inadecuada la indicación de antimicrobiano.

Conclusiones: La metódica utilizada permite conocer la prevalencia y adecuación del uso de antimicrobianos, paso previo para diseñar y emprender acciones de mejora y medir el impacto de su implantación en el marco de los programas de optimización del uso de antimicrobianos.

Introduction

Inappropriate use of antimicrobials is, to a greater or lesser extent, an undeniable reality in any hospital. However, the degree to which such drugs are inappropriately used is difficult to quantify due to the methodological and practical difficulties inherent in its measurements and the lack of standardized evaluation methods. Various studies in different countries have estimated inappropriate use of antimicrobials in hospitals at levels ranging between 16 and 70%¹⁻⁴. The consequences of the inappropriate use of antimicrobials include an increased risk of adverse events such as *Clostridioides difficile* infection, therapeutic failure with potential effects on morbidity and mortality, selection of resistant microorganisms, and increased health costs⁵⁻⁷.

A particularly relevant phenomenon is the increase observed in bacterial resistance to antimicrobials, which has become a global health problem. The World Health Organization has set the antimicrobial stewardship as one of the five strategic goals in the fight against microbial resistance⁸.

Antimicrobial stewardship programs (ASPs) are being progressively implemented in Spanish hospitals. Their goals include improving clinical outcomes, minimizing adverse events, including resistance, and measuring and improving the appropriate use of antimicrobial agents to ensure the cost-effectiveness of treatments^{9,10}.

Various strategies have been proposed to estimate the quality of antimicrobial use in different settings. One of them consists in establishing quality of use indicators based on consumption^{11,12}. However, the most commonly used method for assessing the prevalence and use of antimicrobials is the performance of cross-sectional studies^{1,13,14}. These are usually carried out in a single day and are an efficient tool when time and resources do not allow for a longitudinal study. A significant sample can provide information on the prescription of antibiotics at different times in the course of treatment. In Spain, the National Epidemiological Surveillance Network (RENAVE) annually records the prevalence of antimicrobial use in hospitals¹⁵.

The evaluation of antimicrobial drug prescriptions should consider several items such as indication, spectrum, dosage, duration, efficacy and safety monitoring, and registration. The biggest problem about performing a systematic evaluation of antimicrobial prescription is the difficulties in using a standardized method due to the complexities inherent in the evaluation of each of these items. Another critical point is the fraction of subjectivity in the evaluation that leads to inter-observer variability¹⁶⁻¹⁸.

The aim of the PAUSATE study was to evaluate the prevalence and degree of appropriateness of antimicrobial use in Spanish hospitals by means of a pharmacist-led cross-sectional systematic review.

Methods

Study design

This was a nationwide multicenter cross-sectional study that analyzed 10% of the patients admitted to the participating hospitals on one day in April 2021. This percentage was chosen to avoid an excessive workload

in larger hospitals and to encourage mass participation. Participation in the study was voluntary and channeled through the mailing list of the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH). Each hospital was required to nominate a research pharmacist. Optionally, other pharmacists could also participate to help with data collection, but the actual evaluations were the responsibility of the research pharmacist.

The research pharmacist at each center chose a day within the study period to perform the prevalence cutoff. The study population was chosen by randomly selecting 10% of the patients admitted on the cutoff day, without excluding any clinical services. The randomization method was freely chosen by each hospital, although instructions were provided to do this using an Excel spreadsheet.

The study sample drawn from randomized patients and consisted of individuals receiving at least one antimicrobial on the day of the cutoff. The agents belonging to the following groups under the Anatomical, Therapeutic and Chemical Classification System (ATC)¹⁹: J01 (systemic antibacterials), J02 (systemic antifungal agents), J04 (antimycobacterials), J05AB (direct-acting nucleotide/nucleoside analogs, excluding reverse transcriptase inhibitors), J05AD (direct acting phosphonic acid derivative antivirals) and J05AH (direct acting neuraminidase inhibitor antivirals).

For every case, the research pharmacist evaluated and recorded the appropriateness of antimicrobial treatment following a methodology proposed and validated by the members of the coordinating committee of the SEFH's AFinf Working Group (Pharmaceutical Care of Patients with Infectious Diseases)²⁰ (Table 1), and derived from on a series of indicators of hospital-based antimicrobial quality described in the literature^{21,22}.

Evaluation method

Each antimicrobial prescription was evaluated by filling in a form that included the items of indications of antimicrobial treatment, antimicrobial agents selected, time of administration of the first dose, dose and frequency of administration, route of administration, duration of treatment, monitoring of efficacy and adverse effects, and completeness of medical record entries. Each item was scored by the research pharmacist of each hospital according to the guidelines provided in table 1.

The evaluation was performed cross-sectionally, rather than longitudinally, in all items except for the duration of treatment, where a retrospective assessment was made once the antimicrobial treatment has been completed. A specific point was made to carry out the evaluation on the same day as the cut-off and, failing that, on the days immediately following, so that the evaluator would have the same clinical and microbiological information as the prescriber.

Prescription assessment criteria

Overall, prescriptions were considered appropriate if they were assessed as appropriate across all items (medical records fully completed); suboptimal if they were considered appropriate or suboptimal across all items (adequate or too long in duration of treatment and it did not affect if medical record entries were complete or incomplete); and inappropriate if it was so assessed in any item (too short in duration of treatment).

Table 1. AFinf method of prescription evaluation

Indication of the antimicrobial treatment	
Appropriate	The patient has a confirmed bacterial, fungal, or viral infection or is reasonably likely to have one. Surgical or medical antimicrobial prophylaxis is indicated.
Inappropriate	The patient does not have a confirmed bacterial, fungal or viral infection and is not likely to have one. Surgical or medical antimicrobial prophylaxis is not indicated.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Selection of the antimicrobial agent	
Appropriate	The antimicrobial agent is the one of choice according to local protocols or guidelines or failing that, in national or international guidelines or failing that, at the discretion of the observer.
Suboptimal	Although more appropriate alternatives exist, the prescribed agent has been shown to be effective in resolve or preventing the infection.
Inappropriate	The antimicrobial agent is contraindicated or is incapable of resolve or preventing the infection.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Time at which the initial dose was administered	
Appropriate	In severe sepsis/septic shock within 1 hour from onset of symptoms. In severe infection, within 6 hours from onset of symptoms or arrival at the hospital. In cases of surgical antibiotic prophylaxis, between 15 and 60 minutes before surgical incision (except in antibiotics with long half-lives or which require long perfusion times).
Inappropriate	None of the previous criteria are met.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Dosing and frequency of administration	
Appropriate	The dose and frequency of administration selected are those recommended by local or reference guidelines and/or are adapted to to the severity of the infection and the patient's status.
Suboptimal	The dose and frequency of administration selected are capable of resolving the infection but their use could lead to minor problems (e.g. unadjusted dose in patients with renal failure with a small tox-icity risk).
Inappropriate	The dose and frequency of administration selected are ineffective for resolving or preventing the infection and/or their use may lead to major problems (e.g. an insufficient dose may be ineffective and an excessive dose may result in higher toxicity...).
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Administration route	
Appropriate	The administration route selected is the one recommended by local or reference guidelines and/or is adapted to the severity of the infection and the patient's status.
Suboptimal	The administration route selected is capable of resolving the infection but its use may lead to minor problems (e.g. if a change to the oral route is not made when required).
Inappropriate	The administration route selected is ineffective for resolving or preventing the infection and/or its use may lead to major problems (e.g. using the oral route in a severe infection).
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Duration of treatment	
Appropriate	Surgical antibiotic prophylaxis: Single dose or for as long as established in local protocols or guidelines. Treatment: Length of treatment as recommended by local protocols/guidelines or by national/international guidelines; or if it is the right duration in the observer's opinion.
Too long	Duration \geq 50% than recommended.
Too short	Duration \leq 50% than recommended.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Efficacy and safety monitoring	
Appropriate	All the required measures have been taken to control the efficacy and safety of the antimicrobial treatment (e.g., control of fever, leukocytosis and biomarkers if applicable; removal of control blood cultures in bacteremia due to <i>S. aureus</i> ; blood count in treatment with linezolid; serum creatinine in treatment with aminoglycosides and vancomycin ...).
Suboptimal	Not all the required measures have been taken to control the efficacy and safety of antimicrobial treatment, which is associated with a minor risk of therapeutic failure or toxicity.
Inappropriate	Not all the required measures have been taken to control the efficacy and safety of antimicrobial treatment, which is associated with a major risk of therapeutic failure or toxicity.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.
Completeness of medical record entries	
Complete	The patient's clinical record provides adequate justification of start, changes or discontinuation of antimicrobial treatment.
Incomplete	The patient's clinical record does not provide adequate justification of start, changes or discontinuation of antimicrobial treatment.
Doubtful	I have doubts/I do not have enough evidence to make an informed decision.

If a prescription contained two doubtful items or less, this did not alter its assessment as appropriate, suboptimal or inappropriate, except if the indication for antibiotic therapy and the choice of agent were both doubtful, in which case it was considered unevaluable. If they received three or more doubtful ratings, they were assessed as unevaluable, except for prescriptions assessed as inappropriate (too short in duration of treatment), in which case they were considered inappropriate.

Data collection

Data were obtained from the patient's medical records and, if necessary, by contacting the prescribing physician.

The variables collected for each participating center were: number of beds, patient census on the cut-off day and number of patients selected who were prescribed at least one antimicrobial agent. The variables collected for each patient were sex, age, clinical unit in charge, and active antimicrobial agent(s). Prescriptions were evaluated according to the criteria in table 1 on a form designed for that purpose.

The data were collected and managed using the REDCap (Research Electronic Data Capture) electronic data capture tools made available by SEFH²³.

Ethical considerations

The study was approved by the Ethics Committee for Research into Medicines of Galicia (Promoter's Code: AFI-AMO-2019-01, Registration Code: 2019/258). The committee decided that patients need not be asked to provide their informed consent. The management of each participating

center was prospectively informed about the study design and methodology and all of them agreed to participate. The principal investigators and collaborators were not remunerated for their work. Physicians were personally contacted once their prescribed antimicrobial treatment was reviewed when, in the investigator's view, their prescriptions appeared to have a negative impact on patients.

Statistical analysis

The data were analyzed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) v. 20. Simple descriptive statistics were used to analyze both the prevalence and appropriateness of antimicrobial treatment.

Results

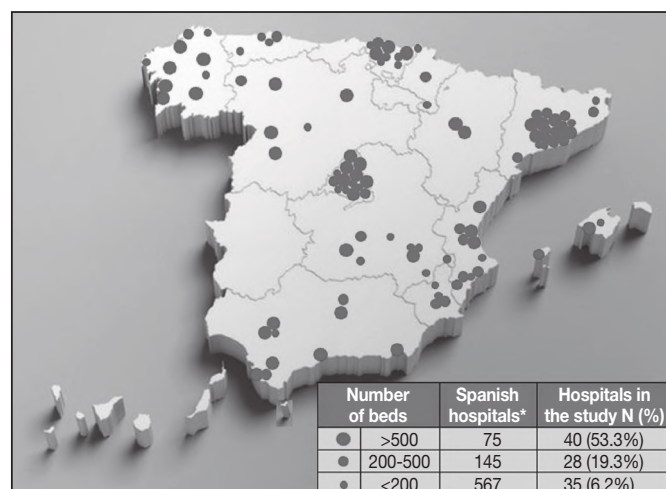
A total of 103 hospitals participated in the study, distributed heterogeneously throughout the Spanish territory. The composition by hospital size is reflected in figure 1, and shows a distribution that is not proportional to the real one, with a greater weight in the study of larger hospitals.

The prescriptions of 3,568 patients were reviewed, of whom 1,498 (42.0%) received antimicrobials. Of these, 862 (57.5%) were male and median age was 69 years (range: 0-101). A total of 46.6% of these patients were admitted to a medical unit, 31.2% to a surgical unit, 9.9% to a critical care unit, 8.4% to a hemato-oncological unit, 3.1% to a pediatric unit, and 0.8% to other units. Of the patients on antimicrobial therapy, 1,449 (96.7%) received at least one antibiotic, 126 (8.4%) at least one antifungal, and 80 (5.3%) at least one antiviral. The prevalence of the use of the most frequent antimicrobial agents is shown in table 2.

Table 2. Prevalence of the use of the most commonly prescribed antimicrobials

Antimicrobial*	Prevalence		Antimicrobial*	Prevalence	
	N	(%)		N	(%)
Amoxicillin-clavulanic acid	258	7.2%	Cloxacillin	19	0.5%
Ceftriaxone	230	6.4%	Gentamycin	19	0.5%
Piperacillin-tazobactam	207	5.8%	Imipenem	17	0.5%
Meropenem	141	4.0%	Voriconazole	17	0.5%
Levofloxacin	117	3.3%	Amikacin	15	0.4%
Cefazoline	106	3.0%	Amphotericin B	15	0.4%
Ciprofloxacin	87	2.4%	Phosphomycin	14	0.4%
Cotrimoxazole	87	2.4%	Teicoplanin	14	0.4%
Linezolid	75	2.1%	Anidulafungin	13	0.4%
Vancomycin	64	1.8%	Colistimethate	13	0.4%
Fluconazole	62	1.7%	Posaconazole	13	0.4%
Metronidazole	47	1.3%	Cefepime	12	0.3%
Acyclovir	45	1.3%	Ganciclovir	11	0.3%
Daptomycin	38	1.1%	Remdesivir	11	0.3%
Azithromycin	34	1.0%	Cefotaxime	10	0.3%
Cefuroxime	34	1.0%	Ceftazidime-avibactam	10	0.3%
Ertapenem	30	0.8%	Aztreonam	9	0.3%
Ampicillin	26	0.7%	Caspofungin	9	0.3%
Clindamycin	26	0.7%	Valganciclovir	8	0.2%
Ceftazidime	21	0.6%	Ceftaroline	7	0.2%

*Includes oral, parenteral and inhaled routes of administration.

Figure 1. Distribution and size of participating hospitals.

*Source: 2019 Spanish Hospital Catalog. Ministry of Health, Consumer Affairs and Social Welfare.

Of the patients who received antimicrobial therapy, 424 (28.3%) did so in combination therapy; 358 (23.9%) received at least two antibiotics and 120 patients (8.0%) were treated with a combination of a β -lactam active against *Pseudomonas aeruginosa* and an agent active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

Regarding the appropriateness of treatment, the prescription was considered appropriate in 34% of the cases, suboptimal in 45%, inappropriate in 19% and unevaluable in 2% (Table 3).

The items that most influenced assess a prescription as suboptimal were completeness of medical record entries, type of antimicrobial agent selected, duration of treatment and monitoring of efficacy and safety. In 21% of cases where the prescription was assessed as suboptimal, the only reason was incompleteness of data in the patient's medical record (in 79% of the remaining cases, several items converged). The item that most influenced rating a prescription as inappropriate was the indication of antimicrobial

treatment, with the antimicrobial being considered unnecessary in 8% of prescriptions.

Discussion

PAUSATE is the first nationwide study in Spain to simultaneously measure the prevalence and appropriateness of the hospital use of antimicrobials by means of a prevalence survey.

The prevalence data obtained in the PAUSATE study are similar to those in the latest RENAWE survey in 2019¹⁵. Thus, in the PAUSATE study 42% of the patients were receiving at least one antimicrobial, as compared to 45.8% in the RENAWE survey. It should be considered, however, that both studies differ in the composition of the ATC groups analyzed. Indeed, the RENAWE study, unlike the PAUSATE study, included ATC groups A07 and P01 and excluded groups J04 (except for agents used for non-tuberculous bacteria) and J05, although these groups include agents with a small impact on consumption (the prevalence of each group is less than 2.5%). In the PAUSATE study, 28.3% of patients who received antimicrobials did so in combination therapy, as compared to 27.7% in the RENAWE survey.

Of the 10 most highly consumed antimicrobials in the PAUSATE study, nine were the same as in the RENAWE survey, with virtually identical positions. However, the use of broad-spectrum antimicrobials such as piperacillin-tazobactam, meropenem and linezolid was slightly higher in the PAUSATE study than in the RENAWE survey (5.8%, 4.0% and 2.1% vs. 5.2%, 3.5% and 1.8% respectively). Other antimicrobials such as amoxicillin-clavulanic acid, levofloxacin, cefazolin, and ciprofloxacin were more commonly used in the RENAWE survey than in the PAUSATE study (8.9%, 4.9%, 4.6% and 2.9% vs. 7.2%, 3.3%, 3.0% and 2.4%, respectively), which is consistent with the greater proportion of larger hospitals included in the PAUSATE study. Such hospitals tend to treat cases of greater complexity and usually exhibit higher incidences of nosocomial infections and resistant microorganisms.

Other findings resulting from the higher proportion of larger hospitals in the PAUSATE study include a higher prevalence of antifungals as compared to RENAWE (8.4% vs. 3.7%) and a higher percentage of patients on a combination of a β -lactam active against *Pseudomonas aeruginosa* with an agent active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (8.0%).

Unlike the RENAWE survey, the PAUSATE study was limited to collecting data on the prevalence and appropriateness of the use of antimicrobials, without gathering information on the indication for antimicrobials (prophylaxis, empirical or targeted therapy, or community or nosocomial infection) or patient-related risk factors (comorbidities, immunosuppression, devices and implants, etc.).

Table 3. Appropriateness by item and overall prescription

Item	Appropriateness (%)			
	Appropriate	Suboptimal	Inappropriate	Doubtful
Indication of an antimicrobial	88%		8%	4%
Agent selection	71%	23%	3%	3%
Time at which the initial dose was administered	86%		6%	8%
Dosing and frequency of administration	87%	7%	4%	2%
Administration route	89%	9%	1%	1%
Duration of treatment	69%	19%	2%	10%
Efficacy and safety monitoring	75%	17%	4%	4%
Completeness of medical record entries	53%		34%	13%
Overall prescription	34%	45%	19%	2%

The National Plan against Antibiotic Resistance (PRAN) of the Spanish Agency for Medicines and Health Products describes the levels of consumption of antimicrobials in Spanish hospitals, expressed as the number of Defined Daily Doses per 1,000 inhabitants per day²⁴. Although these values cannot be compared directly with the prevalence data of the PAUSATE study as both the methodology and the units of measurement used are different, it can be seen that four of the five most commonly consumed antibiotics in the PRAN coincide in those reported in the PAUSATE prevalence study.

The international literature reports that between 16% and 70% of antimicrobial treatments are inappropriate. However, most of the data comes from low-quality studies characterized by very heterogeneous designs and methodologies. In Spain, a few studies were published that reveal the high levels of inappropriateness antimicrobial use in the country's hospitals, but they are either single-center or refer to specific areas of hospitalization^{25,27}.

The main problem with assessing the quality of antimicrobial use is that there is no standardized evaluation method that covers all the different items of antimicrobial prescribing and that defines the scale of each of these items and by extension the qualification of the prescription as a whole.

A further critical point in the evaluation of antimicrobial prescribing is inter-observer variability. Subjectivity in the evaluation of antimicrobial prescribing is a consequence of the uncertainties inherent in many cases in the approach to infectious disease and the management of antibiotic therapy.

In order to minimize these aspects in the PAUSATE study, the AFInf group designed a method based on an evaluation form with specific and objective records related to local guidelines or, in their absence, to national or international reference guidelines. The form was put together by a group of pharmacists with long experience in the care of patients with infectious diseases who, in many cases, were members of their hospitals' antibiotic stewardship teams.

The PAUSATE study showed that 45% of antimicrobial prescriptions were suboptimal and 19% were inappropriate.

In the analysis by items, the one with the greatest room for improvement was completeness of medical record entries, with entries being incomplete in 34% of prescriptions. This item was not considered crucial enough to assess the whole prescription as inappropriate, but it was the reason why one out of every five prescriptions were assessed as suboptimal rather than appropriate.

Documenting the clinical management plan, as well as reflecting the antimicrobial treatment selected together with its indication and the duration of treatment are recommendations included in stewardship programs^{21,28}. Explicitly stating an antibiotic plan in the patients' medical record helps physicians reflect on the decisions made and facilitates the review of antibiotic treatment.

The choice of antimicrobial agent was suboptimal in 23% and inappropriate in 3% of the prescriptions evaluated. A suboptimal assessment indicated non-adherence to reference protocols or guidelines or the use of equally effective but less safe, ecological, or inexpensive therapeutic alternatives. An inappropriate assessment refers to a larger issue of ineffectiveness or safety of the prescribed agent.

Other items with less favorable results were the duration of treatment (excessive in 19% of cases and too short in 2%) and the monitoring of efficacy and safety (suboptimal in 17% of cases and inappropriate in 4%).

The most concerning result of the study was the considerable percentage of prescriptions classified as inappropriate (19%), i.e., those where, in the evaluator's opinion, the patient did not require an antimicrobial, or its use did not guarantee the patient's cure or caused unacceptable harm. This data reinforces the need to implement measures to optimize the use of antimicrobials.

This study presents with several limitations. Firstly, the voluntary participation of the centers, apart from providing a heterogeneous distribution that is not representative of reality, with a disproportionately high participation of larger hospitals, can lead to a selection bias as it could be argued that the centers participating in the study were those most keen on optimizing the use of antimicrobials. Another selection bias is that the study sample only included patients who received at least one antimicrobial, excluding those who did not receive an antimicrobial although they required it (default antimicrobial indications were not analyzed).

Another limitation of the study is seasonality. The use of antimicrobials varies between different times of the year. The PAUSATE study was carried out in the month of April and overlapped with the RENAVE survey, which collected its data in May. Another factor that could distort the data obtained on antimicrobial use is the presence of patients admitted with SARS-CoV-2 pneumonia. During the data collection period, the percentage of hospital beds occupied by patients with SARS-CoV-2 infection ranged between 6.4% and 8.2%²⁹.

The fact that the study was conducted by hospital pharmacists could have constituted an observer bias. Evaluation of antimicrobial prescriptions is assumed to be subject to nuances dependent on the observer's judgment. The influence of the observer's academic background in his evaluation of antimicrobial prescriptions was not studied. A forthcoming study, to be published as an extension of the present one, will measure the concordance of assessments by pharmacists and physicians using the AFInf method.

In short, the PAUSATE study provides updated data on the prevalence of the use of antimicrobials in Spanish hospitals. The data obtained are consistent with those previously published in the RENAVE survey and those reported by the PRAN Plan. Moreover, the study is the first of its kind to evaluate appropriateness of antimicrobial use, contemplating all the items in antimicrobial prescribing. An understanding of the prevalence and appropriateness of antimicrobial use is the first step for designing and undertaking the measures required to improve and measuring the impact of implementing antimicrobials within the framework of antimicrobial stewardship plans.

Funding

No funding was received for this research. The authors and investigators, and their collaborators, received no remuneration for participating in this study.

Acknowledgements

The authors would like to thank the researchers and other professionals involved in the collection of the data. Their names are contained in a specific section.

Conflict of interests

The authors have declared no conflict of interest with respect to this research.

Contribution to the scientific literature

PAUSATE is a nationwide study aimed at measuring the prevalence and appropriateness of antimicrobials use in hospitals.

The results of the study should subsequently be used to design actions geared towards improving antimicrobial stewardship programs.

Appendix 1. Participating and collaborating hospitals

Complejo Hospitalario Universitario A Coruña	José María Gutiérrez Urbón
Hospital Público de Monforte de Lemos	Laura Villaverde Piñeiro
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo	Antonio Pérez Landeiro Nerea García Beloso
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense	Maria del Pilar Rodriguez Rodriguez

Appendix 1 (cont.). Participating and collaborating hospitals

Hospital Universitario Lucus Augusti	Ana López-Vizcaíno Castro Alfonso Martínez Portela
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol	Belén Bardán García Ana María Montero Hernández
Hospital Público da Mariña	Yveth Michelle Tajés González Concepción Castro Rubiños
Hospital Público Virxe da Xunqueira	José Luis Rodríguez Sánchez
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra	Patricia Iglesias Neiro Carlos Crespo Diz Claudia Barca Díez
Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela	María Teresa Rodríguez Jato
Hospital del Mar	Daniel Echeverría Esnal Santiago Grau Cerrato
Hospital San Agustín de Linares	María Rosa Cantudo Cuenca
Hospital General Universitario Gregorio Marañón	Carmen Guadalupe Rodríguez González Esther Chamorro de Vega
Hospital Vega Baja Orihuela	Carlos Devesa Garcia Gabriel Martínez Orea
Hospital de Molina	Francisco de Asís López Guerrero Gonzalo Fernández Campuzano
Hospital Morales Meseguer	Dolores Nájera Pérez Lydia Fructuoso
Hospital de Figueres	Virginia Gol Vallés
Hospital Universitari General de Catalunya	María Pilar Marcos Pascua
Hospital General Mancha Centro	M ^o Carmen Conde García
Hospital General Universitario de Ciudad Real	Raúl Pérez Serrano Patricia Nieto-Sandoval Martín de la Sierra Belén Mayo Canalejo
Hospital universitari Son Espases	Leonor del Mar Periañez Parraga
Hospital Universitario de Cabueñes	Sonia Tembrás Martínez Rubén Pampín Sánchez
Hospital de Barcelona	Ana Ayestarán
Hospital Universitario 12 de Octubre	José Manuel Caro Teller Sara Ortíz Pérez
Hospital Universitario Torrejón de Ardoz	Guadalupe Sevilla Santos
Hospital de Sant Joan de Déu	María Goretti López Ramos
Hospital Clínico de Salamanca	Ana López González Marcos Martín Gil Diego Peña Lorenzo
Sanatorio Sagrado Corazón de Valladolid	Antonio Martín González
Hospital Universitario Santa Cristina	Iratxe Marquínez Alonso
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia	María Pilar Ortega García Pablo Pérez Villalón Marta Zaragoza Rodríguez
Hospital Fundació Esperit Sant	Núria Miserachs Aranda
Hospital Universitari de Bellvitge	Ariadna Padullés Zamora Iria Varela Rey Pol Cleeries Rovira
Complejo Hospitalario Universitario de Albacete	Cristina García Gómez Eduardo Tébar Martínez Héctor Alabort Ayllon Juan Manuel Collado Sanz Sonia Ruiz Sánchez Belén Serna Serrano Cristina del Pozo Carlavilla Manuel Clemente Andújar Sergio Planta Paniagua María Rosa Ortiz Navarro José Luis Sánchez Serrano

Appendix 1 (cont.). Participating and collaborating hospitals

Hospital Universitari i Politècnic La Fe	Tomás Palanques Pastor Eva Romá Sánchez Hugo Ribes Artero Mireya Fernández Sánchez Eduardo Guerrero Hurtado
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Marta Mejías Trueba María Victoria Gil Navarro Marta Alonso Moreno
Institut Catalá d'Oncologia Badalona	Cristina Ibáñez Collado María Alcalde Rodrigo
Hospital Torrecárdenas	Eduardo Tejedor Tejada Pablo Nieto Guindo
Hospital Can Misses	Fernando Becerril Moreno Lidia Comendador Martínez
Hospital QuironSalud Sagrado Corazón	Ángel Albacete Ramírez
Hospital Universitario de Jaén	Isabel Caba Porras Rocío Contreras Collado Lucía Gutiérrez Lucena Trinidad Vilchez Medina
Hospital Sagrat Cor Barcelona	Neus Pons Llobet Marina de Temple Plá
Complejo Asistencial Universitario de León	Mónica Sáez Villafañe
Fundacion Hospital de Avilés	Paula Raviña Fernández
Hospital La Pedrera	Amparo Navarro Catalá
Hospital Universitario de La Ribera	Paula García Llopis
Hospital Universitario de Jerez	María Teresa Gómez de Travededo y Calvo José Carlos Roldán Morales Valle Sánchez-Matamoros Piazza
Hospital Clínico San Carlos	Rocío Manzano Lorenzo Lidia Ybáñez García
Hospital Universitario de Móstoles	Noelia Garrido Peño Carmen Moriel Sánchez
Hospital de la Vega Lorenzo Guirao	Inmaculada Sánchez Martínez María Muros Ortega Francisco Valiente Borrego
Hospital General Universitario Reina Sofía	Carmen Caballero Requejo Alba María Martínez Soto
Hospital Monte Naranco	Adrián Rodríguez Ferreras Antonia Candás Villar
Hospital Arnau de Vilanova-Lliria	María Inmaculada Seguí Gregori Ainhoa Saera Serrano Lucía Santiago Martínez
Hospital Puerta de Hierro	Marina Calvo Salvador Inés Gumiel Baena Raquel Sanabrias Fernández de Sevilla María Dolores García Cerezuela Amelia Sánchez Guerrero
Complejo Asistencial de Zamora	José Jiménez Casaus Álvaro Corral Alaejos Inés Gil Navarro José Sebastián Roldán González Carmen Gil Valiño Sonia Fernández Cañabate Guillermo Goda Montijano Marisa Paredes Bernaldo de Quirós Juan Carlos Herrezuelo Castellanos María Dolores Alonso Castañé
Complejo Hospitalario de Puerto Real	Marcelo Domínguez Cantero Carmen María Domínguez Santana
Hospital El Bierzo	Julio Antonio Valdueza Beneitez

Appendix 1 (cont.). Participating and collaborating hospitals

Hospital Universitario La Paz	Francisco Moreno Ramos
Hospital de Hellín	Gregorio Romero Candel
Hospital General Universitario de Elche	Carmen Matoses Chirivella Alicia Rochina Astorga Gemma Miralles Andreu
Hospital Germans Trias i Pujol	Marlene Álvarez Martins Lydia Carabias Ané Adrián Vilarino Seijas Carles Quiñones Ribas
Hospital Universitario Donostia	Miren Ercilla Liceaga
Hospital Universitario Miguel Servet	Rafael Huarte Lacunza María Pilar Olier Martínez Andrea Pinilla Rello
Hospital Universitario de Igualada	Joan Serrais Alexandra Retamero
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Gema Baldominos Utrilla Inés Fernández Cebrecos Nerea Fernández Arberas
Hospital QuirónSalud Albacete	Marca Díaz Rangel Emilio José Sevilla Ana Martínez López
Hospital Quirón Barcelona	Diego Mena Carmona Rocío Gil Partal
Hospital General Universitario Castellón	María Dolores Bellés Medall Teresa Cebolla Beltrán María Santos San Segundo
Clínica IMQ Zorrotzaurre	Cristina Garay Sarría
Hospital Comarcal d'Inca	María Jaume Gaya
Hospital Universitario Virgen de la Victoria	Elena Sánchez Yáñez
Hospital Universitario Vall d'Hebron	Ignacio Cardona David Company Herrero
Hospital Universitario Virgen Macarena	Margarita Beltrán García Alicia Aguado Paredes Laura Moñino Domínguez Cristina Castillo Martín Ariana Martínez Suárez Marta Valera Rubio Marisa Moya Martín Santiago Sandoval Fernández del Castillo
Hospital Fremap de Majadahonda	Aixa Fernández Estalella
Hospital Universitario San Juan de Alicante	Rosa María Provencio Arranz Laura Barraión Pérez Juan Campillo López Anais González López
Hospital San Vicente del Raspeig	Lorena Pascual Ramírez María Josefa Cortés Botella
Hospital Universitario Mutua Terrassa	Núria Sanmartí Martínez
Hospital Virgen del Mar	Sonia Cruz Pardos Pilar Angustias Martínez Ortega Elena Rodríguez del Río
Hospital Puerta del Mar	María Eugenia Rodríguez Mateos
Hospital Universitario de Burgos	Marta Ubeira Iglesias Sara Arnáiz Díez Ana Infante Camarero María de Frutos del Pozo
Fundació Hospital Sant Joan de Déu de Martorell	Marta Martí Navarro
Hospital San Eloy	Jaione Bilbao Aguirregomezorta
Clinica La Asunción	Borja Ollo Tejero

Appendix 1 (cont.). Participating and collaborating hospitals

Hospital Universitario la Princesa	María de los Desamparados Ibáñez Zurriaga Esther Ramírez Herráiz
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Edurne Fernández de Gamarra Martínez Jesús Ruiz Ramos
Hospital Universitario Basurto	José Antonio Domínguez Menéndez
Hospital Alto Deba	Lorea Arteche Eguizabal Ainhoa Urrutia Losada Saioa Domingo Echaburu
Hospital Urduliz	Eguzkiñe Ibarra García
Hospital Universitario Infanta Elena	Virginia Collados Arroyo Rosalía Fernández Caballero Araceli Henares López Carmen Mayo López
Hospital General de Valdepeñas	Palmira Quero González Pelayo Nieto Gómez
Hospital Clínico Lozano Blesa	Mercedes Arenere Mendoza Jose Manuel Vinuesa Hernando Beatriz Bonaga Serrano
Hospital Universitario Joan XXIII	María Mendoza Aguilera Pilar Ana López Broseta María Ángeles Roch Ventura Erika Esteve Pitarch Laura Canadell Vilarrasa
Organización Sanitaria Integrada Bidasoa	María Idoia Michelena Hernández
Hospital Santa Marina	Joana González Arnáiz
Hospital Universitario Cruces	Mikel Castaño López Beatriz Baza Martínez Beatriz Baza Martínez
Hospital General de Villarrobledo	Ana Isabel Fernández Marchante Nuria Monteagudo Martínez Ismael Pérez Alpuente María Jose de Mora Alfaro Eva Garcia Martínez
Hospital General de Almansa	Ana Ramirez Corcoles José Marco del Río
Hospital Universitario Infanta Cristina	Miguel Ángel Amor García
Hospital San Rafael	María José Fraile Inés Gozalo Nadia Méndez Sandra Gracia
Corporació Sanitària Parc Taulí	Sara Ortonobes Roig
Hospital Universitario Dr. Josep Trueta	Cristina Díez Vallejo Cristina Toro Blanch Anna Fayet Pérez
Hospital Carmen y Severo Ochoa	Miguel Lamas López Miguel Al-kassam Martínez
Clínica Universidad de Navarra	Irene Aquerreta González
Hospital QuirónSalud Santa Cristina de Albacete	Marca Díaz Rangel Emilio José Sevilla Ana Martínez López

Bibliography

1. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care (ACSQHC). AURA 2019: third Australian report on antimicrobial use and resistance in human health [Internet]. Sydney: ACSQHC; 2019 [accessed 12/28/2021]. Available at: <https://www.safetyandquality.gov.au/our-work/antimicrobial-resistance/antimicrobial-use-and-resistance-australia-surveillance-system-aura/aura-2019>
2. Cusini A, Rampini SK, Bansal V, Ledergerber B, Kuster SP, Ruef CH, *et al.* Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use in Surgical and Medical Units at a Tertiary Care Hospital in Switzerland: A Prevalence Survey. *PLoS ONE*. 2010;5(11):e14011. DOI: 10.1371/journal.pone.0014011
3. Willemsen I, Van der Kooij T, Van Benthem B, Wille J, Kluytmans J. Appropriateness of antimicrobial therapy: a multicentre prevalence survey in the Netherlands, 2008-2009. *Euro Surveill*. 2010;15(46):19715. DOI: 10.2807/es.e15.46.19715-en
4. Saleem Z, Saeed H, Hassali MA, Godman B, Asif U, Yousaf M, *et al.* Pattern of inappropriate antibiotic use among hospitalized patients in Pakistan: a longitudinal

- surveillance and implications. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2019;8:188. DOI: 10.1186/s13756-019-0649-5
5. Shaughnessy MK, Amundson WH, Kuskowski MA, Decarolis DD, Johnson JR, Drekonja DM. Unnecessary antimicrobial use in patients with current or recent *Clostridium difficile* infection. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34:109-16. DOI: 10.1086/669089
 6. Fraser A, Paul M, Almasreh N, Tacconelli E, Frank U, Cauda R, *et al*. Benefit of appropriate empirical antibiotic treatment: thirty-day mortality and duration of hospital stay. *Am J Med*. 2006;119:970-6. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.03.034
 7. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, *et al*. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136:1237-48. DOI: 10.1378/chest.09-0087
 8. WHO. Global Action Plan on Antimicrobial Resistance [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2015 [Internet] [accessed 12/28/2021]. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-antimicrobial-resistance>
 9. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, *et al*. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis*. 2016;62(10):e51-77. DOI: 10.1093/cid/ciw118
 10. Rodríguez-Baño J, Paño-Pardo JR, Álvarez-Rocha L, Asensio Á, Calbo E, Cercenado E, *et al*. Programs for optimizing the use of antibiotics (PROA) in Spanish hospitals: GEIH-SEIMC, SEFH and SEMPSPH consensus document. *Farm Hosp*. 2012;36(1):33.e1-30. DOI: 10.1016/j.farma.2011.10.001
 11. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJ, *et al*. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(6):440-5. DOI: 10.1136/qshc.2006.021121
 12. Gutiérrez-Urbón JM, Gil-Navarro MV, Moreno-Ramos F, Núñez-Núñez M, Paño-Pardo JR, Periañez-Párraga L. Indicadores del uso hospitalario de antimicrobianos basados en el consumo. *Farm Hosp*. 2019;43(3):94-100. DOI: 10.7399/fh.11163
 13. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MC, Drapier N, Miller M, *et al*, en representación del Global-PPS network. Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018;6(6):e619-29. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4
 14. Osowicki J, Gwee A, Noronha J, Britton PN, Isaacs D, Lai TB, *et al*. Australia-wide Point Prevalence Survey of Antimicrobial Prescribing in Neonatal Units: How Much and How Good? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(8):e185-90. DOI: 10.1097/INF.0000000000000719
 15. Informe de vigilancia 2018-2019. Encuesta de prevalencia de las IRAS y uso de antimicrobianos en los hospitales de España. Unidad de Vigilancia de las Infecciones Relacionadas con la Asistencia Sanitaria. Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). Madrid, España; 2021.
 16. DePestel DD, Eiland EH, Lusardi K, Destache CJ, Mercier RC, McDanel PM, *et al*. Assessing appropriateness of antimicrobial therapy: in the eye of the interpreter. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 3:S154-61. DOI: 10.1093/cid/ciu548
 17. Retamar P, Martín ML, Molina J, Del Arco A. Evaluating the quality of antimicrobial prescribing: is standardisation possible? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31 Suppl 4:25-30. DOI: 10.1016/S0213-005X(13)70129-0
 18. Spivak ES, Cosgrove SE, Srinivasan A. Measuring Appropriate Antimicrobial Use: Attempts at Opening the Black Box. *Clin Infect Dis*. 2016;63(12):1639-44. DOI: 10.1093/cid/ciw658
 19. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, ATC classification index with DDDs, 2021. Oslo, Norway; 2020 [Internet] [accessed 12/28/2021]. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index_and_guidelines/atc_ddd_index/
 20. Gutiérrez-Urbón JM, y miembros del Grupo de Atención Farmacéutica al Paciente con enfermedad Infecciosa de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Diseño y validación de la metodología AFin de evaluación de las prescripciones hospitalarias de antimicrobianos [póster]. Libro de comunicaciones. 66.º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. A Coruña; 18-21 octubre 2021; p. 504.
 21. Van den Bosch CMA, Geerlings SE, Natsch S, Prins JM, Hulscher MEJL. Quality indicators to measure appropriate antibiotic use in hospitalized adults. *Clin Infect Dis*. 2015;60(2):281-91. DOI: 10.1093/cid/ciu747
 22. Kallen MC, Prins JM. A systematic review of quality indicators for appropriate antibiotic use in hospitalized adult patients. *Infect Dis Rep*. 2017;9(1):6821. DOI: 10.4081/idr.2017.6821
 23. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, *et al*; REDCap Consortium. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208. DOI: 10.1016/j.jbi.2019.103208
 24. Plan Nacional Resistencia Antibióticos. Consumo de Antibióticos en Hospitales [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS); 2021 [accessed 01/15/2022]. Available at: <http://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo>
 25. Osorio G, Fresco L, Monclús E, Carbó M, Ortega M. Adecuación del uso de antibióticos de "Categoría Especial" en el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel. *Rev Esp Quimioter*. 2020;33(1):24-31. DOI: 10.37201/req/066.2019
 26. Pareja Rodríguez de Vera A, García Vázquez E, Hernández-Torres A, Yagüe Guirrao G, Almanchel Rivadeneira M, De la Rubia Nieto A, *et al*. Evaluación de la adecuación del uso de antimicrobianos en un hospital de tercer nivel: Estudio Preliminar a la implantación de un Programa de Optimización del Uso de Antimicrobianos (PROA). *Rev Clin Esp*. 2014;214 [Esp Congr]:51.
 27. Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega A. Effects of antibiotic administration delay and inadequacy upon the survival of septic shock patients. *Med Intensiva*. 2015;39(8):459-66. DOI: 10.1016/j.medin.2014.12.006
 28. National Institute for Health and Care Excellence. Antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use [Internet]. 2015 [accessed 12/28/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15>
 29. Actualización de la enfermedad por el coronavirus (COVID-19). Situación en España. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad. [Internet] [accessed 12/28/2021]. Available at: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_365_COVID-19.pdf



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral therapy

Carlos Gómez¹, Juliana Madrigal-Cadavid², Paulo Andrés Giraldo², José Miguel Abad³, Juan Alberto Serna², Ángela Segura⁴, Jorge Iván Estrada-Acevedo²

¹Grupo Generación de valor en Salud, Omnivida, Medellín, Colombia. ²Grupo Farmacoepidemiología y Gestión de Riesgo, +Helpharma IPS, Colombia. ³Coordinación científica SURA EPS, Colombia. ⁴Grupo Epidemiología y Bioestadística, Universidad CES, Colombia.

Autor para correspondencia

Juliana Madrigal Cadavid
+helPharma IPS
Carrera 43a # 34 - 95 Piso 11
Medellín, Colombia.

Correo electrónico:
jmadrigal@helpharma.com

Recibido el 8 de septiembre de 2021;
aceptado el 15 de mayo de 2022.
Early Access date (08/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11834

Cómo citar este trabajo

Gómez C, Madrigal-Cadavid J, Giraldo PA, Abad JM, Serna JA, Segura Á, et al. Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2022;46(5):282-9.

Resumen

Objetivo: Determinar los factores asociados al fracaso virológico en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana con tratamiento antirretroviral atendidos en una institución de salud colombiana.

Método: Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana con tratamiento antirretroviral entre 2007-2020. Se recogieron variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas, incluyendo la carga viral, el grado de adherencia y la tasa de reclamación de medicamentos. Para el análisis estadístico se obtuvieron las *odds ratio* crudas y ajustadas y los intervalos de confianza.

Resultados: De una población de 5.406 pacientes, la proporción de fracaso virológico fue de 16,7% y en el modelo ajustado se encontró asociación entre el fracaso virológico con el tiempo en el tratamiento mayor a un año, la tasa de posesión de la reclamación inferior al 80%, la no reclamación oportuna por omisión o suspensión, la adherencia inferior al 85%, el recuento de CD4 inferior a 500, niveles de colesterol total mayores de 201 mg/dl, lipoproteína de alta densidad menor de 39 mg/dl y presencia de micosis.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana, un menor tiempo en tratamiento, un recuento de CD4 menor de 200, una baja tasa de reclamación de los medicamentos, así como la no reclamación oportuna por omisión y suspensión y un menor grado de adherencia son factores que se relacionan con el fracaso virológico.

PALABRAS CLAVE

Fracaso virológico; VIH; Terapia antirretroviral; Carga viral; Cumplimiento de la medicación; Resultado del tratamiento.

KEYWORDS

Virologic failure; HIV; Antiretroviral therapy; Viral load; Medication adherence; Treatment outcome.

Abstract

Objective: To determine the factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment treated in a Colombian health institution.

Method: This was a cross-sectional observational retrospective analytical study of HIV patients receiving antiretroviral treatment between 2007-2020. Sociodemographic, pharmacological and clinical variables were collected, including viral load, adherence, and the medication possession ratio. For statistical analysis, crude and adjusted odds ratios and confidence intervals were obtained.

Results: In a population of 5,406 patients, the proportion of virologic failure was 16.7%. Moreover, in the adjusted model, an association was found between virologic failure and time on treatment greater than one year, medication possession ratio under 80%, failure to claim medications from the pharmacy due to dose omission or discontinuation, adherence under 85%, CD4 count under 500, total cholesterol levels above 201 mg/dL, high density lipoproteins under 39 mg/dL and presence of mycosis.

Conclusions: In our cohort of HIV patients, short treatment periods, CD4 counts under 200, a low medication possession ratio, failure to timely claim medications from the pharmacy due to omission or discontinuation, and a lower degree of adherence were factors related to virologic failure.



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

A largo plazo, el tratamiento antirretroviral (TAR) mejora la supervivencia de los pacientes con VIH. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes presentan fracaso virológico tras 6 meses de inicio del TAR, lo que aumenta la morbimortalidad, especialmente en regímenes farmacológicos posteriores a un fallo virológico^{1,2}.

Algunos estudios han asociado el fracaso virológico con factores sociodemográficos como la edad superior a 45 años y la baja escolaridad, factores farmacológicos como la mala adherencia, el tiempo de tratamiento, antecedentes de omisión o suspensión del tratamiento, presencia de reacciones adversas a medicamentos, antecedentes de retraso en la autorización del medicamento, desafiliación al sistema de salud, cambios de tratamiento y factores clínicos como el bajo recuento de CD4, los niveles altos de colesterol total y la presencia de infecciones oportunistas^{3,4}.

La relevancia de algunos de estos factores que explican el fracaso virológico requiere una revisión para ajustarse al contexto local, con el ánimo de diseñar estrategias de intervención desde la gestión institucional del riesgo en salud que mejoren los resultados del tratamiento del paciente con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El objetivo de esta investigación fue determinar los factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral en una institución de salud de Colombia entre los años 2007 y 2020.

Métodos

Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico, donde se exploraron los factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con TAR. La población de estudio fue conformada por pacientes con diagnóstico de VIH y *naïve* en el uso de TAR, atendidos en una institución de salud de Colombia entre 2007 y 2020, que contaran con información de carga viral 6 meses después del inicio del TAR. Se excluyeron los pacientes que no tuvieran disponible la información completa de las variables clínicas, farmacológicas y sociodemográficas evaluadas (pérdida de información superior al 20%) y pacientes con menos de 6 meses de tratamiento para evitar tener falsos positivos (tiempo suficiente para garantizar disminución de la carga viral).

El desenlace evaluado fue fracaso virológico (más de 50 copias del virus/ml en sangre), el cual se midió teniendo en cuenta la última carga viral del paciente durante el periodo evaluado. Además, se identificaron los factores sociodemográficos (edad, sexo, estrato socioeconómico, estado civil, residencia, ocupación, afiliación en salud, escolaridad, acompañante), farmacológicos (grupo farmacológico, tiempo en tratamiento, adherencia al tratamiento, tasa de reclamación de medicamentos en farmacia, cambio de esquema TAR durante el tratamiento) y clínicos (recuento de CD4, infecciones oportunistas y riesgo cardiovascular).

Se definió que los pacientes presentaban riesgo cardiovascular cuando se identificaron niveles de colesterol total o lipoproteínas de alta densidad (HDL) por fuera de metas (≥ 201 mg/dl o ≤ 39 mg/dl, respectivamente). Las infecciones oportunistas se identificaron a partir del historial de exámenes de laboratorio y la historia clínica del paciente.

Para la medición del grado de adherencia se tuvo en cuenta la información recolectada por el farmacéutico durante la consulta de seguimiento farmacoterapéutico mediante el Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)⁷. La tasa de reclamación de medicamentos en farmacia o tasa de posesión de la medicación se evaluó teniendo en cuenta los registros de dispensaciones mensuales del servicio farmacéutico y se calculó el porcentaje basado en el número de dispensaciones que debería tener el paciente acorde con el tiempo que llevaba en tratamiento.

Las variables clínicas y farmacológicas se tomaron al momento de identificar el desenlace evaluado o en la última medición que se identificó de cada paciente.

Se estructuró una base de datos en Microsoft Excel[®] con la información recopilada del *software* de historia clínica y seguimiento farmacoterapéutico y los datos de dispensación de medicamentos de la institución. Además, se recopiló información de pruebas de laboratorio suministrada por el asegurador. En el estudio se controló el sesgo de selección, incluyendo el

100% de los registros disponibles y los sesgos de información mediante aplicación de criterios de exclusión. Además, los potenciales confusores fueron controlados mediante la aplicación de modelos ajustados (análisis multivariado).

El análisis de los datos se realizó mediante análisis univariantes, bivariantes y multivariantes, usando R Studio (*software* de libre uso). Primero, se calcularon medidas de frecuencia para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas, se probó normalidad y se calcularon medidas de resumen; estos resultados se presentaron en cuadros, texto y gráficas. En el análisis bivariado, se realizó prueba chi cuadrado y regresión logística binaria simple para calcular las *odds ratio* crudas (ORc) y sus intervalos de confianza al 95% y, finalmente, se realizó una regresión logística binaria múltiple con fines explicativos para calcular OR ajustadas (ORa), con las variables en las que encontró diferencias estadísticamente significativas.

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, esta investigación se consideró como "sin riesgos". Se trabajó con información existente en la base de datos de la institución de salud +helPharma, no se realizó ninguna intervención que pusiera en riesgo la salud de los pacientes. Fueron suprimidos datos de identificación, garantizando de esta manera la confidencialidad y privacidad de la información. Se contó con el aval científico de la entidad aseguradora.

Resultados

Se evaluaron 5.838 registros de pacientes con VIH en TAR, de los cuales se excluyeron 432 pacientes y quedaron un total de 5.406 de pacientes. La proporción de fracaso virológico fue del 16,7%. El 91,1% de los pacientes eran hombres, el 81,1% tenía entre 18 y 44 años, el 34,0% eran universitarios, el 83,2% se encontraban sin pareja, el 97,2% residían en zona urbana, el 95,9% residían en viviendas de estratos socioeconómicos bajo y medio, el 76,3% eran empleados y el 95,5% pertenecían al régimen de afiliación al sistema de salud contributivo.

Con respecto a las características farmacológicas, se halló que el 66,5% tenían un esquema terapéutico con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a nucleósido (ITIAN) más un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (ITRNN), el 33,4% presentaban más de 2 años en tratamiento, el 82,1% presentó una reclamación de medicamentos superior al 80% y se presentaron reclamaciones inoportunas de los medicamentos debido a retrasos en las autorizaciones (8,1%), omisión de dosis (9,7%), suspensión de tratamiento (7,5%) y desafiliación al sistema de salud (3,8%). Relacionado con la adherencia, se encontró que el 82,7% era adherente al tratamiento ($\geq 95\%$) y el 11,0% se clasificó como no adherente o tuvo una adherencia inferior al 30%. Además, 4 de cada 10 pacientes presentaron cambio de esquema TAR durante su tratamiento y 2 de cada 10 pacientes van acompañados a su cita médica.

En cuanto a las variables clínicas, se observó que el 60,6% tenían un recuento de linfocitos CD4 ≥ 500 , tal y como se indica en la tabla 1.

Al explorar la asociación cruda entre los factores demográficos, farmacológicos y clínicos con el fracaso, se halló que tener una escolaridad menor o igual a secundaria, estrato social bajo, afiliación al régimen subsidiado en salud, grupo farmacológico diferente a dos ITIAN + un ITRNN, tasa de reclamación $\leq 80\%$, no reclamación oportuna (retraso autorizaciones, omisión dosis, suspensión del tratamiento, desafiliación), adherencia $\leq 85\%$, cambio de esquema TAR, recuento de CD4 < 500 , HDL ≤ 39 mg/dl y presencia de micosis, candidiasis y tuberculosis, explican de manera significativa el desenlace. Por su parte, tener ≥ 45 años, estar sin pareja, estar por más de un año en tratamiento, presentar niveles de colesterol ≥ 201 mg/dl y tener riesgo cardiovascular se comportan como factores protectores (Tabla 2).

En el modelo ajustado se observó que los factores que explicaban el fracaso virológico fueron el tiempo en el tratamiento mayor a un año, la tasa de reclamación de medicamentos en farmacia inferior al 80%, la no reclamación oportuna por omisión o suspensión, la adherencia inferior al 85%, el recuento de CD4 < 500 , niveles de colesterol total ≥ 201 mg/dl, HDL ≤ 39 mg/dl y presencia de micosis (Tabla 3).

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con tratamiento antirretroviral

Variable	Categorías	n	%
Fracaso virológico	Sí	902	16,7
Sexo	Hombre	4.926	91,1
	Mujer	464	8,6
	Sin información	16	0,3
	Menor de 18	17	0,3
Edad	Entre 18-44	4.385	81,1
	Entre 45-64	892	16,5
	Mayor de 64	94	1,7
	Sin información	18	0,3
Escolaridad	Analfabeta	14	0,3
	Primaria	136	2,5
	Secundaria	1.727	31,9
	Técnico	923	17,1
	Tecnólogo	668	12,4
	Universitario	1.838	34,0
	Posgrado	84	1,6
	Sin información	16	0,3
Estado civil	Casado	353	6,5
	Soltero	138	2,6
	Separado	4.335	80,2
	Unión libre	539	10,0
	Viudo	23	0,4
	Sin información	18	0,3
Residencia	Urbana	5.253	97,2
	Rural	137	2,5
	Sin información	16	0,3
Estrato socioeconómico de la vivienda	Bajo	1.391	25,7
	Medio	3.795	70,2
	Alto	204	3,8
	Sin información	16	0,3
Ocupación	Pensionado	98	1,8
	Ama de casa	76	1,4
	Desempleado	244	4,5
	Empleado	4.126	76,3
	Estudiante	298	5,5
	Independiente	442	8,2
	Sin información	122	2,3
Afilación en salud	Contributivo	5.165	95,5
	Subsidiado	182	3,4
	Sin información	59	1,1
Grupo farmacológico	2 ITIAN + 1 ITRNN	3.597	66,5
	2 ITIAN + 1 IP	1.205	22,3
	Otros	591	10,9
	Sin información	13	0,2

Tabla 1 (cont.). Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con tratamiento antirretroviral

Variable	Categorías	n	%
Tiempo de tratamiento	Entre 6 meses-1 año	1.276	23,6
	Entre 1-2 años	1.895	35,1
	Mayor 2 años	1.806	33,4
	Sin información	429	7,9
Tasa de reclamación de medicamentos	80% o más	4.440	82,1
	60-80%	596	11,0
	30-60%	312	5,8
	30% o menos	58	1,1
Retraso en autorizaciones	Sí	440	8,1
Omisión de dosis	Sí	524	9,7
Suspensión de tratamiento	Sí	407	7,5
Desafiliación al sistema de salud	Sí	208	3,8
Grado de adherencia (SMAQ)	95% o más	4.473	82,7
	85-94%	78	1,4
	65-85%	134	2,5
	30-65%	123	2,3
	30% o menos	598	11,1
Cambio de esquema TAR	Sí	2.023	37,4
Acompañante para reclamar	Sí	1.131	20,9
Recuento linfocitos CD4	500 o más	3.277	60,6
	Entre 201-499	1.374	25,4
	200 o menos	385	7,1
	Sin información	370	6,8
Colesterol total	200 mg/dl o menos	3.409	63,1
	201 mg/dl o más	1.229	22,7
	Sin información	768	14,2
HDL	39 mg/dl o menos	2.297	42,5
	40 mg/dl o más	2.213	40,9
	Sin información	896	16,6
Riesgo cardiovascular	Sí	1.880	34,8
Micosis	Sí	42	0,8
Candidiasis	Sí	43	0,8
Tuberculosis	Sí	128	2,4

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos; ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; TAR: tratamiento antirretroviral.

Tabla 2. Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Variables	Fracaso virológico				χ^2	Valor p	ORc	IC 95%	
	Sí		No					LI	LS
	n	%	n	%					
Sexo									
Mujer	72	8,1	392	8,7	0,33	0,56	1	-	-
Hombre	822	91,9	4.104	91,3					
Edad									
≤ 44 años	765	85,0	3.655	81,0	6,51	0,01	1	-	-
≥ 45 años	137	15,0	849	19,0					

Tabla 2 (cont.). Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Variables	Fracaso virológico				χ^2	Valor p	ORc	IC 95%	
	Sí		No					LI	LS
	n	%	n	%					
Escolaridad									
≥ Técnica	547	61,0	2.966	66,0	8,73	< 0,01	1	-	-
≤ Secundaria	355	39,0	1.538	34,0			1,25	1,08	1,45
Estado civil									
Con pareja*	160	17,9	732	16,3	1,28	0,25	1	-	-
Sin pareja	734	82,1	3.762	83,7			0,89	0,74	1,08
Residencia									
Urbana	869	97,2	4.384	97,5	0,17	0,67	1	-	-
Rural	25	2,8	112	2,5			1,13	0,73	1,75
Estrato social									
Medio/Alto	623	69,0	3.392	75,0	14,99	< 0,01	1	-	-
Bajo	279	31,0	1.112	25,0			1,37	1,17	1,60
Dependencia económica*									
No	772	87,7	3.894	88,4	0,27	0,59	1	-	-
Sí	108	12,3	510	11,6			1,07	0,86	1,33
Tipo de afiliación sistema de salud									
Contributivo	845	95,0	4.320	97,0	8,27	< 0,01	1	-	-
Subsidiado	45	5,0	137	3,0			1,68	1,19	2,37
Grupo farmacológico									
2 ITIAN + 1 ITRNN	551	61,0	3.046	68,0	13,54	< 0,01	1	-	-
Otro	347	39,0	1.449	32,0			1,32	1,14	1,54
Tiempo de tratamiento									
Entre 6 meses-1 año	233	31,3	1.043	24,6	16,15	< 0,01	1	-	-
Entre 1-2 años	249	33,5	1.646	38,9			0,68	0,56	0,82
Mayor 2 años	262	35,2	1.544	36,5			0,76	0,63	0,92
Tasa de reclamación de medicamentos									
≥ 80%	545	60,0	3.895	86,0	519,01	< 0,01	1	-	-
60-80 %	151	17,0	445	10,0			2,42	1,97	2,97
30-60%	162	18,0	150	3,0			7,71	6,07	9,81
≤ 30%	44	5,0	14	0,0			22,45	12,54	42,75
Retraso en autorizaciones									
No	796	88,0	4.170	93,0	18,32	< 0,01	1	-	-
Sí	106	12,0	334	7,0			1,66	1,32	2,10
Omisión de dosis									
No	729	81,0	4.153	92,0	110,01	< 0,01	1	-	-
Sí	173	19,0	351	8,0			2,81	2,30	3,42
Suspensión de tratamiento									
No	723	80,0	4.276	95,0	233,77	< 0,01	1	-	-
Sí	179	20,0	228	5,0			4,64	3,76	5,73
Desafiliación al sistema de salud									
No	846	94,0	4.352	97,0	15,55	< 0,01	1	-	-
Sí	56	6,0	152	3,0			1,90	1,38	2,60
Grado de adherencia (SMAQ)									
≥ 95%	585	65,0	3.888	86,0	263,31	< 0,01	1	-	-
85-94%	18	2,0	60	1,0			1,99	1,17	3,40
65-85%	35	4,0	99	2,0			2,35	1,58	3,49
30-65%	37	4,0	86	2,0			2,86	1,93	4,24
≤ 30%	227	25,0	371	8,0			4,07	3,37	4,90

Tabla 2 (cont.). Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Variables	Fracaso virológico				χ^2	Valor p	ORc	IC 95%				
	Sí		No					LI	LS			
	n	%	n	%								
Cambio de esquema TAR												
No	532	59,0	2.851	63,3	5,80	0,01	1	-	-			
Sí	370	41,0	1.653	36,7						1,20	1,04	1,39
Acompañante para reclamar												
No	184	22,0	947	22,0	< 0,01	0,98	1	-	-			
Sí	656	78,0	3.356	78,0						1,01	0,84	1,20
Recuento CD4												
500 o más	304	41,0	2.973	69,0	227,65	< 0,01	1	-	-			
200-500	315	43,0	1.059	25,0						2,91	2,45	3,46
200 o menos	117	16,0	268	6,0						4,27	3,33	5,47
Colesterol total												
≤ 200 mg/dl	558	85,0	2.851	72,0	55,01	< 0,01	1	-	-			
≥ 201 mg/dl	95	15,0	1.134	28,0						0,43	0,34	0,54
HDL												
≥ 40 mg/dl	217	35,0	2.080	53,0	69,03	< 0,01	1	-	-			
≤ 39 mg/dl	398	65,0	1.815	47,0						2,10	1,76	2,51
Riesgo cardiovascular												
No	706	78,0	2.820	63,0	80,55	< 0,01	1	-	-			
Sí	196	22,0	1.684	37,0						0,46	0,39	0,55
Micosis												
No	889	99,0	4.475	99,0	5,20	0,02	1	-	-			
Sí	13	1,0	29	1,0						2,26	1,17	4,36
Candidiasis												
No	883	98,0	4.480	99,0	21,63	< 0,01	1	-	-			
Sí	19	2,0	24	1,0						4,02	2,19	7,36
Tuberculosis												
No	868	96,0	4.410	98,0	8,48	< 0,01	1	-	-			
Sí	34	4,0	94	2,0						1,84	1,23	2,74

χ^2 : chi cuadrado; IC: intervalo de confianza; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa reversa análogos a nucleósidos; ITRNN: inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos; LI: límite inferior; LS: límite superior; ORc: odds ratio cruda; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; TAR: tratamiento antirretroviral.

*Con pareja: casado y unión libre; sin pareja: soltero, separado y viudo.

*Se agruparon las ocupaciones y se categorizó según dependencia o independencia económica.

Tabla 3. Factores que explican el fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Variables	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada (IC 95%)
Tiempo de tratamiento (1 año-2 años)	0,68 (0,56-0,82)	0,58 (0,44-0,77)
Tiempo de tratamiento (> 2 años)	0,76 (0,63-0,92)	0,55 (0,41-0,73)
Tasa de reclamación 60-80%	2,42 (1,97-2,97)	2,70 (2,04-3,58)
Tasa de reclamación 30-60%	7,71 (6,07-9,81)	7,54 (5,38-10,57)
Tasa de reclamación ≤ 30%	22,45 (12,54-42,75)	20,21 (9,5-43,00)
Omisión	2,81 (2,30-3,42)	2,00 (1,46-2,74)
Suspensión	4,64 (3,76-5,73)	1,87 (1,30-2,67)
Adherencia 65-85%	2,35 (1,58-3,49)	2,33 (1,38-3,93)
Recuento CD4 (200-500)	2,91 (2,45-3,46)	2,60 (2,08-3,26)
Recuento CD4 (≤ 200)	4,27 (3,33-5,47)	2,97 (2,09-4,23)
Colesterol total (≥ 201 mg/dl)	0,43 (0,34-0,54)	0,64 (0,44-0,92)
HDL (≤ 39 mg/dl)	2,10 (1,76-2,51)	1,94 (1,56-2,42)
Micosis	2,26 (1,17-4,36)	2,64 (1,09-6,39)

HDL: lipoproteínas de alta densidad; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

Discusión

La tasa de fracaso virológico del estudio fue del 16,7%, la cual es superior a los hallazgos de investigaciones realizadas en Italia (8,4%)⁸, Filipinas (10,3%)⁹ y Europa (9,8%)¹⁰; esta diferencia puede ser explicada por las particularidades de la composición y la dinámica intrínseca entre las poblaciones. Sin embargo, también se declara que estos resultados fueron inferiores a lo publicado en Suiza (35%)¹¹ y China (35%)¹².

Se ha demostrado que a medida que se reduce el grado de adherencia aumenta la probabilidad de presentar fracaso virológico, resultados similares a estudios realizados en otras regiones como Camerún, Etiopía y Uganda^{5,13,14}, hecho que demuestra que es mejor resolver el problema de adherencia y sus causas antes de cambiar el esquema TAR, dado que una baja adherencia al tratamiento es asociada a una baja concentración de los antirretrovirales en suero e implica el riesgo de no alcanzar las concentraciones plasmáticas adecuadas para detener la producción viral.

Con respecto a la asociación inversa entre el recuento de linfocitos CD4 y la carga viral, los resultados del estudio son similares a la evidencia científica notificada en diferentes estudios, como el de De Luca *et al.*¹⁵, quienes recuperaron datos de 26 cohortes de adultos en ocho países que comenzaron maraviroc en 2005-2016, y el de Gunda *et al.*³ en Tanzania durante 2017 y 2018, donde el estado inmunológico de los pacientes disminuyó mientras que la replicación viral aumentó.

El tiempo de tratamiento juega un papel importante en la asociación con el fracaso virológico, donde se ha observado que a mayor tiempo en el tratamiento se reduce la probabilidad de fracaso virológico, resultados similares a este estudio y como lo demuestran otros estudios¹⁶⁻¹⁸. Igualmente, algunos estudios demuestran que la aparición de eventos adversos de medicamentos, los cambios de esquemas terapéuticos, la interrupción frecuente del TAR, los antecedentes de omisión y antecedentes de suspensión de tratamiento en pacientes con VIH se asoció con fallo virológico^{6,19,21}, dado que puede presentar una acumulación de varias mutaciones que confieren resistencia del VIH a los antirretrovirales²².

Si bien el uso a largo plazo de la TAR reduce la morbilidad y mortalidad de los pacientes, Míguez *et al.*²³ documentan los efectos inversos sobre la salud cardiovascular de los pacientes a causa del tratamiento TAR, ya que estos se han relacionado con efectos adversos asociados al aumento de los niveles de colesterol. Estos resultados fueron similares en nuestro estudio con los pacientes que presentan niveles de colesterol total ≥ 201 mg/dl, y de manera similar a lo reportado por Padmapriyadarsini *et al.*²⁴, se observó la relación entre HDL (≤ 39 mg/dl) y el fracaso viral. En este sentido, es coherente afirmar que los pacientes que presentan niveles altos de colesterol son pacientes adherentes a la terapia TAR y, por ende, tienen menos probabilidad de presentar fracaso terapéutico. Por ello, es importante reforzar el asesoramiento sobre el estilo de vida en cuanto a dieta y ejercicio en los pacientes con TAR y evaluar la posibilidad de inicio de tratamiento hipolipemiente.

Con frecuencia se ha demostrado que la edad es un factor que explica o predice el fallo virológico de los pacientes VIH. Acorde con esto, en este estudio identificamos en el modelo ajustado que los pacientes mayores de 45 años redujeron en un 10% la probabilidad de presentar fracaso virológico, lo cual puede estar relacionado con la madurez y estabilidad emocional^{25,27}.

Es claro que los pacientes con inmunidad comprometida son más vulnerables a diferentes infecciones oportunistas que sostienen el círculo vicioso de inmunidad y replicación viral²⁸. Este estudio demostró que la presencia de micosis y candidiasis aumentaron la probabilidad de fracaso virológico.

Otros factores asociados con fracaso virológico son los antecedentes de retraso en la autorización del medicamento y desafilación en salud. Algu-

nos estudios similares desarrollados en el contexto colombiano, como el de Machado *et al.*²⁹, identificaron que un 20,9% de los pacientes estudiados no tomaban el medicamento debido a que se encontraban desafilados al sistema de salud por pérdida del empleo. En este sentido, aunque la adherencia se ha demostrado como un factor fundamental para garantizar el éxito terapéutico, existen factores sociales y del sistema de salud que pueden influir en esta y generar una alta probabilidad de fracaso terapéutico^{29,30}, por ello es necesario buscar estrategias que permitan garantizar que todos los pacientes reciban su tratamiento de manera continua y oportuna³¹.

La principal fortaleza del estudio fue la selección completa de los pacientes, pues se trabajó con el censo total de los registros de la cohorte de pacientes VIH 2007 a 2020, excluyendo los pacientes que lleven menos de 6 meses con el tratamiento, situación que controla en mayor medida los sesgos de selección en el estudio. Sin embargo, se deben leer con especial cuidado los resultados, pues el diseño transversal del estudio limita la inferencia causal, por ello, estos resultados son aplicables solo a la población en la cual se realizó el estudio. Además, el hecho de tener información secundaria limita la inclusión de otros confusores importantes para comprender los factores no etiológicos del fracaso viral. Finalmente, comprender los factores asociados con el fracaso virológico permite identificar las barreras al tratamiento de los pacientes VIH para favorecer la gestión del riesgo en salud desde lo individual y comunitario.

Se concluye que el uso inadecuado del medicamento, principalmente la falta de adherencia y la reclamación oportuna de los medicamentos, el grado de inmunosupresión, los pacientes en fase de inicio del tratamiento o tener un perfil lipídico alterado aun con tratamiento farmacológico, son factores que se relacionan con la aparición de fracaso virológico en pacientes con VIH. Identificar estos factores permite la planificación de estrategias encaminadas en la importancia del uso adecuado del TAR, la adherencia y la reclamación oportuna del TAR, principalmente en pacientes que inician su tratamiento. Además, es preciso establecer un seguimiento estrecho de aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar fracaso terapéutico, teniendo en cuenta los factores clínicos, farmacológicos y sociales que pueden afectar a la adherencia.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de interés

Sin conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Es una investigación que aporta conocimiento sobre los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados con el fracaso virológico en pacientes con virus de la inmunodeficiencia humana/sida. En esta investigación se trabajó con una importante muestra de pacientes, todos con tratamiento antirretroviral activo, situación que sin duda permitirá concluir la relevancia que tienen los factores identificados.

Los resultados de esta investigación permiten la planificación de estrategias centradas en la importancia del uso adecuado del tratamiento antirretroviral, la adherencia y la tasa de reclamación de medicamentos en farmacia, principalmente en pacientes que inician su tratamiento, y establecer estrategias para un seguimiento estrecho a aquellos pacientes con mayor posibilidad de presentar fracaso terapéutico.

Bibliografía

- Boileau C, Nguyen VK, Sylla M, MacHouf N, Chamberland A, Traoré HA, *et al.* Low prevalence of detectable HIV plasma viremia in patients treated with antiretroviral therapy in Burkina Faso and Mali. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(4):476-84. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31817dc416
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e34-56. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Gunda DW, Kilonzo SB, Mtaki T, Bernard DM, Kalluvya SE, Shao ER. Magnitude and correlates of virological failure among adult HIV patients receiving PI based second line ART regimens in north western Tanzania; A case control study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):235. DOI: 10.1186/s12879-019-3852-3
- Ahn MY, Jiamsakul A, Khusuwan S, Khol V, Pham TT, Chaiwarith R, *et al.* The influence of age-associated comorbidities on responses to combination antiretroviral therapy in older people living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(2):e25228. DOI: 10.1002/jia2.25228.

5. Ahmed M, Merga H, Jarso H. Predictors of virological treatment failure among adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Woldia and Dessie hospitals, Northeast Ethiopia: A case-control study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):305. DOI: 10.1186/s12879-019-3924-4
6. Tetteh RA, Nartey ET, Lartey M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Yankey BA, *et al.* Association Between the Occurrence of Adverse Drug Events and Modification of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Ghanaian HIV Patients. *Drug Saf.* 2016;39(11):1139-49. DOI: 10.1007/s40264-016-0460-7
7. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-7. DOI: 10.1157/13125407
8. Rusconi S, Santoro MM, Gianotti N, Antinori A, Bonora S, Cingolani A, *et al.* Is the rate of virological failure to cART continuing to decline in recent calendar years? *J Clin Virol.* 2019;116:23-8. DOI: 10.1016/j.jcvi.2019.04.009
9. Salvana EMT, Samonte GMJ, Telan E, Leyritana K, Tactacan-Abrenica RJ, Ching PR, *et al.* High rates of tenofovir failure in a CRF01_AE-predominant HIV epidemic in the Philippines. *Int J Infect Dis.* 2020;95:125-32. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.020
10. Tagarro A, Chan M, Zangari P, Ferns B, Foster C, De Rossi A, *et al.* Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated With Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(2):269-76. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001789
11. Young J, Bucher HC, Guenthard HF, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B, *et al.* Virological and immunological responses to efavirenz or boosted lopinavir as first-line therapy for patients with HIV. *Antivir Ther.* 2009;14(6):771-9. DOI: 10.3851/IMP1291
12. Zhao Y, Wu Z, McGoogan JM, Sha Y, Zhao D, Ma Y, *et al.* Nationwide Cohort Study of Antiretroviral Therapy Timing: Treatment Dropout and Virological Failure in China, 2011-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;68(1):43-50. DOI: 10.1093/cid/ciy400
13. Sithole Z, Mbizvo E, Chonzi P, Mungati M, Juru TP, Shambira G, *et al.* Virological failure among adolescents on ART, Harare City, 2017- a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):469. DOI: 10.1186/s12879-018-3372-6
14. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C, *et al.* Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis.* 2009;9:81. DOI: 10.1186/1471-2334-9-81
15. De Luca A, Pezzotti P, Boucher C, Döring M, Incardona F, Kaiser R, *et al.* Clinical use, efficacy, and durability of maraviroc for antiretroviral therapy in routine care: A European survey. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225381. DOI: 10.1371/journal.pone.0225381
16. Dolling DI, Goodall RL, Chirara M, Hakim J, Nkurunziza P, Munderi P, *et al.* The virological durability of first-line ART among HIV-positive adult patients in resource limited settings without virological monitoring: a retrospective analysis of DART trial data. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1-10. DOI: 10.1186/s12879-017-2266-3
17. Boettiger DC, Khol V, Durier N, Law M, Sun LP. HIV viral suppression in TREAT Asia HIV Observational Database enrolled adults on antiretroviral therapy at the Social Health Clinic, the National Center for HIV/AIDS, Dermatology & STDs, Phnom Penh, Cambodia. *Antivir Ther.* 2016;21(8):725. DOI: 10.3851/IMP3052
18. De Boer I, Prins J, Sprangers M, Smit C, Nieuwkerk P. Self-reported symptoms among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the ATHENA cohort in the Netherlands. *HIV Clin Trials.* 2011;12(3):161-70. DOI: 10.1310/hct1203-161
19. Abah IO, Ncube NBQ, Bradley HA, Agbaji OO, Kanki P. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure: A Retrospective Cohort Study in Nigeria. *Curr HIV Res.* 2019;16(6):436-46. DOI: 10.2174/1389450120666190214144609
20. Liu P, Liao L, Xu W, Yan J, Zuo Z, Leng X, *et al.* Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13555. DOI: 10.1097/MD.00000000000013555
21. Fibrani A, Wisaksana R, Indrati A, Hartantri Y, Van de Vijver D, Schutten M, *et al.* Virological failure and drug resistance during first line anti-retroviral treatment in Indonesia. *J Med Virol.* 2013;85(8):1394-401. DOI: 10.1002/jmv.23606
22. De La Hoz JM, Bolaño L, Cárdenas O, González R, Sabbag J, Palacio L, *et al.* Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region. *Colomb Médica.* 2014;45(4):162-7. DOI: 10.25100/cm.v45i4.1566
23. Míguez MJ, Lewis JE, Bryant VE, Rosenberg R, Burbano J, Fishman J, *et al.* Low cholesterol? Don't brag yet ... hypocholesterolemia blunts HAART effectiveness: A longitudinal study. *J Int AIDS Soc.* 2010;13(1):25. DOI: 10.1186/1758-2652-13-25
24. Padmapriyadarsini C, Ramesh K, Sekar L, Ramachandran G, Reddy D, Narendran G, *et al.* Factors affecting high-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients on nevirapine-based antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2017;145:641-50. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1611_15
25. Bahemana E, Esber A, Dear N, Ganesan K, Parikh A, Reed D, *et al.* Impact of age on CD4 recovery and viral suppression over time among adults living with HIV who initiated antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *AIDS Res Ther.* 2020;17(1):66. DOI: 10.1186/s12981-020-00323-x
26. Parczewski M, Siwak E, Leszczyszyn-Pynka M, Cielniak I, Burkacka E, Pulik P, *et al.* Meeting the WHO 90% target: Antiretroviral treatment efficacy in Poland is associated with baseline clinical patient characteristics. *Antiretroviral. J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21847. DOI: 10.7448/IAS.20.1.21847
27. Kiweewa F, Esber A, Musingye E, Reed D, Crowell TA, Cham F, *et al.* HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211344. DOI: 10.1371/journal.pone.0211344
28. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, *et al.* Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(1):42-8. DOI: 10.4067/S0716-10182013000100006
29. Machado-Alba JE, González-Santos DM, Vidal-Guitart X. Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes de Pereira y Manzales. *Rev Salud Pública.* 2011;13(3):492-503.
30. Tsuchiya N, Pathipvanich P, Yasuda T, Mukoyama Y, Rojanawiwat A, Matsubayashi T, *et al.* Demographic, socio-economic, behavioral and clinical factors predicting virologic failure with generic fixed-dose combination antiretroviral therapy before universal health insurance coverage in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40(1):71-82.
31. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2020;44(04):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral therapy

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral

Carlos Gómez¹, Juliana Madrigal-Cadavid², Paulo Andrés Giraldo², José Miguel Abad³, Juan Alberto Serna², Ángela Segura⁴, Jorge Iván Estrada-Acevedo²

¹Value Creation in Healthcare Group, Omnivida, Medellín, Colombia. ²Pharmacoepidemiology and Risk Management Group, +Helpharma IPS, Colombia. ³SURA EPS Scientific Coordination, Colombia. ⁴Epidemiology and Biostatistics Group, CES University, Colombia.

Author of correspondence

Juliana Madrigal Cadavid
+helPharma IPS
Carrera 43a # 34 - 95 Piso 11
Medellín, Colombia.

Email:
jmadrigal@helpharma.com

Received 8 September 2021;
Accepted 15 May 2022.
Early Access date (08/19/2022).
DOI: 10.7399/fh.11834

How to cite this paper

Gómez C, Madrigal-Cadavid J, Giraldo PA, Abad JM, Serna JA, Segura Á, et al. Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral therapy. Farm Hosp. 2022;46(5):282-9.

Abstract

Objective: To determine the factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment treated in a Colombian health institution.

Method: This was a cross-sectional observational retrospective analytical study of HIV patients receiving antiretroviral treatment between 2007-2020. Sociodemographic, pharmacological and clinical variables were collected, including viral load, adherence, and the medication possession ratio. For statistical analysis, crude and adjusted odds ratios and confidence intervals were obtained.

Results: In a population of 5,406 patients, the proportion of virologic failure was 16.7%. Moreover, in the adjusted model, an association was found between virologic failure and time on treatment greater than one year, medication possession ratio under 80%, failure to claim medications from the pharmacy due to dose omission or discontinuation, adherence under 85%, CD4 count under 500, total cholesterol levels above 201 mg/dL, high density lipoproteins under 39 mg/dL and presence of mycosis.

Conclusions: In our cohort of HIV patients, short treatment periods, CD4 counts under 200, a low medication possession ratio, failure to timely claim medications from the pharmacy due to omission or discontinuation, and a lower degree of adherence were factors related to virologic failure.

Resumen

Objetivo: Determinar los factores asociados al fracaso virológico en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana con tratamiento antirretroviral atendidos en una institución de salud colombiana.

Método: Estudio transversal, observacional, retrospectivo y analítico en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana con tratamiento antirretroviral entre 2007-2020. Se recogieron variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas, incluyendo la carga viral, el grado de adherencia y la tasa de reclamación de medicamentos. Para el análisis estadístico se obtuvieron las *odds ratio* crudas y ajustadas y los intervalos de confianza.

Resultados: De una población de 5.406 pacientes, la proporción de fracaso virológico fue de 16,7% y en el modelo ajustado se encontró asociación entre el fracaso virológico con el tiempo en el tratamiento mayor a un año, la tasa de posesión de la reclamación inferior al 80%, la no reclamación oportuna por omisión o suspensión, la adherencia inferior al 85%, el recuento de CD4 inferior a 500, niveles de colesterol total mayores de 201 mg/dl, lipoproteína de alta densidad menor de 39 mg/dl y presencia de micosis.

Conclusiones: En nuestra cohorte de pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana, un menor tiempo en tratamiento, un recuento de CD4 menor de 200, una baja tasa de reclamación de los medicamentos, así como la no reclamación oportuna por omisión y suspensión y un menor grado de adherencia son factores que se relacionan con el fracaso virológico.

KEYWORDS

Virologic failure; HIV; Antiretroviral therapy; Viral load; Medication adherence; Treatment outcome.

PALABRAS CLAVE

Fracaso virológico; VIH; Terapia antirretroviral; Carga viral; Cumplimiento de la medicación; Resultado del tratamiento.



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

Antiretroviral treatment (ART) improves the long-term survival of HIV patients. Nevertheless, a significant proportion of patients present with virologic failure six months after initiation of treatment with ART, which increases the morbidity and mortality rates^{1,2}.

Some authors have associated virologic failure with sociodemographic factors such as age over 45 years or low education levels; pharmacological factors such as poor adherence, length of treatment, a history of dose omissions or discontinuation of medications, presence of adverse drug reactions, delayed prescription, exclusion from the health system or changes in treatment; and clinical factors such as low CD4 counts, high levels of total cholesterol or the presence of opportunistic infections³⁻⁶.

The significance of some of these factors that lie behind virologic failure warrants an analysis to determine how they play out in different local settings. Health authorities could then draw on those analyses to design intervention strategies to prevent risks and improve the outcomes of HIV treatment. The goal of this research project was to determine the factors associated with virologic failure in HIV patients on at a health institution in Colombia from 2007 to 2020.

Methods

This was an analytical cross-sectional observational study that explored the factors associated with virologic failure in HIV patients on ART. The sample was made up of ART-naïve patients diagnosed with VIH treated in a health institution in Colombia between 2007 and 2020. A requirement for patient inclusion was that information on their viral load over the 6 months following initiation of ART had to be available. Patients where information on the relevant clinical, pharmacological and sociodemographic variables was incomplete (over 20%) or not available were excluded from the study. Patients treated for less than 6 months were also excluded to allow for enough time to ensure a reduction in viral load and avoid false positives.

The evaluated endpoint was virologic failure (viral load > 50 copies/ml), which was measured taking into consideration the last viral load measured over the evaluated period. In addition, sociodemographic (age, sex, socioeconomic level, marital status, residence, occupation, health system affiliation status, education level, support of a friend or family member), pharmacologic (drug regimen, length of treatment, adherence to treatment, timely collection of drugs from the pharmacy, changes in the ART regimen during treatment), clinical (CD4 count, opportunistic infections and cardiovascular risk) factors were analyzed.

It was observed that patients presented with cardiovascular risk when their total or high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels were out of range (≥ 201 mg/dL or ≤ 39 mg/dL, respectively). Opportunistic infections were identified based on laboratory tests and the patients' medical record.

Measurements of adherence took into consideration the information gathered by the pharmacist during a pharmacotherapeutic follow-up consultation by means of the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)⁷. The prescription refill rate, or medication possession ratio, was evaluated by analyzing the monthly refill records of the pharmacy department, percentages being calculated based on the number of refills patients should have claimed considering the length of their treatment.

Clinical and pharmacological variables were obtained at the time of identifying the evaluated endpoint or at the last measurement made in each patient.

A Microsoft Excel® database was put together with the information gathered from the clinical and pharmacotherapeutic follow-up records and from the drug dispensation data held by the health institution. Moreover, information was collected on the laboratory tests carried out. This data was provided by the patients' insurer. The study controlled for potential selection bias by including 100% of available records, and for information bias by applying exclusion criteria. Also, potential confounding factors were controlled for by applying adjusted models (multivariate analysis).

The analysis of data was performed by means of bivariate and multivariate analysis, using the (open source) R Studio software. First, a calculation was made of the measures of frequency for the qualitative variables. For quantitative variables, a normality test was performed and summary measures were calculated. Results are presented in text, charts and graphs. In the bivariate analysis, a chi-squared test and a simple binary logistic regression model were used to calculate the crude odds ratio (ORc) and its 95% confidence intervals. Finally, a multiple binary logistic regression analysis was used with explanatory purposes to calculate adjusted odds ratios (ORa) for the variables where statistically significant differences were identified.

This research was considered to be "free of risks" by article 11 of Resolution 008430 issued in 1993 by the Ministry of Health of Colombia. The authors worked with information stored in the database of the +helPharma health institution and performed no intervention that could jeopardize the patients' health. All personal identification data was suppressed to ensure confidentiality. The project benefited from the insurer's scientific support.

Results

A total of 5,838 records were examined of HIV patients on ART; 432 patients had to be excluded, which means that the total number of patients was 5,406. The proportion of subjects with virologic failure was 16.7%. A total of 91.1% of patients were male: 81.1% were aged between 18 and 44, 34.0% were university graduates, 83.2% were not in a relationship, 97.2% lived in urban areas, 95.9% lived in low or medium-income households, 76.3% were employees, 95.5% were contributory of the health system.

As regards pharmacological characteristics, it was observed that 66.5% of patients were on a treatment regimen comprising two nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) plus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI), 33.4% had been on treatment for over two years and 82.1% claimed their prescription refills from the pharmacy when they were expected to. Failure to claim drugs from the pharmacy was due to delayed prescription (8.1%), omission (9.7%), treatment discontinuation (7.5%) and exclusion from the health system (3.8%). With respect to adherence, 82.7% were found to be adherent to treatment ($\geq 95\%$) while 11.0% were classified as non-adherent or exhibited an adherence of less than 30%. Furthermore, four of every 10 patients required an ART regimen change during their treatment and two of every 10 presented to their medical appointment accompanied by someone else.

As far as clinical variables were concerned, 60.6% of patients had a CD4 count ≥ 500 , as shown in table 1.

An analysis of the crude association between sociodemographic, pharmacologic and clinical factors and virologic failure demonstrated that factors such as having a secondary or lower education level; belonging to a low-income group; benefiting from subsidized access to the health system; being on a regimen different from 2 NRTIs + 1 NNRTI; claiming drugs from the pharmacy $\leq 80\%$ of the time; failing to claim drugs from the pharmacy in a timely way (delayed prescription, omission, discontinuation of treatment, exclusion from the health system); observing an adherence $\leq 85\%$; having one's ART regimen changed; exhibiting a CD4 count < 500 or HDL levels ≤ 39 mg/dL; and the presence of mycosis, candidiasis and tuberculosis, negatively impact patient outcomes. On the other hand, being aged ≥ 45 years, not being in a relationship, remaining on ART treatment for over one year, presenting with cholesterol levels ≥ 201 mg/dL and exhibiting cardiovascular seem to be protective factors (Table 2).

The adjusted model showed that the factors responsible for virologic failure were remaining on treatment for over one year, claiming drugs from the pharmacy less than 80% of the time, failure to claim drugs from the pharmacy in a timely way because of omission or treatment discontinuation, adherence lower than 85%, CD4 count < 500, total cholesterol levels ≥ 201 mg/dL, HDL ≤ 39 mg/dL and presence of mycosis (Table 3).

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of patients on antiretroviral treatment

Variable	Categories	n	%
Virologic failure	Yes	902	16.7
Sex	Male	4,926	91.1
	Female	464	8.6
	No information available	16	0.3
Age	Under 18	17	0.3
	18-44	4,385	81.1
	45-64	892	16.5
	Older than 64	94	1.7
	No information available	18	0.3
Education level	Illiterate	14	0.3
	Primary schooling	136	2.5
	Secondary schooling	1,727	31.9
	Technical degree	923	17.1
	Technological degree	668	12.4
	University degree	1,838	34.0
	Postgraduate degree	84	1.6
	No information available	16	0.3
Marital status	Married	353	6.5
	Single	138	2.6
	Divorced	4,335	80.2
	Common law partnership	539	10.0
	Widowed	23	0.4
	No information available	18	0.3
Residence	Urban	5,253	97.2
	Rural	137	2.5
	No information available	16	0.3
Income level	Low	1,391	25.7
	Medium	3,795	70.2
	High	204	3.8
	No information available	16	0.3
Occupation	Pensioner	98	1.8
	Homemaker	76	1.4
	Unemployed	244	4.5
	In employment	4,126	76.3
	Student	298	5.5
	Self-employed	442	8.2
	No information available	122	2.3
Type of health coverage	Contributory	5,165	95.5
	Subsidized	182	3.4
	No information available	59	1.1
Drug regimen	2 NRTIs + 1 NNRTI	3,597	66.5
	2 NRTIs + 1 PI	1,205	22.3
	Other	591	10.9
	No information available	13	0.2

Table 1 (cont.). Sociodemographic and clinical characteristics of patients on antiretroviral treatment

Variable	Categories	n	%
Length of treatment	6 months-1 year	1,276	23.6
	1-2 years	1,895	35.1
	Over 2 years	1,806	33.4
	No information available	429	7.9
Prescription refill rate	80% or more	4,440	82.1
	60-80%	596	11.0
	30-60%	312	5.8
	30 % or less	58	1.1
Delayed prescription	Yes	440	8.1
Dose omission	Yes	524	9.7
Discontinuation of treatment	Yes	407	7.5
Exclusion from the health system	Yes	208	3.8
Adherence (SMAQ)	95% or more	4,473	82.7
	85-94%	78	1.4
	65-85%	134	2.5
	30-65%	123	2.3
	30% or less	598	11.1
Changes in the ART regimen	Yes	2,023	37.4
Support of a family member/ friend	Yes	1,131	20.9
CD4 count	500 or more	3,277	60.6
	201-499	1,374	25.4
	200 or less	385	7.1
	No information available	370	6.8
Total cholesterol	200 mg/dL or less	3,409	63.1
	201 mg/dL or more	1,229	22.7
	No information available	768	14.2
HDL	39 mg/dL or less	2,297	42.5
	40 mg/dL or more	2,213	40.9
	No information available	896	16.6
Cardiovascular risk	Yes	1,880	34.8
Mycosis	Yes	42	0.8
Candidiasis	Yes	43	0.8
Tuberculosis	Yes	128	2.4

ART: antiretroviral treatment; HDL: high density lipoproteins; IP: protease inhibitors; NNRTI: non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NRTI: nucleoside reverse transcriptase inhibitor; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire.

Table 2. Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment

Variables	Virologic failure				χ^2	Value p	ORc	95% CI	
	Yes		No					LL	UL
	n	%	n	%					
Sex									
Female	72	8.1	392	8.7	0.33	0.56	1	-	-
Male	822	91.9	4,104	91.3					
Age									
≤ 44 years	765	85.0	3,655	81.0	6.51	0.01	1	-	-
≥ 45 years	137	15.0	849	19.0					

Table 2 (cont.). Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment

Variables	Virologic failure				χ^2	Value <i>p</i>	ORc	95% CI	
	Yes		No					LL	UL
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%					
Level of education									
≥ Technical	547	61.0	2,966	66.0	8,73	< 0,01	1	-	-
≤ Secondary	355	39.0	1,538	34.0			1.25	1.08	1.45
Marital status									
In a relationship*	160	17.9	732	16.3	1.28	0.25	1	-	-
Not in a relationship	734	82.1	3,762	83.7			0.89	0.74	1.08
Residence									
Urban	869	97.2	4,384	97.5	0.17	0.67	1	-	-
Rural	25	2.8	112	2.5			1.13	0.73	1.75
Income level									
Medium/high	623	69.0	3,392	75.0	14.99	< 0.01	1	-	-
Low	279	31.0	1,112	25.0			1.37	1.17	1.60
Economically dependent*									
No	772	87.7	3,894	88.4	0.27	0.59	1	-	-
Yes	108	12.3	510	11.6			1.07	0.86	1.33
Type of health coverage									
Contributory	845	95.0	4,320	97.0	8.27	< 0.01	1	-	-
Subsidized	45	5.0	137	3.0			1.68	1.19	2.37
Drug regimen									
2 NRTIs + 1 NNRTI	551	61.0	3,046	68.0	13.54	< 0.01	1	-	-
Other	347	39.0	1,449	32.0			1.32	1.14	1.54
Length of treatment									
6 months-1 year	233	31.3	1,043	24.6	16.15	< 0.01	1	-	-
1-2 years	249	33.5	1,646	38.9			0.68	0.56	0.82
Over 2 years	262	35.2	1,544	36.5			0.76	0.63	0.92
Prescription refill rate									
≥ 80%	545	60.0	3,895	86.0	519.01	< 0.01	1	-	-
60-80 %	151	17.0	445	10.0			2.42	1.97	2.97
30-60%	162	18.0	150	3.0			7.71	6.07	9.81
≤ 30%	44	5.0	14	0.0			22.45	12.54	42.75
Delayed prescription									
No	796	88.0	4,170	93.0	18.32	< 0.01	1	-	-
Yes	106	12.0	334	7.0			1.66	1.32	2.10
Dose omission									
No	729	81.0	4,153	92.0	110.01	< 0.01	1	-	-
Yes	173	19.0	351	8.0			2.81	2.30	3.42
Discontinuation of treatment									
No	723	80.0	4,276	95.0	233.77	< 0.01	1	-	-
Yes	179	20.0	228	5.0			4.64	3.76	5.73
Exclusion from the health system									
No	846	94.0	4,352	97.0	15.55	< 0.01	1	-	-
Yes	56	6.0	152	3.0			1.90	1.38	2.60
Adherence (SMAQ)									
≥ 95%	585	65.0	3,888	86.0	263.31	< 0.01	1	-	-
85-94%	18	2.0	60	1.0			1.99	1.17	3.40
65-85%	35	4.0	99	2.0			2.35	1.58	3.49
30-65%	37	4.0	86	2.0			2.86	1.93	4.24
≤ 30%	227	25.0	371	8.0			4.07	3.37	4.90

Table 2 (cont.). Factors associated with virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment

Variables	Virologic failure				χ^2	Value <i>p</i>	ORc	95% CI	
	Yes		No					LL	UL
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%					
Changes in ART regimen									
No	532	59.0	2,851	63.3	5.80	0.01	1	-	-
Yes	370	41.0	1,653	36.7			1.20	1.04	1.39
Support of a family member/friend									
No	184	22.0	947	22.0	< 0.01	0.98	1	-	-
Yes	656	78.0	3,356	78.0			1.01	0.84	1.20
CD4 count									
500 or more	304	41.0	2,973	69.0	227.65	< 0.01	1	-	-
200-500	315	43.0	1,059	25.0			2.91	2.45	3.46
200 or less	117	16.0	268	6.0			4.27	3.33	5.47
Total cholesterol									
≤ 200 mg/dL	558	85.0	2,851	72.0	55.01	< 0.01	1	-	-
≥ 201 mg/dL	95	15.0	1,134	28.0			0.43	0.34	0.54
HDL									
≥ 40 mg/dL	217	35.0	2,080	53.0	69.03	< 0.01	1	-	-
≤ 39 mg/dL	398	65.0	1,815	47.0			2.10	1.76	2.51
Cardiovascular risk									
No	706	78.0	2,820	63.0	80.55	< 0.01	1	-	-
Yes	196	22.0	1,684	37.0			0.46	0.39	0.55
Mycosis									
No	889	99.0	4,475	99.0	5.20	0.02	1	-	-
Yes	13	1.0	29	1.0			2.26	1.17	4.36
Candidiasis									
No	883	98.0	4,480	99.0	21.63	< 0.01	1	-	-
Yes	19	2.0	24	1.0			4.02	2.19	7.36
Tuberculosis									
No	868	96.0	4,410	98.0	8.48	< 0.01	1	-	-
Yes	34	4.0	94	2.0			1.84	1.23	2.74

χ^2 : chi squared; ART: antiretroviral treatment; CI: confidence interval; HDL: high-density lipoprotein; LL: lower limit, ORc: crude odds ratio; SMAQ: Simplified Medication Adherence Questionnaire; UL: upper limit.

*In a relationship: married or in a common law partnership; not in a relationship: single, divorced or widowed.

*Occupations were grouped together and patients were categorized according to whether they were economically dependent or independent.

Table 3. Factors responsible for virologic failure in HIV patients on antiretroviral treatment

Variables	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)
Length of treatment (1 year-2 years)	0.68 (0.56-0.82)	0.58 (0.44-0.77)
Length of treatment (> 2 years)	0.76 (0.63-0.92)	0.55 (0.41-0.73)
Refill rate 60-80%	2.42 (1.97-2.97)	2.70 (2.04-3.58)
Refill rate 30-60%	7.71 (6.07-9.81)	7.54 (5.38-10.57)
Refill rate ≤ 30%	22.45 (12.54-42.75)	20.21 (9.5-43.00)
Dose omission	2.81 (2.30-3.42)	2.00 (1.46-2.74)
Discontinuation	4.64 (3.76-5.73)	1.87 (1.30-2.67)
Adherence 65-85%	2.35 (1.58-3.49)	2.33 (1.38-3.93)
CD4 count (200-500)	2.91 (2.45-3.46)	2.60 (2.08-3.26)
CD4 count (≤ 200)	4.27 (3.33-5.47)	2.97 (2.09-4.23)
Total cholesterol (≥ 201 mg/dL)	0.43 (0.34-0.54)	0.64 (0.44-0.92)
HDL (≤ 39 mg/dL)	2.10 (1.76-2.51)	1.94 (1.56-2.42)
Mycosis	2.26 (1.17-4.36)	2.64 (1.09-6.39)

CI: confidence interval; HDL: high-density lipoprotein; OR: odds ratio.

Discussion

The rate of virologic failure obtained in this study was 16.7%, which is higher than the rate found by studies from Italy (8.4%)⁸, the Philippines (10.3%)⁹ and Europe (9.8%)¹⁰. This difference may be attributable to the makeup of the different populations and their inherent dynamics. However, it must also be noted that the virologic failure rate obtained here is lower than those published for Switzerland (35%)¹¹ and China (35%)¹².

This analysis has shown that the lower the adherence the higher the risk of experiencing virologic failure, which is in line with the findings of studies from countries such as Cameroon, Ethiopia and Uganda^{5,13,14}. This shows that it is best to resolve the problem of adherence and its causes before any changes are made to the ART regimen as low treatment adherence is associated with low antiretroviral plasma concentrations that are typically insufficient to stop viral replication.

As regards the inversely proportional relationship between the CD4 count and viral load, the results of this study are in line with the scientific evidence reported by studies such as those by De Luca *et al.*¹⁵, who retrieved data from 26 cohorts of adult patients in eight countries started on maraviroc between 2005 and 2016; and Gunda *et al.*³ where the immunological status of a cohort of Tanzanian patients studied between 2017 and 2018 worsened at the same time as the viral replication rate increased.

Length of treatment is a variable that is closely related to virologic failure. Several authors have shown that the longer the length of treatment, the lower the risk of virologic failure, which was also observed in this study⁶⁻¹⁸. Also, some studies have shown that the appearance of adverse drug events, changes in treatment regimens, frequent discontinuations of ART, a history of dose omissions and discontinuation of treatment in HIV patients are associated with virologic failure^{6,19,21} as an accumulation of several mutations could occur, which could make HIV resistant to antiretrovirals²².

Although long-term antiretroviral therapy has been shown to reduce morbidity and mortality, Míguez *et al.*²³ have documented its adverse effects on the cardiovascular of patients given its association with higher cholesterol levels. This finding was also observed in this study with patients with total cholesterol levels ≥ 201 mg/dL. Moreover, in line with Padmapriyadarsini *et al.*²⁴, we found a correlation between HDL (≤ 39 mg/dL) and virologic failure. In this regard it could be stated that patients presenting with high levels of total cholesterol are patients who adhere to ART therapy and are therefore less likely to experience therapeutic failure. For that reason, it is essential to provide patients on ART with guidance on how to achieve a healthy lifestyle, how to maintain a healthy diet, and how to use exercise to improve their health status. The possibility of initiating lipid lowering treatment should also be considered.

It has frequently been shown that age is a factor that may explain or predict virologic failure in HIV patients. In this respect, the adjusted model applied in this study revealed that patients over 45 years of age succeeded in reducing their risk of developing virologic failure by 10%, which may be related to their maturity and emotional stability^{25,27}.

Patients with a compromised immune system are clearly more prone to a variety of opportunistic infections which reinforce the immunity-viral replication vicious circle²⁸. This study showed that the presence of mycosis and candidiasis increased the risk of virologic failure.

Other factors associated with virologic failure include delayed prescription and exclusion from the health system. Some similar studies in Colombia such as the one by Machado *et al.*²⁹ found that 20.9% of patients do not take their medication because they were excluded from the health system

after losing their jobs. In this regard, although adherence has shown itself to be a key factor for therapeutic success, there are social and health-care system-related factors that may influence the patients' compliance with treatment and result in therapeutic failure^{29,30}. For that reason, it is essential to develop strategies that may ensure that all patients receive their treatment in a continuous and timely manner³¹.

The main strength of this study was the final patient sample obtained. The starting point was the total census of HIV patients treated in the hospital from 2007 to 2020, excluding patients receiving the treatment for less than 6 months, which helped control for any selection biases. However, our results must be interpreted with care as the cross-sectional design of the study places a limitation on causal inferences, which means that the results cannot be extrapolated beyond the population studied. Furthermore, the availability of secondary information limited the inclusion of other confounders that would have been important to understand the non-etiological factors leading to virologic failure. Finally, understanding the factors associated with virologic failure allows identification of the barriers that hamper proper treatment of HIV patients, which is instrumental for appropriately managing individual and community-level health risks.

It can be concluded that factors such as inappropriate use of drugs, particularly lack of adherence and failure to claim drugs from the pharmacy in a timely way; immunosuppression level; being at the initial phases of treatment; or having an abnormal lipid profile despite being on pharmacological treatment are associated with the development of virologic failure in HIV patients. Identification of such factors makes it possible to design strategies to promote appropriate use of ART, adherence and timely collection of ART drugs from the pharmacy, mainly in patients in the early phases of treatment. It is also essential to closely follow up patients at a higher risk of presenting with therapeutic failure, with due consideration of the clinical, pharmacological and social factors that may affect adherence.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This article is meant to contribute to a better understanding of the sociodemographic, clinical and pharmacological factors associated with virologic failure in patients diagnosed with HIV/AIDS. The sizeable patient sample analyzed as well as the fact that all patients were on active antiretroviral treatment is bound to confirm the relevance of the identified factors.

The results of the study will facilitate the design of strategies aimed at promoting an appropriate use of antiretroviral treatment, adherence and improved refill rates, chiefly in patients at the beginning of their treatment. Our findings will also allow the development of strategies conducive to closely following up patients at a higher risk of therapeutic failure.

Bibliography

- Boileau C, Nguyen VK, Sylla M, MacHouf N, Chamberland A, Traoré HA, *et al.* Low prevalence of detectable HIV plasma viremia in patients treated with antiretroviral therapy in Burkina Faso and Mali. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48(4):476-84. DOI: 10.1097/QAI.0b013e31817dc416
- Trickey A, May MT, Vehreschild JJ, Obel N, Gill MJ, Crane HM, *et al.* Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV.* 2017;4(8):e34-56. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- Gunda DW, Kilonzo SB, Mtaki T, Bernard DM, Kalluvya SE, Shao ER. Magnitude and correlates of virological failure among adult HIV patients receiving PI based second line ART regimens in north western Tanzania; A case control study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):235. DOI: 10.1186/s12879-019-3852-3
- Ahn MY, Jiamsakul A, Khusuwan S, Khol V, Pham TT, Chaiwarith R, *et al.* The influence of age-associated comorbidities on responses to combination antiretroviral therapy in older people living with HIV. *J Int AIDS Soc.* 2019;22(2):e25228. DOI: 10.1002/jia2.25228.

5. Ahmed M, Merga H, Jarso H. Predictors of virological treatment failure among adult HIV patients on first-line antiretroviral therapy in Woldia and Dessie hospitals, Northeast Ethiopia: A case-control study. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):305. DOI: 10.1186/s12879-019-3924-4
6. Tetteh RA, Nartey ET, Lartey M, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, Yankey BA, *et al.* Association Between the Occurrence of Adverse Drug Events and Modification of First-Line Highly Active Antiretroviral Therapy in Ghanaian HIV Patients. *Drug Saf.* 2016;39(11):1139-49. DOI: 10.1007/s40264-016-0460-7
7. Rodríguez Chamorro MÁ, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40(8):413-7. DOI: 10.1157/13125407
8. Rusconi S, Santoro MM, Gianotti N, Antinori A, Bonora S, Cingolani A, *et al.* Is the rate of virological failure to cART continuing to decline in recent calendar years? *J Clin Virol.* 2019;116:23-8. DOI: 10.1016/j.jcv.2019.04.009
9. Salvana EMT, Samonte GMJ, Telan E, Leyritana K, Tactacan-Abrenica RJ, Ching PR, *et al.* High rates of tenofovir failure in a CRF01_AE-predominant HIV epidemic in the Philippines. *Int J Infect Dis.* 2020;95:125-32. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.020
10. Tagarro A, Chan M, Zangari P, Ferns B, Foster C, De Rossi A, *et al.* Early and Highly Suppressive Antiretroviral Therapy Are Main Factors Associated With Low Viral Reservoir in European Perinatally HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;79(2):269-76. DOI: 10.1097/QAI.0000000000001789
11. Young J, Bucher HC, Guenthard HF, Rickenbach M, Fux CA, Hirschel B, *et al.* Virological and immunological responses to efavirenz or boosted lopinavir as first-line therapy for patients with HIV. *Antivir Ther.* 2009;14(6):771-9. DOI: 10.3851/IMP1291
12. Zhao Y, Wu Z, McGoogan JM, Sha Y, Zhao D, Ma Y, *et al.* Nationwide Cohort Study of Antiretroviral Therapy Timing: Treatment Dropout and Virological Failure in China, 2011-2015. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2019;68(1):43-50. DOI: 10.1093/cid/ciy400
13. Sithole Z, Mbizvo E, Chonzi P, Mungati M, Juru TP, Shambira G, *et al.* Virological failure among adolescents on ART, Harare City, 2017- a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):469. DOI: 10.1186/s12879-018-3372-6
14. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C, *et al.* Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis.* 2009;9:81. DOI: 10.1186/1471-2334-9-81
15. De Luca A, Pezzotti P, Boucher C, Döring M, Incardona F, Kaiser R, *et al.* Clinical use, efficacy, and durability of maraviroc for antiretroviral therapy in routine care: A European survey. *PLoS One.* 2019;14(11):e0225381. DOI: 10.1371/journal.pone.0225381
16. Dolling DI, Goodall RL, Chirara M, Hakim J, Nkurunziza P, Munderi P, *et al.* The virological durability of first-line ART among HIV-positive adult patients in resource limited settings without virological monitoring: a retrospective analysis of DART trial data. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1-10. DOI: 10.1186/s12879-017-2266-3
17. Boettiger DC, Khol V, Durier N, Law M, Sun LP. HIV viral suppression in TREAT Asia HIV Observational Database enrolled adults on antiretroviral therapy at the Social Health Clinic, the National Center for HIV/AIDS, Dermatology & STDs, Phnom Penh, Cambodia. *Antivir Ther.* 2016;21(8):725. DOI: 10.3851/IMP3052
18. De Boer I, Prins J, Sprangers M, Smit C, Nieuwkerk P. Self-reported symptoms among HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy in the ATHENA cohort in the Netherlands. *HIV Clin Trials.* 2011;12(3):161-70. DOI: 10.1310/hct1203-161
19. Abah IO, Ncube NBQ, Bradley HA, Agbaji OO, Kanki P. Antiretroviral Therapy-associated Adverse Drug Reactions and their Effects on Virologic Failure: A Retrospective Cohort Study in Nigeria. *Curr HIV Res.* 2019;16(6):436-46. DOI: 10.2174/1389450120666190214144609
20. Liu P, Liao L, Xu W, Yan J, Zuo Z, Leng X, *et al.* Adherence, virological outcome, and drug resistance in Chinese HIV patients receiving first-line antiretroviral therapy from 2011 to 2015. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(50):e13555. DOI: 10.1097/MD.00000000000013555
21. Fibrani A, Wisaksana R, Indrati A, Hartantri Y, Van de Vijver D, Schutten M, *et al.* Virological failure and drug resistance during first line anti-retroviral treatment in Indonesia. *J Med Virol.* 2013;85(8):1394-401. DOI: 10.1002/jmv.23606
22. De La Hoz JM, Bolaño L, Cárdenas O, González R, Sabbag J, Palacio L, *et al.* Characterization of treatment failure in HIV positive patients in the Colombian Caribbean region. *Colomb Médica.* 2014;45(4):162-7. DOI: 10.25100/cm.v45i4.1566
23. Míguez MJ, Lewis JE, Bryant VE, Rosenberg R, Burbano J, Fishman J, *et al.* Low cholesterol? Don't brag yet ... hypocholesterolemia blunts HAART effectiveness: A longitudinal study. *J Int AIDS Soc.* 2010;13(1):25. DOI: 10.1186/1758-2652-13-25
24. Padmapriyadarsini C, Ramesh K, Sekar L, Ramachandran G, Reddy D, Narendran G, *et al.* Factors affecting high-density lipoprotein cholesterol in HIV-infected patients on nevirapine-based antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2017;145:641-50. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR_1611_15
25. Bahemana E, Esber A, Dear N, Ganesan K, Parikh A, Reed D, *et al.* Impact of age on CD4 recovery and viral suppression over time among adults living with HIV who initiated antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *AIDS Res Ther.* 2020;17(1):66. DOI: 10.1186/s12981-020-00323-x
26. Parczewski M, Siwak E, Leszczyszyn-Pynka M, Cielniak I, Burkacka E, Pulik P, *et al.* Meeting the WHO 90% target: Antiretroviral treatment efficacy in Poland is associated with baseline clinical patient characteristics. *Antiretroviral. J Int AIDS Soc.* 2017;20(1):21847. DOI: 10.7448/IAS.20.1.21847
27. Kiweewa F, Esber A, Musingye E, Reed D, Crowell TA, Cham F, *et al.* HIV virologic failure and its predictors among HIV-infected adults on antiretroviral therapy in the African Cohort Study. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211344. DOI: 10.1371/journal.pone.0211344
28. Alave J, Paz J, González E, Campos M, Rodríguez M, Willig J, *et al.* Factores asociados a falla virológica en pacientes infectados con VIH que reciben terapia anti-retroviral en un hospital público del Perú. *Rev Chil Infectol.* 2013;30(1):42-8. DOI: 10.4067/S0716-10182013000100006
29. Machado-Alba JE, González-Santos DM, Vidal-Guitart X. Efectividad del tratamiento antirretroviral en pacientes de Pereira y Manzales. *Rev Salud Pública.* 2011;13(3):492-503.
30. Tsuchiya N, Pathipvanich P, Yasuda T, Mukoyama Y, Rojanawiwat A, Matsubayashi T, *et al.* Demographic, socio-economic, behavioral and clinical factors predicting virologic failure with generic fixed-dose combination antiretroviral therapy before universal health insurance coverage in Northern Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2009;40(1):71-82.
31. Morillo-Verdugo R, Polo R, Knobel H. Documento de consenso para mejorar la adherencia a la farmacoterapia en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2020;44(04):163-73. DOI: 10.7399/fh.11441



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos

Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases

Pau Riera^{1,2,*}, Nuria Solé^{1,*}, Juan Carlos Suárez³, Paula Andrea López³, Nuria Fonts¹, Nuria Rodríguez-Farre³, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez¹, Indalecio Morán³

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España. ²U705, Instituto de Salud Carlos III Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona, España. ³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España.

*Pau Riera y Nuria Solé han contribuido de igual forma al estudio.

Autor para correspondencia

Edurne Fernández de Gamarra Martínez
Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona, España.

Correo electrónico:
efernandezg@santpau.cat

Recibido el 11 de diciembre de 2021;
aceptado el 16 de mayo de 2022.
Early Access date (08/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13180

Cómo citar este trabajo

Riera P, Solé N, Suárez JC, López PA, Fonts N, Rodríguez-Farre N, et al. Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos. Farm Hosp. 2022;46(5):290-5.

Resumen

Objetivo: Los pacientes críticos presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, aunque su prevalencia y relevancia clínica siguen sin estar claras. En el presente estudio se analizó la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en una unidad de cuidados intensivos mediante las bases de datos Micromedex Drug-Reax® y Lexi-Interact® y se evaluó la concordancia entre ambas bases de datos. También se compararon las interacciones farmacológicas detectadas en 2013 con las identificadas en 2018 para evaluar las actualizaciones realizadas durante este periodo de tiempo.

Método: Entre enero y junio de 2013 se incluyeron de forma prospectiva 152 pacientes críticos. Los pacientes cardíacos fueron excluidos. Se registraron los datos demográficos y clínicos junto con los fármacos administrados durante el primer día de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Las interacciones se buscaron tanto en Micromedex Drug-Reax® como en Lexi-Interact® y se comparó su prevalencia, el nivel de severidad y la evidencia considerando la misma muestra en 2013 y 2018.

Resultados: En 2013 se identificaron 1.025 interacciones farmacológicas potenciales, correspondientes a 438 pares únicos. Lexi-Interact® identificó más interacciones (92,8%) que Drug-Reax® (34,0%). El porcentaje de concordancia entre las dos bases de datos fue del 27,4%. El número de interacciones incluidas en ambas bases de datos aumentó durante los cinco

Abstract

Objective: Critically ill patients are at increased risk of drug-drug interactions but their prevalence and clinical relevance remains unclear. The prevalence of potential drug-drug interactions in an intensive care unit according to Micromedex Drug-Reax® and Lexi-Interact® databases was studied and the concordance between the two databases was assessed. In addition, drug-drug interactions detected in 2013 were compared with those identified in 2018 to determine updates between these years.

Method: Between January and June 2013, 152 critical care patients were prospectively included. Cardiac patients were excluded. Demographic and clinical data together with the drugs administered on the first calendar day of intensive care unit admission were recorded. Potential drug-drug interactions were searched in both Drug-Reax® and Lexi-Interact® and their prevalence, level of severity and evidence were compared considering the same sample in 2013 and 2018.

Results: In 2013, 1,025 potential drug-drug interactions were identified, corresponding to 438 unique pairs. Lexi-Interact® identified more interactions (92.8%) than Drug-Reax® (34.0%). The percentage of agreement between databases was 27.4%. The number of interactions included in both databases increased after the five years but their level of evidence

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Unidad de cuidados intensivos; Seguridad del paciente; Sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas; Investigación multidisciplinaria.

KEYWORDS

Drug interaction; Intensive care units; Patient safety; Clinical decision support systems; Interdisciplinary research.



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.

años, pero su nivel de evidencia disminuyó. Las interacciones farmacológicas potenciales más comunes incluyeron sedantes y analgésicos, prescritos intencionadamente de forma concomitante. Sólo dos interacciones farmacológicas potenciales fueron clasificadas como contraindicadas por ambas bases de datos. Ninguna de las interacciones identificadas tuvo un impacto clínico notable ni supuso un cambio de prescripción.

Conclusiones: Este estudio muestra que la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en las unidades de cuidados intensivos es alta, aunque su relevancia clínica es generalmente baja. Nuestros datos también muestran la falta de concordancia entre Drug-Reax® y Lexi-Interact®, así como sus actualizaciones.

Introducción

Las interacciones farmacológicas (IF) son una importante causa de reacciones adversas a medicamentos en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI)^{1,2}. Además del posible desarrollo de toxicidades severas y de la pérdida del efecto terapéutico esperado, las IF pueden prolongar la estancia en la UCI y empeorar los resultados del tratamiento^{3,4}. Muchos pacientes críticos padecen enfermedades que ponen en riesgo su vida y presentan múltiples comorbilidades. La polifarmacia está muy extendida en esta población y se asocia a un mayor riesgo de IF^{4,11}. Asimismo, las primeras 24 horas en la UCI son determinantes para el desenlace del paciente^{12,13}.

La relevancia clínica de las IF puede evaluarse a través de múltiples bases de datos. Entre ellas, las bases Micromedex Drug-Reax® (DR) y Lexi-Interact® (LI) se consideran las más completas y fiables^{14,16}. Contienen valiosa información sobre la gravedad, el manejo y los efectos clínicos de las IF, así como sobre su grado de fiabilidad. Esta información se actualiza constantemente, cada vez que se publican nuevos datos^{17,19}. No obstante, las discrepancias entre bases de datos son comunes y condicionan el trabajo de farmacéuticos e intensivistas. Por estas razones, la detección de IF potenciales (IFp) requiere una evaluación clínica minuciosa e individualizada. Aunque desde el punto de vista clínico algunas IF se consideran beneficiosas, muchas otras requieren un estricto protocolo de monitorización, modificación de dosis o incluso la suspensión del tratamiento²⁰.

Hasta ahora, ningún estudio ha analizado la frecuencia y relevancia clínica de las IF producidas durante el primer día natural completo de ingreso en la UCI. Por otro lado, existe escasa información sobre los fármacos más frecuentemente implicados y las opciones de manejo^{4,6,7,9}. Por lo tanto, las IF en pacientes críticos son potencialmente preocupantes, quedando muchas preguntas aún sin contestar.

El principal objetivo de este estudio ha sido determinar la prevalencia de las IF durante el primer día natural completo de ingreso en la UCI e identificar los fármacos más habitualmente implicados. Otro objetivo consistió en analizar la concordancia entre dos de las bases de datos de IF más utilizadas (DR y LI), así como los cambios introducidos en las mismas entre 2013 y 2018.

Métodos

Contexto y población estudiada

Se trata de un estudio transversal, prospectivo, observacional y multidisciplinario realizado en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP, Barcelona, España), un hospital terciario con camas de UCI medicoquirúrgicas polivalentes. La población del estudio estuvo integrada por pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados en la UCI durante más de 24 horas, reclutados entre enero y junio de 2013. No se incluyó ningún paciente cardíaco ni cardiorrítico. El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité Ético Institucional del HSCSP. No fue necesario solicitar consentimiento informado a los pacientes, ya que no fueron sometidos a ningún procedimiento adicional.

Recogida de datos y evaluación de interacciones farmacológicas potenciales

Un equipo multidisciplinar compuesto por cinco intensivistas y cuatro farmacéuticos fue el encargado de recoger los datos demográficos (edad

decreased. The most common potential drug-drug interactions involved sedatives and analgesics, intentionally prescribed concomitantly. Only two potential drug-drug interactions were classified as contraindicated by both databases. None of the potential drug-drug interactions identified had a noticeable clinical impact. Neither did they imply a prescription change.

Conclusions: This study shows that the prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit is high, although their clinical relevance is generally low. Our data also show a lack of concordance between Drug-Reax® and Lexi-Interact®, as well as their updates.

y género), los antecedentes clínicos (diagnóstico principal, puntuación en la escala fisiológica simplificada aguda [SAP II], ventilación mecánica, terapia de reemplazo renal, duración del ingreso y principales comorbilidades) y los perfiles farmacológicos de los pacientes elegibles a través de una revisión retrospectiva de su medicación. Se registraron los fármacos administrados a lo largo del primer día natural completo de ingreso en la UCI. Esta fue una decisión consensuada con el equipo médico, ya que las primeras horas en cuidados críticos son decisivas para el desenlace clínico del paciente. Además, esta estrategia contribuyó a una recogida más homogénea de los datos.

Todos los medicamentos prescritos a cada paciente se analizaron en pares para comprobar posibles IFp utilizando ambas bases de datos (DR y LI) y así determinar la prevalencia, gravedad y nivel de evidencia de cada IF detectada. En consonancia con lo recogido en ambas bases de datos, los grados de gravedad fueron clasificados como combinación contraindicada o interacción significativa, moderada o leve. Siguiendo la bibliografía, el nivel de evidencia de cada IF se consideró excelente, bueno, regular o pobre (sólo LI incluye la categoría pobre). Por otro lado, se identificaron los fármacos más habitualmente implicados y se evaluó el grado de coincidencia entre las dos fuentes utilizadas. Para comparar las actualizaciones introducidas en las bases de datos durante el periodo 2013-2018, los datos recogidos en 2013 fueron analizados ese mismo año y reevaluados en 2018 con las mismas bases de datos. El estudio fue diseñado considerando que un periodo de cinco años sería suficiente para detectar variaciones.

Para optimizar la idoneidad de las prescripciones y reducir las posibles reacciones adversas a medicamentos, cada IFp detectada que requirió intervención fue evaluada como parte de la práctica habitual en el seguimiento farmacoterapéutico.

Análisis estadístico

Todos los resultados se analizaron mediante estadística descriptiva. La prevalencia de IFp se expresó como la proporción de pacientes con al menos una IFp. La concordancia entre las dos bases de datos se evaluó mediante pruebas de McNemar. Las asociaciones entre polifarmacia (> 10 fármacos) y la presencia de IFp se evaluaron mediante pruebas de chi cuadrado. Estos análisis se llevaron a cabo para cada base de datos y año evaluado. Los valores de p inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa informático GraphPad Prism (versión 8.3.0).

Resultados

Población de pacientes

El estudio analizó una serie de 152 pacientes, reclutados de forma consecutiva entre enero y junio de 2013. La edad media fue de 64 años (± 15) y la puntuación media en la escala SAP II fue de 45,5 puntos ($\pm 16,3$). La mayoría de los pacientes permanecieron entre 5 y 10 días en la UCI (media: 7 días). La mediana (rango) de fármacos prescritos a lo largo del primer día natural completo de estancia en la UCI fue de 10 (3-24). Los datos demográficos y características clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Datos demográficos	n (%)
Sexo	
Hombre	102 (67,1)
Mujer	50 (32,9)
Edad (años)	
< 30	2 (1,3)
30-65	66 (43,4)
> 65	84 (55,3)
Diagnóstico principal	
Insuficiencia respiratoria aguda	42 (27,6)
Sepsis severa/shock séptico	38 (25,0)
Trastorno neurológico central severo	31 (20,3)
Edema pulmonar agudo	9 (5,9)
Insuficiencia renal aguda	8 (5,2)
Traumatismo	6 (3,9)
Otros	18 (11,8)
Características	
Ventilación mecánica invasiva	107 (70,4)
Terapia de reemplazo renal	20 (13,2)
Duración estancia en UCI (días)	
< 5	48 (31,6)
5-10	55 (36,2)
> 10	49 (32,2)
Número de fármacos en las primeras 24 horas	
< 5	6 (3,9)
5-10	71 (46,7)
> 10	75 (49,3)

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Identificación y evaluación clínica de interacciones farmacológicas potenciales

Año 2013: Recogida y análisis prospectivo de los datos

Un total de 113 pacientes (según DR) y 140 pacientes (según LI) presentaron al menos una IFp ($p < 0,0001$) (Tabla 2), representando respectivamente un 74,4% y un 92,1% del total. Siguiendo los criterios de la base de datos DR, se detectaron 349 IFp, la mayoría significativas (56,4%). Según la base de datos LI, el número de IFp fue de 951, en su mayoría moderadas (80,8%). Considerando ambas bases de datos, se detectó un total de 1.025 IFp. Por consiguiente, LI identificó más interacciones (951/1.025, 92,8%) que DR (349/1.025, 34,0%). Estos datos figuran en la tabla 3.

En cada una de las bases de datos, las diez IFp más comunes representaron un 37,8% (132/349) (DR) y un 6,9% (256/951) (LI) de las interacciones. Setenta y un pacientes (46,7%) presentaron la interacción midazolam-morfina, considerada significativa por DR y moderada por LI. Los fármacos más comúnmente implicados en IFp fueron aquellos que actuaban sobre dianas en el sistema nervioso central, como midazolam-morfina ($n = 71$), morfina-propofol ($n = 36$), morfina-paracetamol ($n = 23$), y midazolam-propofol ($n = 22$). Cabe destacar que ninguna de estas IFp requirió modificar la prescripción durante el periodo de estudio.

Año 2018: Reevaluación de los datos de pacientes recogidos en 2013

En 2018, el número de pacientes con al menos una IFp se incrementó según ambas bases de datos (en 132 para DR y en 144 para LI), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,003$). El porcentaje de pacientes con al menos una IFp fue de 86,9% y de 94,7%, según DR y LI, respectivamente (Tabla 2).

El número de interacciones incluidas en cada base de datos en 2018 fue superior al de 2013 y, por ende, también lo fue el total de IFp detectadas combinando ambas bases, que se situó en 1.203. Siguiendo la base de datos DR, se detectaron 548 IFp (45,6%, 548/1.203), la mayoría significativas (67,9%) (Tabla 3). Según la base de datos LI, se encontraron

Tabla 2. Prevalencia de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas con las bases de datos

Pacientes (n = 152)	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013	2018	2013	2018
No IFp, n (%)	39 (25,7%)	20 (13,2%)	12 (7,9%)	8 (5,3%)
IFp, n (%)	113 (74,4%)	132 (86,9%)	140 (92,1%)	144 (94,7%)
1 IFp, n (%)	39 (25,7%)	27 (17,8%)	16 (10,5%)	18 (11,8%)
2-5 IFp, n (%)	59 (38,8%)	72 (47,4%)	52 (34,2%)	52 (34,2%)
> 5 IFp, n (%)	15 (9,9%)	33 (21,7%)	72 (47,4%)	74 (48,7%)

IFp: interacción farmacológica potencial.

Tabla 3. Nivel de gravedad y de evidencia de las interacciones farmacológicas potenciales detectadas con las bases de datos

Número de IFp detectadas	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013 (n = 349)	2018 (n = 548)	2013 (n = 951)	2018 (n = 1.132)
Nivel de gravedad				
Contraindicada	14 (4,0%)	14 (2,6%)	22 (2,3%)	29 (2,6%)
Significativa	197 (56,4%)	372 (67,9%)	93 (9,8%)	264 (23,3%)
Moderada	124 (35,5%)	150 (27,4%)	768 (80,8%)	672 (59,4%)
Leve	14 (4,0%)	12 (2,2%)	68 (7,2%)	167 (14,8%)
Nivel de evidencia				
Excelente	24 (6,9%)	23 (4,2%)	63 (6,6%)	104 (9,2%)
Buena	190 (54,4%)	108 (19,7%)	429 (45,1%)	202 (17,8%)
Regular	135 (38,7%)	417 (76,1%)	431 (45,3%)	817 (72,2%)
Pobre	—	—	26 (2,7%)	9 (0,8%)
Desconocido	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,0%)	0 (0,0%)

IFp, interacción farmacológica potencial.

1.132 IFp (94,1%, 1.132/1.203), en su mayoría moderadas (59,4%). En comparación con el análisis de 2013, en 2018 se identificó un número mayor de IFp significativas que de IFp moderadas. En relación con el nivel de evidencia, se encontraron más casos en los que el nivel de evidencia era regular, lo que dio lugar a una consiguiente disminución en el porcentaje de casos donde el nivel de evidencia era bueno. En 2013, hasta un 54% de los casos de IFp debidas a combinaciones contraindicadas o de IFp significativas identificadas por la base de datos DR se asociaron con un

nivel de evidencia excelente o bueno, frente al 34,3% en 2018. En lo que respecta a la base de datos LI, los porcentajes fueron de 31,3% y de 23,1% en 2013 y 2018, respectivamente.

Los pacientes que tomaban más de diez fármacos mostraron una alta probabilidad de presentar IFp independientemente del año de evaluación (2013 o 2018) o de la base de datos utilizada (DR o LI). En todos los casos se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes ($p < 0,005$).

Tabla 4. Interacciones farmacológicas potenciales debidas a combinaciones contraindicadas en al menos una base de datos/año

Fármaco 1	Fármaco 2	Pacientes (n)	DR 2013	DR 2018	LI 2013	LI 2018	Efecto clínico
Amiodarona	Levofloxacino	2	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Azitromicina	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Ciprofloxacino	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Fluoxetina	1	S	M	C	M	Prolongación del intervalo QTc
Amiodarona	Voriconazol	1	S	S	C	S	Prolongación del intervalo QTc
Amitriptilina	Metoclopramida	1	C	C	S	S	Mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Ceftriaxona	Calcio	1	C	C	S	S	Potenciación del efecto adverso/tóxico de la ceftriaxona
Cotrimoxazol	Ácido fólico	1	-	-	C	C	Debe evitarse en pacientes que reciben trimetoprima para el tratamiento de la neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Ciclosporina	Simvastatina	1	C	C	C	C	Mayor riesgo de miopatía o rabdomiólisis
Dexclorfeniramina	Ipratropio	1	-	-	M	C	Potenciación del efecto anticolinérgico
Dexketoprofeno	Metamizol	2	-	-	-	C	Potenciación del efecto adverso/tóxico de los agentes antiinflamatorios no esteroideos
Escitalopram	Fluconazol	1	-	C	C	S	Prolongación del intervalo QTc
Escitalopram	Granisetron	1	-	S	C	S	Mayor efecto serotoninérgico
Escitalopram	Metoclopramida	1	C	C	S	S	Mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Fentanilo	Linezolid	1	-	S	C	C	Potenciación del efecto serotoninérgico de los inhibidores de la monoamina oxidasa
Fluconazol	Granisetron	2	C	C	S	M	Prolongación del intervalo QTc
Fluoxetina	Metoclopramida	1	C	-	S	S	Mayor exposición a la metoclopramida, incrementándose el riesgo de sufrir eventos adversos
Granisetron	Fluconazol	1	C	-	-	-	Prolongación del intervalo QTc
Haloperidol	Ipratropio	4	-	-	M	C	Mayor efecto anticolinérgico
Haloperidol	Metoclopramida	1	C	C	C	C	Mayor riesgo de sufrir reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno
Haloperidol	Quetiapina	1	S	S	C	C	Prolongación del intervalo QTc
Ipratropio	Olanzapina	1	-	-	-	C	Mayor efecto anticolinérgico
Ipratropio	Potasio	1	-	-	-	C	Potenciación del efecto ulcerogénico del cloruro de potasio
Ipratropio	Quetiapina	1	-	-	-	C	Mayor efecto anticolinérgico
Linezolid	Morfina	6	S	-	C	C	Potenciación del efecto adverso/tóxico de la morfina
Linezolid	Noradrenalina	6	C	C	S	S	Mayor riesgo de crisis hipertensiva
Linezolid	Metamizol	6	-	S	C	C	Potenciación del efecto mielosupresor
Metamizol	Tacrólimus	1	-	S	C	C	Potenciación del efecto mielosupresor
Olanzapina	Quetiapina	1	-	S	S	C	Prolongación del intervalo QTc
Quetiapina	Voriconazol	1	S	S	C	S	Prolongación del intervalo QTc

C: combinación contraindicada; DR: Micromedex Drug-Reax®; L, leve; LI: Lexi-interact®; M: moderada; S: significativa.

Análisis de pares únicos fármaco-fármaco

El número de pares únicos fármaco-fármaco (una vez eliminadas las duplicidades) fue de 438 de 1.025 en 2013, incrementándose a 459 de 1.203 en 2018. En 2013, DR y LI coincidían en identificar un 27,4% (120/438) como Ifp. A nivel de gravedad, el porcentaje de coincidencia entre ambas bases de datos fue del 47,5% (57/120). El grado máximo de concordancia (72,9%) correspondió a las Ifp moderadas. Por el contrario, el porcentaje de concordancia para el resto de las categorías fue $\leq 40\%$. En 2018, el porcentaje de coincidencia en la detección de Ifp fue más alto (38,1%, 175/459), mientras que la concordancia en relación con el nivel de gravedad fue ligeramente inferior (40,6%, 71/175). De forma similar a los resultados obtenidos en 2013, el porcentaje de concordancia (61%) fue más alto para las Ifp consideradas como moderadas por ambas bases de datos.

Evaluación de interacciones debidas a combinaciones contraindicadas

El porcentaje de Ifp debidas a combinaciones contraindicadas fue similar en ambas bases de datos para los pares únicos fármaco-fármaco (entre el 4 y el 5%). Sólo 2 de las 30 combinaciones identificadas por una o ambas bases de datos en cualquiera de los años analizados (ciclosporina-simvastatina y haloperidol-metoclopramida) fueron categorizadas como contraindicadas por ambas bases de datos (Tabla 4). Cada una de estas combinaciones se observó en un solo paciente del estudio. Todas las combinaciones fueron sometidas a seguimiento, pero ninguna dio lugar a un cambio de prescripción.

Discusión

Este estudio evaluó la prevalencia de Ifp en una UCI española. En 2013 se recogieron y analizaron datos clínicos, que fueron examinados nuevamente en 2018 utilizando las mismas bases de datos (DR y LI) para determinar posibles diferencias en la detección de Ifp. Nuestros resultados muestran que ambas bases de datos son constantemente actualizadas, incorporándose nuevas interacciones. No obstante, las concordancias entre ambas en materia de gravedad y nivel de evidencia son escasas.

Nuestros hallazgos indican que existe una alta frecuencia de Ifp entre pacientes críticos, aunque su relevancia clínica suele ser escasa, siendo en algunos casos incluso buscadas por algunos facultativos. El análisis realizado en 2013 demostró que entre el 74,4% y el 92,1% de los pacientes (según la base de datos consultada) desarrollaban al menos una Ifp, siendo la tasa considerablemente superior en 2018 (86,9-94,7%). Esta mayor identificación de Ifp podría deberse a múltiples factores, tales como la publicación de nuevos estudios científicos, la potenciación de programas de farmacovigilancia poscomercialización y la aplicación de estrategias de procesamiento de datos encaminadas a descubrir nuevas Ifp potencialmente peligrosas^{21,23}. La prevalencia de Ifp obtenida en este estudio es más elevada que la publicada anteriormente por otros autores (54-79%)^{2,4,5,7,10,24}. Además, el número de medicamentos prescritos por paciente el primer día completo de ingreso en la UCI es habitualmente más elevado que el descrito en estudios previos. De hecho, alrededor de la mitad de los pacientes de nuestro estudio recibieron más de diez fármacos, mientras que en el estudio de Vanham *et al.* este subgrupo abarcó sólo al 16% de los pacientes⁹. Puesto que la polifarmacia se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar Ifp, el alto número de fármacos prescrito a estos pacientes podría explicar nuestros hallazgos.

En lo relativo a la capacidad de las bases de datos utilizadas para detectar Ifp, observamos que la base de datos LI identificó más Ifp que la DR (92,8% versus 34,0% en 2013; 94,1% versus 45,6% en 2018). Este hallazgo está en consonancia con lo publicado por Hasan *et al.*, que observaron que LI era capaz de identificar un 88% de las Ifp, mientras que DR sólo detectaba el 33%¹⁰. Por otro lado, Vanham *et al.* solo detectaron un 13% de las Ifp con las tres bases de datos que utilizaron (Epocrates, Stockley y Micromedex)⁹. Nuestro estudio también demostró escasa concordancia entre DR y LI (27,4% en 2013; 38,1% en 2018). La mayor concordancia detectada en nuestro estudio podría deberse a que sólo se utilizaron dos bases de datos.

En cuanto al nivel de evidencia, nuestro estudio encontró un nivel más bajo en 2018 que en 2013, posiblemente como resultado de la publicación de nuevos estudios con resultados controvertidos y de la extrapolación

de datos conocidos procedentes de fármacos similares. Nuestros resultados también demuestran que, en 2013, la base de datos DR identificó menos Ifp que LI, aunque el nivel de evidencia fue superior. Por el contrario, el porcentaje de Ifp con un nivel de evidencia excelente o bueno fue más alto en 2018 con la base de datos LI. Las diferencias mencionadas podrían deberse a diferencias en los criterios de inclusión de las bases de datos utilizadas. Considerando nuestros resultados, y dada la falta de concordancia entre ambas bases de datos, recomendaríamos utilizar más de una base de datos para la realización de las pertinentes evaluaciones clínicas.

Este estudio se centró especialmente en las diez Ifp más comúnmente detectadas por las bases de datos DR y LI, que representaron más del 25% del total. Ninguna de ellas se debió a la exposición del paciente a una combinación contraindicada, ni según DR ni según LI. De hecho, algunas de las Ifp involucraban fármacos utilizados para regular la analgesia (morfina-midazolam, morfina-propofol, midazolam-propofol), que es un efecto clínico buscado por el médico. Cabe destacar que los analgésicos opiáceos, especialmente la morfina, fueron el principal grupo de fármacos implicados en las Ifp, lo que coincide con lo descrito por Hasan *et al.*¹⁰. Debería tomarse en consideración que en nuestro estudio no se incluyeron pacientes cardíacos ni cardiorríticos ingresados en la UCI. Por lo tanto, como era de esperar, la prevalencia de Ifp debidas a fármacos antiagregantes o anticoagulantes fue más baja que la descrita en otros estudios^{7,18}. Como se ha mencionado antes, observamos que las diez Ifp más habituales representaban el 26,9% (DR) y el 37,8% del total. Nuestro porcentaje es muy superior al 17,5% publicado por Smithburger *et al.*²⁵. Esta diferencia podría deberse a la mayor tasa número de pares fármaco-fármaco/Ifp detectada en el estudio de Smithburger *et al.* Estos autores obtuvieron una tasa del 65,0% (297/457), mientras que la tasa obtenida en nuestro estudio fue del 42,7% (438/1.025) en 2013.

Debe ponerse de manifiesto que, en 2013, LI identificó 16 Ifp debidas a combinaciones contraindicadas, mientras que DR detectó sólo 9. Sorprendentemente, sólo dos de estas Ifp estaban tipificadas del mismo modo en ambas bases de datos (ciclosporina-simvastatina y haloperidol-metoclopramida). El uso concomitante de ciclosporina y simvastatina incrementa el riesgo de desarrollar miopatía o rhabdólisis, mientras que la interacción entre haloperidol y metoclopramida se asocia con un mayor riesgo de reacciones extrapiramidales y síndrome neuroléptico maligno. De detectarse una Ifp ciclosporina-simvastatina, se recomienda cambiar a una estatina menos sensible a esta interacción, como la pravastatina o la fluvastatina, o a otro fármaco capaz de reducir los niveles de LDL. No obstante, el paciente que tomaba simvastatina y ciclosporina de forma concomitante era un paciente con trasplante cardíaco que recibía ambos fármacos como medicación crónica. Por consiguiente, a pesar de la interacción detectada, no se cambió la simvastatina. En lo relativo a la interacción entre haloperidol y metoclopramida, debe tomarse en consideración que haloperidol se administra habitualmente en pauta de dosis única, por lo que la interacción es normalmente inocua, sin requerirse intervención alguna. Aunque no se realizaron modificaciones en el tratamiento, cabe destacar que los pacientes fueron sometidos a un seguimiento continuo de manera prospectiva por el farmacéutico clínico y por el equipo médico.

La mayor fortaleza de este estudio radica en que se evaluó la detección de Ifp por dos bases de datos en dos años diferentes. En 2013, reabamos de forma prospectiva los perfiles farmacológicos de los pacientes incluidos, que se analizaron para identificar las Ifp ocurridas durante ese año, y en 2018 se volvieron a examinar los mismos datos. De esta forma, conseguimos determinar los cambios efectuados en las bases de datos entre 2013 y 2018.

El estudio también presenta ciertas limitaciones. En primer lugar, algunos medicamentos como urapidil no figuraban en ninguna de las dos bases de datos evaluadas. Otros figuraban en sólo una de ellas (como el dexketoprofeno, que solo figuraba en LI) o se mencionaban sólo en uno de los años analizados (por ejemplo, el metamizol sólo aparecía en la base de datos DR en 2018). En segundo lugar, no utilizamos todas las bases de datos disponibles, sino que seleccionamos las dos que consideramos más fiables y exhaustivas. En tercer lugar, no incluimos pacientes cardíacos ni cardiorríticos puesto que, en nuestro hospital, no están a cargo del servicio de medicina intensiva. Por lo tanto, es posible que se hayan excluido algunos fármacos asociados con importantes Ifp. Por último, solo evaluamos las Ifp causadas por los fármacos administrados a lo largo del primer

día natural completo de ingreso en la UCI. Esto significa que no se evaluaron los fármacos prescritos posteriormente. A pesar de ello, creemos que, durante el primer día de ingreso, la farmacoterapia es lo suficientemente compleja para poner de relieve la incidencia de IFp. Nuestros resultados no son, por ende, comparables a los publicados en estudios referidos a otros intervalos de tiempo⁹.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que la prevalencia de IFp en el contexto de cuidados críticos es elevada, aunque sus efectos clínicos son a menudo inocuos y sencillos de gestionar por el equipo clínico. Nuestros datos también revelan una falta de concordancia entre las bases de datos DR y LI, así como que son sometidas a constantes actualizaciones. Interpretar el abrumante volumen de información proporcionado por ambas bases de datos supone un desafío en la clínica diaria. Para abordar esta cuestión es preciso llevar a cabo una evaluación individualizada de las IFp identificadas, tomando en consideración la información proporcionada por las bases de datos junto con la situación clínica del paciente.

Bibliografía

- Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(17):1840-3. DOI: 10.2146/ajhp060641
- Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, et al. Evaluation of potential drug-drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(9):1035-44. DOI: 10.1007/s40264-019-00829-y
- Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16. DOI: 10.1007/BF03256929
- Uijtendaal EV, Van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JF, Cremer OL, et al. Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213-9. DOI: 10.1002/phar.1395
- Lima REF, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(2):222-7. DOI: 10.1590/s0104-11692009000200013
- Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, et al. Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):430-7. DOI: 10.1002/pds.3415
- Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, et al. Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1052-6. DOI: 10.1007/s11096-016-0340-3
- Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):9-15. DOI: 10.1590/s1807-59322011000100003
- Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017;38:97-103. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.09.014
- Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, et al. Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526-31.
- Alvim MM, Da Silva LA, Leite ICG, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):353-9. DOI: 10.5935/0103-507X.20150060
- 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. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
- Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Schroeder DR, Weister TJ, Diedrich DA. Elevated modified shock index within 24 hours of ICU admission is an early indicator of mortality in the critically ill. *J Intensive Care Med.* 2018;33(10):582-8. DOI: 10.1177/0885066616679606
- Patel RI, Beckett RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):290-5. DOI: 10.3163/1536-5050.104.4.007
- Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):822-8. DOI: 10.1007/s11096-010-9445-2
- Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461
- Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM. Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):28-34. DOI: 10.1345/aph.1M475
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units. *Drug Saf.* 2010;33(10):879-88. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.10.014
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1718-24. DOI: 10.1345/aph.1P377
- Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge WW, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):618. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03608.x
- Ventola CL. Big data and pharmacovigilance: data mining for adverse drug events and interactions. *P T.* 2018;43(6):340-51.
- Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):127-34. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01968.x
- Vilar S, Friedman C, Hripsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform.* 2018;19(5):863-77. DOI: 10.1093/bib/bbx010
- Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JJ, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5
- Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(6):402-8. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2012.00221.x

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

Agradecemos a Carolyn Newey la revisión lingüística del artículo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Este estudio evalúa la información hallada mediante dos bases de datos sobre interacciones farmacológicas en pacientes críticos.

Los resultados muestran la importancia de consultar varias bases de datos para el análisis de interacciones.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos

Pau Riera^{1,2,*}, Nuria Solé^{1,*}, Juan Carlos Suárez³, Paula Andrea López³,
Nuria Fonts¹, Nuria Rodríguez-Farre³, Edurne Fernández de Gamarra-Martínez¹,
Indalecio Morán³

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. ²U705, Instituto de Salud Carlos III Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona. Spain. ³Servicio de Medicina Intensiva, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain.

*Pau Riera and Nuria Solé have contributed equally to the study.

Author of correspondence

Edurne Fernández de Gamarra Martínez
Servicio de Farmacia
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08041 Barcelona. Spain.

Email:
efernandezg@santpau.cat

Received 11 December 2021;
Accepted 16 May 2022.
Early Access date (08/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.13180

How to cite this paper

Riera P, Solé N, Suárez JC, López PA, Fonts N, Rodríguez-Farre N, et al. Drug-drug interactions in an intensive care unit and comparison of updates in two databases. Farm Hosp. 2022;46(5):290-5.

Abstract

Objective: Critically ill patients are at increased risk of drug-drug interactions but their prevalence and clinical relevance remains unclear. The prevalence of potential drug-drug interactions in an intensive care unit according to Micromedex Drug-Reax[®] and Lexi-Interact[®] databases was studied and the concordance between the two databases was assessed. In addition, drug-drug interactions detected in 2013 were compared with those identified in 2018 to determine updates between these years.

Method: Between January and June 2013, 152 critical care patients were prospectively included. Cardiac patients were excluded. Demographic and clinical data together with the drugs administered on the first calendar day of intensive care unit admission were recorded. Potential drug-drug interactions were searched in both Drug-Reax[®] and Lexi-Interact[®] and their prevalence, level of severity and evidence were compared considering the same sample in 2013 and 2018.

Results: In 2013, 1,025 potential drug-drug interactions were identified, corresponding to 438 unique pairs. Lexi-Interact[®] identified more interactions (92.8%) than Drug-Reax[®] (34.0%). The percentage of agreement between databases was 27.4%. The number of interactions included in both databases increased after the five years but their level of evidence

Resumen

Objetivo: Los pacientes críticos presentan un mayor riesgo de interacciones farmacológicas, aunque su prevalencia y relevancia clínica siguen sin estar claras. En el presente estudio se analizó la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en una unidad de cuidados intensivos mediante las bases de datos Micromedex Drug-Reax[®] y Lexi-Interact[®] y se evaluó la concordancia entre ambas bases de datos. También se compararon las interacciones farmacológicas detectadas en 2013 con las identificadas en 2018 para evaluar las actualizaciones realizadas durante este periodo de tiempo.

Método: Entre enero y junio de 2013 se incluyeron de forma prospectiva 152 pacientes críticos. Los pacientes cardíacos fueron excluidos. Se registraron los datos demográficos y clínicos junto con los fármacos administrados durante el primer día de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Las interacciones se buscaron tanto en Micromedex Drug-Reax[®] como en Lexi-Interact[®] y se comparó su prevalencia, el nivel de severidad y la evidencia considerando la misma muestra en 2013 y 2018.

Resultados: En 2013 se identificaron 1.025 interacciones farmacológicas potenciales, correspondientes a 438 pares únicos. Lexi-Interact[®] identificó más interacciones (92,8%) que Drug-Reax[®] (34,0%). El porcentaje de concordancia entre las dos bases de datos fue del 27,4%. El número de interacciones incluidas en ambas bases de datos aumentó durante los cinco

KEYWORDS

Drug interaction; Intensive care units; Patient safety;
Clinical decision support systems; Interdisciplinary research.

PALABRAS CLAVE

Interacción farmacológica; Unidad de cuidados intensivos;
Seguridad del paciente; Sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas; Investigación multidisciplinaria.



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.

decreased. The most common potential drug-drug interactions involved sedatives and analgesics, intentionally prescribed concomitantly. Only two potential drug-drug interactions were classified as contraindicated by both databases. None of the potential drug-drug interactions identified had a noticeable clinical impact. Neither did they imply a prescription change.

Conclusions: This study shows that the prevalence of potential drug-drug interactions in the intensive care unit is high, although their clinical relevance is generally low. Our data also show a lack of concordance between Drug-Reax® and Lexi-Interact®, as well as their updates.

Introduction

Drug-drug interactions (DDIs) are a major cause of preventable adverse drug reactions (ADRs) in patients admitted in intensive care units (ICU)^{1,2}. Besides possible severe toxicity and loss of an expected therapeutic effect, DDIs can prolong ICU stays and impact patient outcomes^{3,4}. Many critically ill patients have life-threatening diseases and multiple comorbidities. Polypharmacy is highly prevalent in this population and is associated with an increased risk of DDIs^{4,11}. Furthermore, the first 24 hours in the critical care setting are crucial for patient outcomes^{12,13}.

The clinical relevance of DDIs can be assessed through several databases. Among these, Micromedex Drug-Reax® (DR) and Lexi-Interact® (LI) are considered the most complete and reliable compendia¹⁴⁻¹⁶. They contain valuable information about the severity, management and clinical effect of DDIs, as well as their grade of reliability. This information is continuously updated as new evidence appears^{7,19}. However, discrepancies between databases are common and hinder the work of pharmacists and intensivists in their daily clinical practice. For these reasons, detection of potential DDIs (pDDIs) implies close individualized clinical assessment. Although some DDIs are desired by the clinicians, many others require close drug monitoring, dose modification, or even drug discontinuation²⁰.

To date, the frequency and clinical relevance of pDDIs on the first calendar day of ICU admission have not been assessed. Moreover, there is little information about the drugs most frequently involved and management options^{4,6,7,9}. DDIs in critically ill patients are therefore of concern and many questions remain unanswered.

The main objective of this study was to determine the prevalence of pDDIs on the first calendar day of admission to the ICU and to identify the drugs most frequently involved. Another aim was to assess the concordance between two highly-used drug interaction databases (DR and LI) and how the content of the two databases changed by comparing data published in 2013 with that in 2018.

Methods

Setting and study population

A cross-sectional, prospective, observational and multidisciplinary study was carried out at Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP, Barcelona, Spain), a tertiary care hospital with polyvalent medical-surgery ICU beds. The study population comprised adult patients (≥ 18 years) admitted to the ICU for more than 24 hours. They were recruited between January and June 2013. We did not include cardiac or cardiothoracic patients. This research project was approved by the Institutional Ethics Committee at HSCSP. Written informed consent was not needed because patients in the study had not been applied any additional procedure.

Data collection and evaluation of potential drug-drug interactions

A multidisciplinary team composed of five intensivists and four pharmacists collected the demographic data (age and gender), clinical history data (main diagnosis, simplified acute physiology [SAP II] score, mechanical ventilation, renal replacement therapy, length of stay and main comorbidities), and medication profiles of eligible patients through chart review. The drugs administered on the first complete natural day of admission in the ICU were recorded. This was agreed with the medical team considering that these

años, pero su nivel de evidencia disminuyó. Las interacciones farmacológicas potenciales más comunes incluyeron sedantes y analgésicos, prescritos intencionadamente de forma concomitante. Sólo dos interacciones farmacológicas potenciales fueron clasificadas como contraindicadas por ambas bases de datos. Ninguna de las interacciones identificadas tuvo un impacto clínico notable ni supuso un cambio de prescripción.

Conclusiones: Este estudio muestra que la prevalencia de interacciones farmacológicas potenciales en las unidades de cuidados intensivos es alta, aunque su relevancia clínica es generalmente baja. Nuestros datos también muestran la falta de concordancia entre Drug-Reax® y Lexi-Interact®, así como sus actualizaciones.

first hours in the critical care setting are determinant for patient outcomes. Additionally, this approach helped to collect data homogeneously.

All drugs prescribed to each patient were analysed in pairs to check pDDIs with both DR and LI databases, aiming to determine the prevalence, severity and level of evidence of each pDDI detected. According to both databases, severity grades were classified as contraindicated, major, moderate, or minor. The level of evidence for each DDI according to the literature was considered excellent, good, fair, or poor (only LI included "poor" category). In addition, the drugs most commonly involved were identified and the degree of agreement between the two sources used was assessed. In order to compare database updates in the period 2013-2018, data collected in 2013 was analysed at that year and was reevaluated in 2018 with the same databases. The study was designed considering that a five-year period would be suitable to detect variations.

Aiming to optimize prescription and reduce possible ADRs, every detected pDDI that required an intervention was assessed as part of usual practice in the pharmacotherapeutic follow-up.

Statistics

All results were analyzed using descriptive statistics. Prevalence of pDDIs was expressed as the proportion of patients with at least one pDDI. Concordance between the two databases was evaluated using McNemar tests. Associations between polymedication (> 10 drugs) and presence of pDDIs were assessed using chi-square tests. These analyses were performed for each database and year of analysis. P values of less than 0.05 were regarded as statistically significant. Statistical analyses were carried out using GraphPad Prism software (version 8.3.0).

Results

Patient population

One-hundred and fifty-two patients were consecutively included in the study (between January and June 2013). The mean age was 64 ± 15 years and mean SAP II score was 45.5 ± 16.3 points. Most patients stayed between five and ten days in the ICU, with a mean stay of 7 days. The median (range) number of drugs prescribed on the first complete natural day of admission was 10 (3-24) drugs. Demographic data and patient clinical characteristics are shown in table 1.

Identification and clinical assessment of potential drug-drug interactions

Year 2013: Prospective data collection and analysis

One hundred thirteen patients (according to DR) and 140 patients (according to LI) presented at least one pDDI ($p < 0.0001$) (Table 2). They accounted for 74.4 and 92.1% of the patients, respectively. Considering the DR database, a total of 349 potential interactions were detected, most of which were major (56.4%). With regards to the LI database, it identified 951 potential interactions, classified mainly as moderate (80.8%). A total of 1,025 pDDIs were detected when both databases were considered. Consequently, LI identified more interactions (951/1,025, 92.8%) than DR (349/1,025, 34.0%). These data are detailed in table 3.

Table 1. Baseline patient characteristics

Demographics	n (%)
Sex	
Male	102 (67.1)
Female	50 (32.9)
Age (years)	
< 30	2 (1.3)
30-65	66 (43.4)
> 65	84 (55.3)
Main diagnosis	
Acute respiratory failure	42 (27.6)
Severe sepsis/Septic shock	38 (25.0)
Severe central neurologic disorder	31 (20.3)
Acute pulmonary edema	9 (5.9)
Acute renal failure	8 (5.2)
Traumatic event	6 (3.9)
Other	18 (11.8)
Characteristics	
Invasive mechanical ventilation	107 (70.4)
Renal replacement therapy	20 (13.2)
Length of stay (days)	
< 5	48 (31.6)
5-10	55 (36.2)
> 10	49 (32.2)
Number of drugs in the first 24 hours	
< 5	6 (3.9)
5-10	71 (46.7)
> 10	75 (49.3)

The ten most common pDDIs identified by at least one of the databases accounted for 37.8% (132/349) and 26.9% (256/951) of the interactions, for DR and LI respectively. Seventy-one patients (46.7%) presented the interaction of midazolam plus morphine, considered a major interaction by DR and moderate by LI. The drugs most frequently involved in pDDIs were those acting on central nervous system targets, such as midazolam-morphine ($n = 71$), morphine-propofol ($n = 36$), morphine-acetaminophen ($n = 23$), and midazolam-propofol ($n = 22$). Of note, none of these pDDIs required a modification of the prescription during the study period.

Year 2018: Reanalysis of the patient data collected in 2013

In 2018, the number of patients with at least one pDDI increased for both databases (132 for DR and 144 for LI), and the difference remained statistically significant ($p = 0.003$). The percentage of patients with at least one pDDI was 86.9 and 94.7%, with DR and LI respectively (Table 2).

The number of interactions included in each databases increased in 2018 and, consequently, so did the total of pDDIs detected considering the combination of the two databases, which was 1,203. Considering the DR database, 548 potential interactions (45.6%, 548/1,203) were detected, most of which were major (67.9%) (Table 3). As for LI, 1,132 pDDIs were found (94.1%, 1,132/1,203), most of which were moderate (59.4%). Compared to the 2013 assessment, in 2018 a higher number of major pDDIs to the detriment of the moderate pDDIs was found. In relation to the level of evidence, a higher percentage of fair evidence in 2018 was found, which consequently caused a decrease in the percentage of good evidence. In 2013, up to 54% of the contraindicated and major pDDIs identified by DR had an excellent or good level of evidence versus 34.3% in 2018. Regarding LI, the percentages were 31.3% and 23.1%, in 2013 and 2018 respectively.

Patients receiving more than ten drugs showed a higher probability of presenting pDDIs regardless of the year of assessment (2013 or 2018) or the database used (DR or LI). In all cases, statistically significant differences between the two both groups of patients were found ($p < 0.005$).

Table 2. Prevalence of potential drug-drug interactions detected with the databases

Patients (n = 152)	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013	2018	2013	2018
No pDDIs, n (%)	39 (25.7%)	20 (13.2%)	12 (7.9%)	8 (5.3%)
pDDIs, n (%)	113 (74.4%)	132 (86.9%)	140 (92.1%)	144 (94.7%)
1 pDDI, n (%)	39 (25.7%)	27 (17.8%)	16 (10.5%)	18 (11.8%)
2-5 pDDIs, n (%)	59 (38.8%)	72 (47.4%)	52 (34.2%)	52 (34.2%)
> 5 pDDIs, n (%)	15 (9.9%)	33 (21.7%)	72 (47.4%)	74 (48.7%)

pDDI: potential drug-drug interaction.

Table 3. Level of severity and evidence of potential drug-drug interaction detected with the databases

Number of pDDIs detected	Micromedex Drug-Reax		Lexi-Interact	
	2013 (n = 349)	2018 (n = 548)	2013 (n = 951)	2018 (n = 1,132)
Level of severity				
Contraindicated	14 (4.0%)	14 (2.6%)	22 (2.3%)	29 (2.6%)
Major	197 (56.4%)	372 (67.9%)	93 (9.8%)	264 (23.3%)
Moderate	124 (35.5%)	150 (27.4%)	768 (80.8%)	672 (59.4%)
Minor	14 (4.0%)	12 (2.2%)	68 (7.2%)	167 (14.8%)
Level of evidence				
Excellent	24 (6.9%)	23 (4.2%)	63 (6.6%)	104 (9.2%)
Good	190 (54.4%)	108 (19.7%)	429 (45.1%)	202 (17.8%)
Fair	135 (38.7%)	417 (76.1%)	431 (45.3%)	817 (72.2%)
Poor	–	–	26 (2.7%)	9 (0.8%)
Unknown	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.0%)	0 (0.0%)

pDDI, potential drug-drug interaction.

Analysis of drug-drug unique pairs

The number of drug-drug unique pairs (when duplicates are removed) was 438 out of 1,025 in 2013 and increased to 459 out of 1,203 in 2018. In 2013, DR and LI agreed in 27.4% (120/438) of the pDDIs identified. As for the level of severity, the percentage of agreement between the two databases was 47.5% (57/120). The maximum degree of concordance (72.9%)

was found for moderate pDDIs. In contrast, the percentage of concordance for the remaining categories was found to be $\leq 40\%$. Considering the analysis in 2018, the percentage of agreement in the detection of pDDIs was higher (38.1%, 175/459), while the agreement for the level of severity was slightly lower (40.6%, 71/175). In keeping with the results obtained in 2013, the percentage of concordance (61%) was highest for those pDDIs considered moderate by both DR and LI.

Table 4. Contraindicated potential drug-drug interactions in at least one database/year

Drug 1	Drug 2	Patients (n)	DR 2013	DR 2018	LI 2013	LI 2018	Clinical effect
Amiodarone	Levofloxacin	2	Ma	Ma	C	C	Enhanced the QTc-prolonging effect
Amiodarone	Azythromycin	1	Ma	Ma	C	C	Enhanced the QTc-prolonging effect
Amiodarone	Ciprofloxacin	1	Ma	Ma	C	C	Enhanced the QTc-prolonging effect
Amiodarone	Fluoxetine	1	Ma	Mo	C	Mo	Enhanced the QTc-prolonging effect
Amiodarone	Voriconazole	1	Ma	Ma	C	Ma	Enhanced the QTc-prolonging effect
Amitriptyline	Metoclopramide	1	C	C	Ma	Ma	Increased the risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome
Ceftriaxone	Calcium	1	C	C	Ma	Ma	Enhanced the adverse/toxic effect of ceftriaxone
Cotrimoxazole	Folinic acid	1	-	-	C	C	Should be avoided in patients receiving trimethoprim for treatment of <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonia
Cyclosporine	Simvastatin	1	C	C	C	C	Increased the risk of myopathy or rhabdomyolysis
Dexchlorpheniramine	Ipratropium	1	-	-	Mo	C	Enhanced the anticholinergic effect
Dexketoprofen	Metamizole	2	-	-	-	C	Enhanced the adverse/toxic effect of nonsteroidal anti-inflammatory agents
Escitalopram	Fluconazole	1	-	C	C	Ma	Enhanced the QTc-prolonging effect
Escitalopram	Granisetron	1	-	Ma	C	Ma	Enhanced the serotonergic effect
Escitalopram	Metoclopramide	1	C	C	Ma	Ma	Increased the risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome
Fentanyl	Linezolid	1	-	Ma	C	C	Enhanced the serotonergic effect of monoamine oxidase inhibitors
Fluconazole	Granisetron	2	C	C	Ma	Mo	Enhanced the QTc-prolonging effect
Fluoxetine	Metoclopramide	1	C	-	Ma	Ma	Increased metoclopramide exposure and the risk of increased adverse events
Granisetron	Fluconazole	1	C	-	-	-	Enhanced the QTc-prolonging effect
Haloperidol	Ipratropium	4	-	-	Mo	C	Enhanced the anticholinergic effect
Haloperidol	Metoclopramide	1	C	C	C	C	Increased the risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome
Haloperidol	Quetiapine	1	Ma	Ma	C	C	Enhanced the QTc-prolonging effect
Ipratropium	Olanzapine	1	-	-	-	C	Enhanced the anticholinergic effect
Ipratropium	Potassium	1	-	-	-	C	Enhanced the ulcerogenic effect of potassium chloride
Ipratropium	Quetiapine	1	-	-	-	C	Enhanced the anticholinergic effect
Linezolid	Morphine	6	Ma	-	C	C	Enhanced the adverse/toxic effect of morphine
Linezolid	Noradrenaline	6	C	C	Ma	Ma	Increased the risk of hypertensive crisis
Linezolid	Metamizole	6	-	Ma	C	C	Enhanced the myelosuppressive effect
Metamizole	Tacrolimus	1	-	Ma	C	C	Enhanced the myelosuppressive effect
Olanzapine	Quetiapine	1	-	Ma	Ma	C	Enhanced the QTc-prolonging effect
Quetiapine	Voriconazole	1	Ma	Ma	C	Ma	Enhanced the QTc-prolonging effect

C: contraindicated; DR: Micromedex Drug-Reax®; LI: Lexi-Interact®; Ma: major; Mi: minor; Mo: moderate.

Assessment of contraindicated potential drug-drug interactions

The percentage of contraindicated interactions was similar in both databases when analysing drug-drug unique pairs (with a percentage of around 4-5%). Only two of the 30 interactions identified by one or both databases in any year of analysis (cyclosporine-simvastatin and haloperidol-metoclopramide) were classified as contraindicated by both databases (Table 4). Each of these pDDIs was observed in only one patient of the study. All pDDIs were monitored, but none led to any changes in prescription.

Discussion

This study assessed the prevalence of pDDIs in a Spanish ICU. Clinical data were collected and analysed in 2013, and assessed again in 2018 using the same databases (DR and LI) in order to find differences on pDDIs' detection. Our results show that both compendia are continuously updating and incorporating new interactions. However, their concordance in terms of severity and level of evidence is low.

Our findings confirm a high frequency of pDDIs among critically ill patients, although their clinical relevance is normally low or even desired by the clinicians. The analysis performed in 2013 showed that 74.4%-92.1% of the patients presented at least one pDDI, depending on the database, whereas the rate was considerably higher in 2018 (86.9-94.7%). This increase in pDDI identification could be due to several factors, such as the publication of new scientific studies, the potentiation of postmarketing pharmacovigilance programs, and the introduction of data mining to discover novel and potentially harmful DDIs²¹⁻²³. The pDDI rates found in our study are higher than the 54-79% reported earlier by other authors^{2,4,5,7,10,24}. Additionally, the number of drugs prescribed per patient on the first calendar day of admission in our ICU is generally higher than that reported in previous studies. In fact, about half of the patients received more than ten drugs, whereas in the study of Vanham *et al.* this subgroup represented only 16% of patients⁹. As polypharmacy is associated with a greater likelihood of presenting pDDIs, the high number of drugs prescribed to our patients could explain our findings.

Concerning the ability of the databases used to detect pDDIs, we noticed that LI identified more pDDIs than DR (92.8% vs 34.0% in 2013; 94.1% vs 45.6% in 2018), in keeping with data previously reported by Hasan *et al.*, who reported that 88% of pDDIs were identified by LI in comparison with the 33% detected by DR¹⁰. Additionally, we note that Vanham *et al.* detected only 13% of potential DDIs with the three compendia they used (Epocrates, Stockley and Micromedex)⁹. Likewise, our study also shows a poor percentage of concordance between DR and LI (27.4% in 2013; 38.1% in 2018). The higher percentage of concordance detected in our study could be due to the fact that we only used two compendia.

Regarding the level of evidence, we found that this was poorer in 2018 than in 2013, possibly attributable to the publication of new studies showing controversial results and the extrapolation of known data from similar drugs. Our results also show that, in 2013, DR identified fewer pDDIs than LI, but the level of evidence was higher. Conversely, in 2018, the percentage of pDDIs with excellent/good level of evidence was higher in LI. The aforementioned differences could be explained by differences between databases regarding inclusion criteria. Considering our findings, and given the lack of concordance between both databases, we would recommend using more than one database when performing the clinical assessment.

We focused specifically on the 10 most common pDDIs detected by DR and LI. These accounted for more than 25% of the total. None of them were classified as contraindicated, either by DR or by LI. In fact, some of them involved drugs used to regulate analgesia (morphine-midazolam, morphine-propofol, midazolam-propofol), the clinical effect that clinicians aimed to achieve. It is worth noting that opioid analgesics, particularly morphine, were the main group of drugs involved in pDDIs, similarly to the findings described by Hasan *et al.*¹⁰. It should be borne in mind that we did not include either cardiac or cardiothoracic care unit patients. As expected therefore, the rate of pDDIs due to antiplatelet and anticoagulant drugs was low in comparison with other studies^{7,18}. As previously mentioned, we found that the 10 most common pDDIs accounted for 26.9% (DR) and 37.8% (LI) of the total. Comparing our rates with the 17.5% reported by Smithburger *et al.*, our percentage is markedly higher²⁵. This difference could be due to the greater rate of drug-drug pairs/pDDIs detected in Smithburger's study.

They found a rate of 65.0% (297/457), whereas the rate observed in our study was 42.7% (438/1,025) in 2013.

It should be emphasized that in 2013, LI identified 16 contraindicated pDDIs while DR detected only 9. Strikingly, only two of these of these pDDIs were typified equally in both databases (cyclosporine-simvastatin and haloperidol-metoclopramide). The concomitant use of cyclosporine and simvastatin increases the risk of myopathy or rhabdomyolysis, whereas the interaction between haloperidol and metoclopramide is associated with an enhanced risk of extrapyramidal reactions and neuroleptic malignant syndrome. If the cyclosporine-simvastatin pDDI is detected, it is advised to switch to a less sensitive statin to this interaction, such as pravastatin or fluvastatin, or to an alternative type of LDL-lowering medication. However, the patient taking simvastatin and cyclosporine concomitantly was a heart-transplanted patient who received both drugs as chronic medication. Consequently, despite the interaction detected, simvastatin was not changed. With regard to the interaction between haloperidol and metoclopramide, it should be borne in mind that haloperidol is frequently administered as a single-dose, so this interaction is normally harmless and no interventions are needed. It should be noted that although no modifications in the treatment were made, patients were continuously and prospectively followed and monitored by clinical pharmacists along with the medical team.

The major strength of our study is that we evaluated the detection of pDDIs by two databases in two different years. In 2013, we prospectively collected the medication profiles of the patients included, which were analysed to identify pDDIs in that year and reassessed in 2018. Thereby, we were able to assess how databases were updated. The study also has limitations that should be taken into account. First, some drugs, such as urapidil, did not appear in either of the two databases tested. Others were included in only one of them (such as dexketoprofen, which was only included in LI) or only in one of the years of analysis (metamizole, for example, was only found in DR in 2018). Second, we did not use all the databases available, although we selected those considered most reliable and complete. Third, we did not include cardiac or cardiothoracic patients given that they are not assigned to intensive care clinicians in our hospital. Therefore, some drugs with significant potential interactions may have been excluded. Finally, we tested only the pDDIs caused by the drugs given during the first complete calendar day of admission in the ICU. Consequently, drugs prescribed afterwards were not evaluated. However, we consider that in the first day of admission pharmacotherapy is complex enough to highlight the incidence of pDDIs. Our results are not therefore comparable to those reported from studies carried out for other intervals of time⁹.

In conclusion, our results show that the prevalence of pDDIs in the critical care setting is high, although their clinical relevance is generally harmless and manageable by clinicians. Our data also show a lack of concordance between DR and LI, as well as their continuous updating. Interpreting the overwhelming amount of information provided by the two compendia is a clinical challenge in daily clinical practice. To tackle this issue, it is mandatory to perform an individualized assessment of the pDDIs identified, taking into account the information given by the databases along with the clinical situation of the patient.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We thank Carolyn Newey for her linguistic revision of the paper.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

This study provides an analysis of the information found by using two databases about drug-drug interactions in critically ill patients.

The results show the importance of using several databases for interaction analyses.

Bibliography

1. Rivkin A. Admissions to a medical intensive care unit related to adverse drug reactions. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(17):1840-3. DOI: 10.2146/ajhp060641
2. Fitzmaurice MG, Wong A, Akerberg H, Avramovska S, Smithburger PL, Buckley MS, *et al.* Evaluation of potential drug-drug interactions in adults in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf.* 2019;42(9):1035-44. DOI: 10.1007/s40264-019-00829-y
3. Moura C, Prado N, Acurcio F. Potential drug-drug interactions associated with prolonged stays in the intensive care unit. *Clin Drug Investig.* 2011;31(5):309-16. DOI: 10.1007/BF03256929
4. Uijtendaal EV, Van Harssel LL, Hugenholtz GW, Kuck EM, Zwart-van Rijkom JE, Cremer OL, *et al.* Analysis of potential drug-drug interactions in medical intensive care unit patients. *Pharmacotherapy.* 2014;34(3):213-9. DOI: 10.1002/phar.1395
5. Lima REF, De Bortoli Cassiani SH. Potential drug interactions in intensive care patients at a teaching hospital. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2009;17(2):222-7. DOI: 10.1590/s0104-11692009000200013
6. Askari M, Eslami S, Louws M, Wierenga PC, Dongelmans DA, Kuiper RA, *et al.* Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):430-7. DOI: 10.1002/pds.3415
7. Ismail M, Khan F, Noor S, Haider I, Haq IU, Ali Z, *et al.* Potential drug-drug interactions in medical intensive care unit of a tertiary care hospital in Pakistan. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(5):1052-6. DOI: 10.1007/s11096-016-0340-3
8. Reis AMM, Cassiani SHDB. Prevalence of potential drug interactions in patients in an intensive care unit of a university hospital in Brazil. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(1):9-15. DOI: 10.1590/s1807-59322011000100003
9. Vanham D, Spinewine A, Hantson P, Wittebole X, Wouters D, Sneyers B. Drug-drug interactions in the intensive care unit: Do they really matter? *J Crit Care.* 2017;38:97-103. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.09.014
10. Hasan SS, Lim KN, Anwar M, Sathvik BS, Ahmadi K, Yuan AW, *et al.* Impact of pharmacists' intervention on identification and management of drug-drug interactions in an intensive care setting. *Singapore Med J.* 2012;53(8):526-31.
11. Alvim MM, Da Silva LA, Leite ICG, Silvério MS. Adverse events caused by potential drug-drug interactions in an intensive care unit of a teaching hospital. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(4):353-9. DOI: 10.5935/0103-507X.20150060
12. 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. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-77. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6
13. Smischney NJ, Seisa MO, Heise KJ, Schroeder DR, Weister TJ, Diedrich DA. Elevated modified shock index within 24 hours of ICU admission is an early indicator of mortality in the critically ill. *J Intensive Care Med.* 2018;33(10):582-8. DOI: 10.1177/0885066616679606
14. Patel RI, Beckett RD. Evaluation of resources for analyzing drug interactions. *J Med Libr Assoc.* 2016;104(4):290-5. DOI: 10.3163/1536-5050.104.4.007
15. Reis AMM, Cassiani SHDB. Evaluation of three brands of drug interaction software for use in intensive care units. *Pharm World Sci.* 2010;32(6):822-8. DOI: 10.1007/s11096-010-9445-2
16. Kheshti R, Adilpour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63. DOI: 10.4103/2279-042X.192461
17. Wang LM, Wong M, Lightwood JM, Cheng CM. Black box warning contraindicated comedications: concordance among three major drug interaction screening programs. *Ann Pharmacother.* 2010;44(1):28-34. DOI: 10.1345/aph.1M475
18. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in cardiac and cardiothoracic intensive care units. *Drug Saf.* 2010;33(10):879-88. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.10.014
19. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Benedict NJ, Falcione BA, Seybert AL. Grading the severity of drug-drug interactions in the intensive care unit: a comparison between clinician assessment and proprietary database severity rankings. *Ann Pharmacother.* 2010;44(11):1718-24. DOI: 10.1345/aph.1P377
20. Zwart-van Rijkom JEF, Uijtendaal EV, Ten Berg MJ, Van Solinge VVV, Egberts ACG. Frequency and nature of drug-drug interactions in a Dutch university hospital. *Br J Clin Pharmacol.* 2010;70(4):618. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2009.03608.x
21. Ventola CL. Big data and pharmacovigilance: data mining for adverse drug events and interactions. *P T.* 2018;43(6):340-51.
22. Wilson AM, Thabane L, Holbrook A. Application of data mining techniques in pharmacovigilance. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57(2):127-34. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01968.x
23. Vilar S, Friedman C, Hripcsak G. Detection of drug-drug interactions through data mining studies using clinical sources, scientific literature and social media. *Brief Bioinform.* 2018;19(5):863-77. DOI: 10.1093/bib/bbx010
24. Zheng WY, Richardson LC, Li L, Day RO, Westbrook JJ, Baysari MT. Drug-drug interactions and their harmful effects in hospitalised patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(1):15-27. DOI: 10.1007/s00228-017-2357-5
25. Smithburger PL, Kane-Gill SL, Seybert AL. Drug-drug interactions in the medical intensive care unit: an assessment of frequency, severity and the medications involved. *Int J Pharm Pract.* 2012;20(6):402-8. DOI: 10.1111/j.2042-7174.2012.00221.x



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* biológicos con colitis ulcerosa

Evaluation of persistence, retention "rate" and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis

Alejandro Valcuende-Rosique¹, Joaquín Borrás-Blasco², Sandra Martínez-Badal², Xavier Cortes³, Celia Aparicio-Rubio², Elvira Casterá-Melchor²

¹Servicio de Farmacia, Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). España. ³Servicio de Digestivo, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). España.

Autor para correspondencia

Joaquín Borrás-Blasco
Departamento de Farmacia
Hospital de Sagunto
Avda. Ramón y Cajal, s/n
46520 Sagunto (Valencia). España.

Correo electrónico:
jborrasb@gmail.com

Recibido el 22 de febrero de 2022;
aceptado el 8 de abril de 2022.
Early Access date (05/31/2022).
DOI: 10.7399/fh.13232

Cómo citar este trabajo

Valcuende-Rosique A, Borrás-Blasco J, Martínez-Badal S, Cortes X, Aparicio-Rubio C, Casterá-Melchor E. Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* biológicos con colitis ulcerosa. Farm Hosp. 2022;46(5):296-300.

Resumen

Objetivo: Comparar la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naive* a biológicos con colitis ulcerosa.

Método: Estudio ambispectivo de pacientes *naive* a biológicos en colitis ulcerosa que recibieron tratamiento en primera línea con Remicade® (infliximab) y Remsima® (infliximab CT-P13) de forma no simultánea durante un periodo de estudio de 10 años (2012-2021). Se tomaron datos de su edad, peso, persistencia, tasa de retención y si precisó de intensificación o desintensificación a lo largo del periodo de estudio. Se determinó el coste paciente/año real de Remicade® y Remsima® de forma individualizada en función de las administraciones durante el periodo del estudio.

Resultados: Un total de 27 pacientes *naive* a biológicos fueron tratados con Remicade® y 53 con Remsima®. Ambos grupos de pacientes no presentaron diferencias en cuanto al peso y edad. La persistencia (mediana ± rango intercuartílico) con Remicade® fue de 42,49 ± 57,48 meses frente a 27,50 ± 58,50 meses para Remsima®, sin demostrar diferencias significati-

Abstract

Objective: To compare the persistence, retention rate and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis.

Method: This was an ambispective study of biologic-naïve patients with ulcerative colitis who received non-simultaneous first-line treatment with Remicade® (infliximab) and Remsima® (infliximab CT-P13) over a 10-year study period (2012-2021). Data on their age, weight, persistence, retention rate and on whether they required intensification or deintensification throughout the study period was collected. The real patient/year cost of Remicade® and Remsima® was determined individually based on the amounts administered during the study period.

Results: 27 biologic-naïve patients were treated with Remicade® and 53 with Remsima®. Neither patient group presented with differences in terms of weight and age. Persistence (median ± interquartile range) with Remicade® was 42.49 ± 57.48 months, as compared to 27.50 ± 58.50 months for Remsima®, without significant differences ($p = 0.455$). The retention rate

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Infliximab CT-P13; Fármaco biosimilar;
Colitis ulcerosa; Persistencia; Tasa de retención.

KEYWORDS

Infliximab; Infliximab CT-P13; Biosimilar pharmaceuticals;
Ulcerative colitis; Persistence; Retention rate.



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.

vas ($p = 0,455$). La tasa de retención a los 6, 12 y 24 meses fue del 81%, 63% y 33%, respectivamente, para el grupo de Remicade®, y del 71%, 47% y 37%, respectivamente, para el grupo de Remsima®. En el grupo de pacientes tratados con Remicade®, 9 pacientes fueron intensificados frente a 11 pacientes en el grupo de Remsima®. En cuanto a las desintensificaciones, 5 pacientes que recibieron tratamiento con Remicade® fueron desintensificados frente a 7 pacientes en tratamiento con Remsima®. El ahorro obtenido con el uso de Remsima® fue de 203.649 €, que equivaldría a tratar a 118 pacientes adicionales con infliximab biosimilar durante un año. **Conclusiones:** No existen diferencias significativas en la persistencia, tasa de retención y número de intensificaciones y desintensificaciones entre los pacientes *naïve* que fueron tratados con Remicade® y aquellos tratados con Remsima®, siendo una alternativa eficaz, segura y económica en el tratamiento biológico de la colitis ulcerosa.

Introducción

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que actúa frente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Se trata de una citocina proinflamatoria con un papel importante en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn¹. Los fármacos inhibidores del TNF, incluyendo infliximab, han mejorado el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, utilizados tanto en monoterapia como en combinación con inmunosupresores². Aprobado inicialmente en 1998, infliximab se ha empleado en el tratamiento de más de 2,6 millones de pacientes y su perfil de eficacia y seguridad a largo plazo está bien establecido^{3,4}. El elevado coste de estos fármacos exige por parte de los profesionales sanitarios la utilización correcta de los mismos para maximizar su eficacia, minimizar su toxicidad y evitar costes innecesarios⁵. La patente para infliximab original (Remicade®) expiró en Europa en 2015 y en febrero de ese mismo año infliximab biosimilar CT-P13 (Remsima®) obtuvo la licencia de comercialización en España. La aparición del biosimilar ha supuesto una importante disminución del coste y una mejora del acceso a este tratamiento.

La adherencia al tratamiento se define como la toma de la medicación por parte del paciente tal y como se le ha prescrito⁶. La falta de adherencia afecta a la efectividad de los tratamientos, con el consiguiente incremento de los riesgos asociados a la medicación y los costes⁷. No hay un consenso sobre un estándar de medición de referencia, por lo que existen múltiples métodos de medición: cuestionarios, registros de dispensación o dispositivos electrónicos, pero ninguno tiene buena sensibilidad de forma aislada⁸. Es por ello que en los últimos años se ha comenzado a utilizar el término persistencia para complementar el concepto de adherencia. La persistencia es un indicador fácil de medir para el beneficio terapéutico a largo plazo de un medicamento y se define como "la duración del tiempo transcurrido desde el inicio hasta la interrupción de la terapia"⁹. En este contexto, resulta fundamental la confirmación de los resultados clínicos en la práctica real, donde algunos autores han planteado la medida de la persistencia como un indicador adecuado para la evaluación de la efectividad, seguridad y satisfacción del tratamiento¹⁰.

El objetivo de este estudio es comparar la persistencia, tasa de retención, cambios en la dosificación (intensificaciones y desintensificaciones) e impacto económico de infliximab CT-P13 frente a infliximab original en dos cohortes de pacientes *naïve* a biológicos con colitis ulcerosa en un hospital general de tercer nivel.

Métodos

Se realizó un estudio ambispectivo y observacional no aleatorizado desde enero de 2012 hasta noviembre de 2021. Se incluyeron pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a tratamiento biológico que recibieron en primera línea infliximab (Remicade®) o infliximab CT-P13 (Remsima®). Se incluyeron en el estudio todos aquellos pacientes adultos con colitis ulcerosa de moderada a severa que fracasaron a tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores o ambos, y que completaron el periodo de inducción a Remicade® y Remsima®. Las variables recogidas fueron: sexo, edad, diagnóstico, fecha de inicio, número de administraciones por fármaco, pauta posológica y número de intensificaciones y desintensificaciones. Se calculó el número de pacientes que habían suspendido el tratamiento, la persistencia y la tasa de retención de Remicade® y Rem-

simade® a los 6, 12, and 24 months was 81%, 63%, and 33%, respectively, for the Remicade® group and 71%, 47%, and 37%, respectively, for the Remsima® group. Nine subjects in the Remicade® group vs 11 patients in the Remsima® group were intensified. Regarding deintensification, five patients treated with Remicade® were deintensified, as compared with 7 patients on Remsima®. Savings obtained with the use of Remsima® amounted to 203,649 €, which would allow treating an additional 118 patients with biosimilar infliximab for one year.

Conclusions: There are no significant differences in persistence, retention, and number of intensifications or deintensifications between biologic-naïve patients treated with Remicade® and those treated with Remsima®, the latter being an effective, safe and economical alternative for the treatment of ulcerative colitis.

simade® a los 6, 12 y 24 meses analizada mediante el análisis de las curvas de Kaplan-Meier y el test estadístico log rank.

El tiempo de persistencia con Remicade® y Remsima® se determinó a partir de las fechas de inicio y fin del tratamiento. Se consideró como fecha de fin de tratamiento aquella en que el médico decidió dicha interrupción, la cual fue confirmada consultando la historia clínica del paciente. En el caso de que el paciente continuara en tratamiento, la persistencia se calculó a partir de la fecha de finalización del seguimiento (01/11/2021). Las pérdidas de seguimiento, entendidas como pacientes que no acudieron a la consulta ni del digestivo ni del farmacéutico en un año, se consideraron como fallos en el análisis del tiempo de persistencia⁹. Los datos se obtuvieron del programa de preparación y validación de terapia IV del Servicio de Farmacia (Oncofarm® IMF) y de la historia clínica electrónica del hospital (Integrador® y Abucasis®). El cálculo del coste paciente/año de Remicade® y Remsima® se realizó de forma individual en función de las administraciones durante el periodo de estudio, y los costes reales de adquisición fueron obtenidos de una base de datos de Concursos Públicos (<https://www.acobur.es>. Último acceso: 02/02/2022).

El análisis estadístico se llevó a cabo a través del programa SPSS Statistics® versión 23. Los resultados de las variables categóricas se describieron a través de frecuencias (%) y se compararon a través de la chi de Pearson. Los resultados de las variables cuantitativas se describieron a través de medias y desviación estándar en el caso de que siguieran una distribución normal, siendo previamente confirmado este supuesto a través del test de normalidad de Shapiro-Wilk, y a través de medianas y rangos intercuartílicos (RIQ) en el caso de que su distribución no fuese normal.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Resultados

Durante el periodo de estudio se incluyeron 80 pacientes adultos diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a tratamiento biológico que recibieron tratamiento en primera línea, 27 con infliximab original y 53 con el biosimilar. En la tabla 1 se muestran los datos demográficos (sexo, edad y peso), no existiendo diferencias entre ambos grupos. A fecha de finalización del estudio (noviembre de 2021) 3 pacientes con Remicade® y 32 pacientes con Remsima® continuaban en tratamiento.

En la figura 1 se presenta el número de pacientes activos con Remicade® y Remsima® por cada año (2012-2021). El número de pacientes con Remicade® se mantuvo estable hasta 2015. En esa fecha, tras la inclusión en la Guía Farmacoterapéutica del hospital de Remsima® y su posicionamiento como tratamiento de elección para infliximab en el paciente con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos, se observa un incremento paulatino de los pacientes que alcanza su mayor número en 2021 con 32 pacientes. La tasa de inicio de tratamiento por año con infliximab fue de 6,75 para Remicade® y de 8,83 en el caso de Remsima®.

La persistencia al tratamiento para infliximab fue similar para el original y el biosimilar. Remicade® mostró una mediana (\pm RIQ) de 42,49 \pm 57,48 meses (mínimo 6 meses y máximo 63 meses) y Remsima® 27,50 \pm 58,50 meses (mínimo 5 meses y máximo 59 meses). El análisis estadístico demuestra la no existencia de diferencias significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,455$) (Tabla 1). La tasa de retención se expresó

Tabla 1. Características demográficas, persistencia y evaluación de costes de Remicade® y Remsima®

	Remicade®	Remsima®
N pacientes	27	53
Sexo masculino (%)	56	51
Edad media ± DE (años)	45,68 ± 10,99	44,86 ± 12,81
Peso ± DE (kg)	66,43 ± 15,41	64,30 ± 13,32
Persistencia (mediana en meses) + [RIQ]	42,49 ± [57,48]	27,50 ± [58,50]
Coste paciente/año (€)	6.140,44	1.713,29
Σ Coste total (€)	282.460,16	78.811,38
Ahorro potencial (€)		203.648,77
Posibles pacientes adicionales		118

DE: desviación estándar; RIQ: rango intercuartílico.

como porcentaje de pacientes que continuaban con el tratamiento a los 6, 12 y 24 meses. La tasa de retención a los 6 meses fue del 81% (22/27) para Remicade® frente al 71% (36/51) para Remsima®, a los 12 meses del 63% (17/27) para Remicade® frente al 47% (24/51) para Remsima®, y a los 24 meses del 33% (9/27) para Remicade® frente al 37% (19/51) para Remsima®. El análisis de la tasa de retención mediante curvas de Kaplan-Meier no mostró diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos ($p = 0,794$) (Figura 2).

Las intensificaciones del tratamiento por disminución del intervalo entre administraciones fueron las siguientes: 9 intensificaciones para el grupo de pacientes tratados con Remicade® (1 paciente con un intervalo de 4 semanas y 8 pacientes con un intervalo de 6 semanas) frente a 11 (4 pacientes con un intervalo de 4 semanas y 7 pacientes con un intervalo de 6 semanas) para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. Las intensificaciones por aumento de dosis (> 5 mg/kg) fueron las siguientes: 1 para el grupo de Remicade® frente a 5 para el grupo de Remsima®. Las desintensificaciones del tratamiento por aumento del intervalo entre administraciones fueron las siguientes: 5 desintensificaciones para el grupo de Remicade® (4 pacientes con un intervalo de 10 semanas y 1 paciente con un intervalo de 12 semanas) frente a 7 (5 pacientes con un intervalo de 10 semanas y 2 pacientes con un intervalo de 12 semanas) para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. Las desintensificaciones por disminución de dosis (< 5 mg/kg) fueron las siguientes: 2 desintensificaciones para el grupo de pacientes tratados con Remicade® y 5 para el grupo de pacientes tratados con Remsima®.

El coste medio por paciente al año fue de 6.140,44 € para el grupo de pacientes tratados con Remicade® frente a 1.713,29 € para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. El ahorro que hubiéramos obtenido en nuestro hospital si los 27 pacientes tratados con Remicade® hubieran

sido tratados con Remsima® hubiese sido de 203.648,77€, lo que equivaldría al coste de tratar a 118 nuevos pacientes durante un año (Tabla 1).

Discusión

Como se observa en los resultados, la inclusión de infliximab biosimilar CT-P13 en la Guía Farmacoterapéutica del hospital en el año 2015, debido a su menor coste, ha facilitado el acceso de pacientes con colitis ulcerosa *naive* a biológicos al tratamiento, con una mayor tasa anual de inicios de tratamiento para Remsima® (Figura 1).

Es importante destacar que en ambas cohortes la edad, sexo y peso no presentaron diferencias significativas. Además, las dos cohortes estudiadas fueron atendidas por los mismos especialistas siguiendo los mismos protocolos de manejo clínico del paciente con colitis ulcerosa *naive* a biológicos. Por lo tanto, ninguno de estos factores puede considerarse como un sesgo a la hora de comparar los valores de la persistencia, tasa de retención y modificaciones de pauta posológica prescrita presentados en nuestro estudio.

La persistencia al tratamiento para infliximab fue similar para el original y el biosimilar, ya que, a pesar de obtener una mediana mayor en el grupo de pacientes con Remicade®, el análisis de los datos mostró la no existencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos. Una posible causa de estas diferencias absolutas podría ser que desde mediados de 2015 no se iniciaron nuevos tratamientos de Remicade®, por lo que este dato de persistencia se podría considerar cercano a su madurez, ya que sólo 3 pacientes seguían en tratamiento en noviembre de 2021. Por el contrario, 32 pacientes continuaban en tratamiento con Remsima® en noviembre de 2021, por lo que si se evaluase la persistencia en el futuro, probablemente se modificaría sustancialmente. Los datos de persistencia presentados en nuestro estudio están en consonancia con otros estudios publicados en la literatura en práctica de la vida real tanto para Remicade®¹¹ como para Remsima®¹². Martínez-Lozano *et al.*¹³ realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico evaluando la persistencia de Remicade® y Remsima® en pacientes con colitis ulcerosa *naive* a biológicos mostrando una persistencia media similar para ambos grupos de tratamiento incluidos en su estudio. Además, en la semana 14 y 54 ambos grupos alcanzaron un resultado clínico similar con tasas de respuesta y remisión comparables¹³.

En cuanto a la tasa de retención, la obtenida con Remsima® a los 6 y a los 12 meses fue algo inferior a la de Remicade® pero no presentó diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, la tasa de retención a los 24 meses de ambos grupos se igualó, siendo del 33% para Remicade® y del 37% para Remsima®, mostrando un perfil muy similar en el análisis de curvas de Kaplan-Meier (Figura 2). Sin embargo, en otros estudios¹³ se obtuvieron datos de tasa de retención del 47,5% de los pacientes tratados con Remicade® a los 59 meses y del 76,1% de los pacientes tratados con

Figura 1. Prevalencia anual de pacientes *naive* a biológicos diagnosticados de colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab.

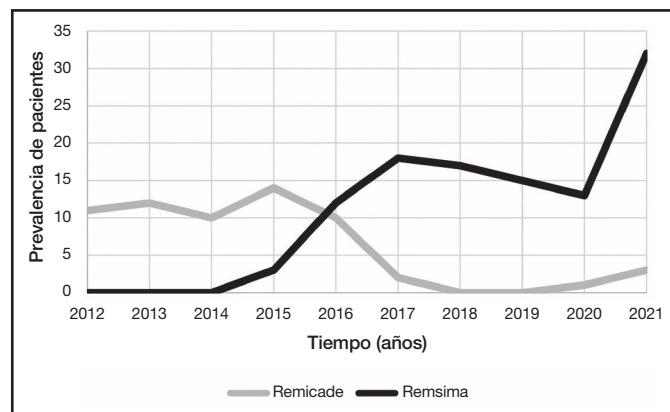
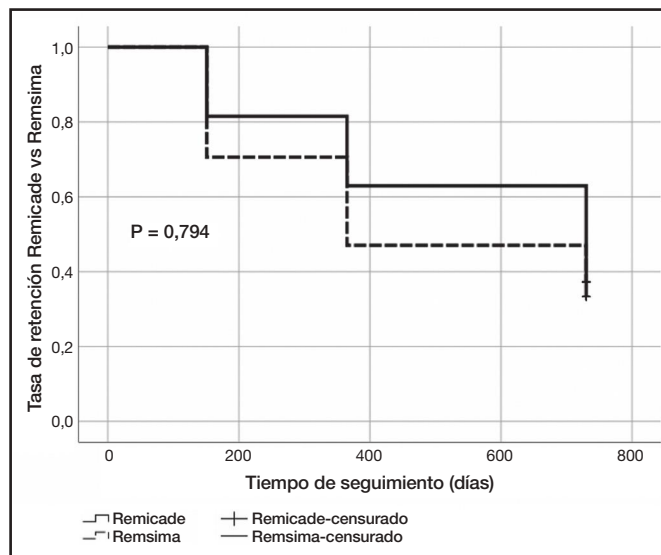


Figura 2. Análisis de Kaplan-Meier de la tasa de retención Remicade® versus Remsima®.



Remsima® a los 33 meses. Avouac *et al.*¹⁴ realizaron un cambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar en pacientes diagnosticados de enfermedades crónicas inflamatorias. La tasa de retención alcanzó un 85% en la tercera infusión, sin encontrar diferencias clínicas objetivas tras el cambio de tratamiento. Kin *et al.*¹⁵ alcanzaron una tasa de retención en pacientes *naïve* a infliximab biosimilar del 69,7%, 46,0% y 26,7% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Adicionalmente, los pacientes que hicieron un cambio de infliximab de referencia a infliximab biosimilar alcanzaron una tasa de retención del 73,9%, 42,5% y 42,5% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que iniciaron terapia biológica con infliximab biosimilar y aquellos que realizaron un cambio.

Las intensificaciones, tanto por disminución del intervalo entre administraciones como por aumento de la dosis estándar, tuvieron una prevalencia del 37% en el grupo de pacientes con Remicade® y del 30% en el grupo de pacientes con Remsima®. Estos resultados son similares a los presentados por Long *et al.*¹⁶ que estudiaron las intensificaciones de dosis de infliximab, siendo del 34,8%. Martínez-Lozano *et al.*¹³ publicaron recientemente que el 40% de los pacientes tratados con Remicade® y el 32,6% de los pacientes tratados con Remsima® requirieron una pauta posológica intensificada. Las desintensificaciones tuvieron una prevalencia del 30% en el grupo de pacientes con Remicade® y del 22% en el grupo de pacientes con Remsima®. En este caso, las diferencias pueden deberse al hecho de que un porcentaje superior al 30% de los pacientes del grupo Remsima® está con tratamiento de duración inferior a 1 año. Además, hay que tener en cuenta que para realizar una desintensificación es necesario que el paciente presente remisión clínica durante un periodo de al menos 6 meses¹⁷.

En lo que respecta al estudio económico, la terapia con biosimilares representa un gran beneficio potencial al demostrar una misma eficacia clínica en comparación con el de referencia, con un menor impacto monetario¹³. Teniendo en cuenta a todos los pacientes del estudio, el coste medio por paciente *naïve* al año fue de 6.140,44 € para el grupo de pacientes tratados con Remicade® versus 1.713,29 € para el grupo de pacientes tratados con Remsima®. La llegada de los biosimilares ha propiciado esta disminución de costes de los tratamientos biológicos, reflejando en nuestro estudio un ahorro total de 203.648,77 €. Esta cantidad equivale al coste de tratar hasta 118 nuevos pacientes con infliximab biosimilar durante 1 año y, por tanto, se facilita el acceso de un mayor número de pacientes al tratamiento con un mismo presupuesto. Por otra parte, dado que los datos anteriores reflejan un ahorro sustancial en el tratamiento biológico de la colitis ulcerosa por la utilización de un biosimilar, esta estrategia podría ser aplicada en otras áreas clínicas similares contribuyendo a una mayor eficiencia del sistema¹⁸.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe destacar que: al tratarse de un estudio en vida real no se realizó asignación aleatoria de los tratamientos. En adición, no se midió la eficacia, seguridad, adherencia o satisfacción de los pacientes. En ambas cohortes estudiadas no se ha realizado

monitorización farmacocinética para el ajuste posológico de Remicade® ni de Remsima®, únicamente la determinación de anticuerpos neutralizantes. También se debe indicar que los resultados obtenidos pertenecen a un único centro hospitalario, por lo que nuestra intención es realizar este análisis con otros centros con el fin de confirmar los resultados presentados en este estudio.

Como conclusión, puede afirmarse que no existen diferencias significativas en la persistencia, tasa de retención y número de intensificaciones y desintensificaciones entre los pacientes con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos que fueron tratados con Remicade® o con Remsima®. Nuestros resultados además, corroboran el ahorro económico que supone la utilización de biosimilares en el tratamiento del paciente con colitis ulcerosa *naïve* a biológicos y el mayor acceso a estos tratamientos al poder tratar más pacientes con un mismo o incluso menor presupuesto.

Los resultados obtenidos permiten ampliar la información disponible acerca de los beneficios de la terapia biológica biosimilar en la colitis ulcerosa. Sin embargo, se necesita un mayor número de estudios multicéntricos que confirmen nuestros resultados para conocer los posibles factores que puedan influir en la persistencia y tasa de retención del infliximab CT-P13.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Este trabajo ha sido aceptado como póster en la 25.ª Reunión Anual de la Asociación Española de Gastroenterología del 23 al 25 de marzo 2022.

Aportación a la literatura científica

La llegada de los tratamientos biológicos biosimilares en la colitis ulcerosa ha supuesto una oportunidad para contribuir a un mayor acceso a las terapias biológicas y a una mayor eficiencia del sistema sanitario.

Nuestro artículo puede servir de referencia al demostrar una persistencia y tasa de retención similares entre los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa *naïve* a biológicos que fueron tratados con infliximab original versus infliximab biosimilar. Además de determinar el considerable impacto económico que tiene el empleo de los biosimilares en pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab.

Bibliografía

- Elosúa González A, Sanz Segura P, Oyón Lara D, López García S, Arroyo Villarino MT, Alcalá Escriche MJ, *et al.* Utilidad clínica de la determinación de niveles CT P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(12):475-80. DOI: 10.1016/j.medcle.2019.07.012
- Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
- Remicade Pl. [Janssen Biotech, Inc] [consultado 10/01/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
- Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:31-40. DOI: 10.1111/apt.14997
- Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, *et al.* Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293-9. DOI: 10.1111/apt.13631
- Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
- Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedic Ediciones Médicas; 2017.
- Vázquez-Díaz M, Bachiller-Corral J. Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern. *Farm Hosp*. 2019;43(4):119-20. DOI: 10.7399/fh.11289
- De la Cueva Dobao P, Notario J, Ferrándiz C, López Estebananz JL, Alarcón I, Sulleiro S, *et al.* Expert consensus on the persistence of biological treatments in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1214-23. DOI: 10.1111/jdv.15600
- Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC. Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Farm Hosp*. 2021;45(1):16-21. DOI: 10.7399/fh.11465
- Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):522-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04380.x
- Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, *et al.* Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - Experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1257-62. DOI: 10.1517/14712598.2015.1064893

13. Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro-de Acosta M, Pérez-Calle JL, *et al.* Comparison of original and biosimilar infliximab (CTP-13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig.* 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reed.2020.6847/2019
14. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheo A, Salcion A, Gutermann L, *et al.* Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum.* 2018;47(5):741-8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002
15. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, *et al.* Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(9):1523-32. DOI: 10.1111/jgh.14645
16. Long MD, Cohen RD, Smith TW, DiBonaiventura M, Gruben D, Bargo D, *et al.* Retrospective Database Analysis: Dose Escalation and Adherence in Patients Initiating Biologics for Ulcerative Colitis. *Dig Dis.* 2021 Dec 8. DOI: 10.1159/000521299
17. Little DHW, Tabatabavakili S, Shaffer SR, Nguyen GC, Weizman AV, Targownik LE. Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1768-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000783
18. Morris GA, McNicol M, Boyle B, Donegan A, Dotson J, Michel HK, *et al.* Increasing Biosimilar Utilization at a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center and Associated Cost Savings: Show Me the Money. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(4):531-8. DOI: 10.1093/ibd/izab110



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Evaluation of persistence, retention "rate" and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naïve* biológicos con colitis ulcerosa

Alejandro Valcuende-Rosique¹, Joaquín Borrás-Blasco², Sandra Martínez-Badal², Xavier Cortes³, Celia Aparicio-Rubio², Elvira Casterá-Melchor²

¹Department of Pharmacy, Hospital de la Ribera, Alzira (Valencia). Spain. ²Department of Pharmacy, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). Spain.

³Department of Gastroenterology, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia). Spain.

Author of correspondence

Joaquín Borrás-Blasco
Departamento de Farmacia
Hospital de Sagunto
Avda. Ramón y Cajal, s/n
46520 Sagunto (Valencia). Spain.

Email:
jborrasb@gmail.com

Received 22 February 2022;
Accepted 8 April 2022.
Early Access date (05/31/2022).
DOI: 10.7399/fh.13232

How to cite this paper

Valcuende-Rosique A, Borrás-Blasco J, Martínez-Badal S, Cortes X, Aparicio-Rubio C, Casterá-Melchor E. Evaluation of persistence, retention "rate" and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis. Farm Hosp. 2022;46(5):296-300.

Abstract

Objective: To compare the persistence, retention rate and prescription pattern of original infliximab and infliximab CT-P13 in biologic-naïve patients with ulcerative colitis.

Method: This was an ambispective study of biologic-naïve patients with ulcerative colitis who received non-simultaneous first-line treatment with Remicade® (infliximab) and Remsima® (infliximab CT-P13) over a 10-year study period (2012-2021). Data on their age, weight, persistence, retention rate and on whether they required intensification or deintensification throughout the study period was collected. The real patient/year cost of Remicade® and Remsima® was determined individually based on the amounts administered during the study period.

Results: 27 biologic-naïve patients were treated with Remicade® and 53 with Remsima®. Neither patient group presented with differences in terms of weight and age. Persistence (median ± interquartile range) with Remicade® was 42.49 ± 57.48 months, as compared to 27.50 ± 58.50 months for Remsima®, without significant differences (p = 0.455). The retention rate

Resumen

Objetivo: Comparar la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CT-P13 en pacientes *naïve* a biológicos con colitis ulcerosa.

Método: Estudio ambispectivo de pacientes *naïve* a biológicos en colitis ulcerosa que recibieron tratamiento en primera línea con Remicade® (infliximab) y Remsima® (infliximab CT-P13) de forma no simultánea durante un periodo de estudio de 10 años (2012-2021). Se tomaron datos de su edad, peso, persistencia, tasa de retención y si precisó de intensificación o desintensificación a lo largo del periodo de estudio. Se determinó el coste paciente/año real de Remicade® y Remsima® de forma individualizada en función de las administraciones durante el periodo del estudio.

Resultados: Un total de 27 pacientes *naïve* a biológicos fueron tratados con Remicade® y 53 con Remsima®. Ambos grupos de pacientes no presentaron diferencias en cuanto al peso y edad. La persistencia (mediana ± rango intercuartílico) con Remicade® fue de 42,49 ± 57,48 meses frente a 27,50 ± 58,50 meses para Remsima®, sin demostrar diferencias significati-

KEYWORDS

Infliximab; Infliximab CT-P13; Biosimilar pharmaceuticals; Ulcerative colitis; Persistence; Retention rate.

PALABRAS CLAVE

Infliximab; Infliximab CT-P13; Fármaco biosimilar; Colitis ulcerosa; Persistencia; Tasa de retención.



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.

at 6, 12, and 24 months was 81%, 63%, and 33%, respectively, for the Remicade® group and 71%, 47%, and 37%, respectively, for the Remsima® group. Nine subjects in the Remicade® group vs 11 patients in the Remsima® group were intensified. Regarding deintensification, five patients treated with Remicade® were deintensified, as compared with 7 patients on Remsima®. Savings obtained with the use of Remsima® amounted to 203,649 €, which would allow treating an additional 118 patients with biosimilar infliximab for one year.

Conclusions: There are no significant differences in persistence, retention, and number of intensifications or deintensifications between biologic-naïve patients treated with Remicade® and those treated with Remsima®, the latter being an effective, safe and economical alternative for the treatment of ulcerative colitis.

Introduction

Infliximab (IFX) is a chimeric IgG1 monoclonal antibody that targets tumor necrosis factor alpha (TNF α). It is a proinflammatory cytokine that plays an important role in the context of ulcerative colitis and Crohn's disease¹. TNF-inhibitors such as infliximab, used either as monotherapy or in combination with immunosuppressants, have allowed a more effective treatment of inflammatory bowel disease (IBD)². Initially approved in 1998, infliximab has been used to treat over 2.6 million patients and has a well-established long-term safety profile.^{3,4} Nevertheless, the high cost of these drugs makes it necessary for healthcare providers to do their utmost to use them correctly, maximize their efficacy, minimize their toxicity and avoid unnecessary costs⁵. The European patent for original infliximab (Remicade®) expired in 2015, and in February of that same year biosimilar infliximab CT-P13 (Remsima®) was licensed for use in Spain. The advent of the biosimilar has resulted in a significant cost reduction and improved access to this treatment.

Adherence to medications has been defined as the process by which patients take their medication as prescribed⁶. Lack of adherence affects the effectiveness of treatment, which an ensuing increase in medication-associated risks and costs⁷. Given that no agreed-upon yardstick exists to measure adherence, a variety of different methods are usually used for this purpose such as questionnaires, dispensing registers, dispensing records and electronic devices, no single one of them —however— adequate sensitivity⁸. For that reason, the term persistence has come to be used as an adjunct to the concept of adherence. Persistence, an easily measured indicator of the long-term therapeutic benefit of a drug, has been defined as "the duration of time from initiation to discontinuation of therapy"⁹. Against this background, it is essential to confirm clinical results in everyday clinical practice, where some authors have hailed persistence as an appropriate indicator for evaluating the effectiveness and safety of a treatment and the patients' satisfaction with it¹⁰.

The purpose of this study is to compare the persistence, retention rate, dosing changes (intensification and deintensification) and economic impact of infliximab CT-P13 as compared with original infliximab in two cohorts of patients with ulcerative colitis who were naïve to biologics in a third-level general hospital.

Methods

A non-randomized ambispective observational study was carried out from January 2012 to November 2021 including adult patients diagnosed with biologic-naïve ulcerative colitis. Patients were randomized to receive either first line infliximab (Remicade®) or first line infliximab CT-P13 (Remsima®). The study included all adult patients with moderate to severe ulcerative colitis where treatment with glucocorticoids, immunosuppressants or both had failed and who completed the induction process to Remicade® or Remsima®. The variables analyzed were sex, age, diagnosis, initiation date, number of administrations of the drug, dosing regimen and number of intensifications and deintensifications. The number of patients who had discontinued treatment was calculated as well as persistence and the retention rates for Remicade® and Remsima® at 6, 12 and 24 months. The result was analyzed using Kaplan-Meier curves and the Log Rank statistical test.

($p = 0,455$). La tasa de retención a los 6, 12 y 24 meses fue del 81%, 63% y 33%, respectivamente, para el grupo de Remicade®, y del 71%, 47% y 37%, respectivamente, para el grupo de Remsima®. En el grupo de pacientes tratados con Remicade®, 9 pacientes fueron intensificados frente a 11 pacientes en el grupo de Remsima®. En cuanto a las desintensificaciones, 5 pacientes que recibieron tratamiento con Remicade® fueron desintensificados frente a 7 pacientes en tratamiento con Remsima®. El ahorro obtenido con el uso de Remsima® fue de 203.649 €, que equivaldría a tratar a 118 pacientes adicionales con infliximab biosimilar durante un año.

Conclusiones: No existen diferencias significativas en la persistencia, tasa de retención y número de intensificaciones y desintensificaciones entre los pacientes *naïve* que fueron tratados con Remicade® y aquellos tratados con Remsima®, siendo una alternativa eficaz, segura y económica en el tratamiento biológico de la colitis ulcerosa.

Persistence on Remicade® and Remsima® was calculated based on the dates of initiation and end of treatment. The end-of-treatment date was considered to be the date at which the attending physician decided to discontinue the treatment as reflected in the patient's medical record. If the patient was still on the treatment, persistence was calculated based on the date when the follow-up ended (1 November 2021). Losses to follow-up, understood as failure by patients to visit their digestive doctor or the pharmacist over the course of one year, were considered to be errors in the persistence analysis⁹. Data was obtained from the Pharmacy Department's IV therapy preparation and validation software (Oncofarm® IMF) and the patients' electronic medical record (Integrador® and Abucasis®). The yearly cost per patient of Remicade® and Remsima® was calculated individually depending on the number of administrations during the study period; real acquisition costs were obtained from a public procurement database (<https://www.acobur.es>). Last access: 2 February 2022).

The statistical analysis was conducted using the SPSS Statistics® v23 software. The results of categorical variables were described by means of frequencies (%) and compared through Pearson's chi squared test. The results of the quantitative variables were described using means and standard deviation (SD) in cases where they followed a normal distribution, which was previously determined by Shapiro-Wilk's normality test, and by means and interquartile ranges (IQRs) in cases where the distribution was not normal.

The study was approved by the hospital's Clinical Research Ethics Committee in compliance with the guidelines set by the Helsinki Declaration.

Results

A total of 80 adult patients were included in the study. All of them had been diagnosed with biologic-naïve ulcerative colitis and were receiving first line treatment with either original infliximab (27 patients) or biosimilar infliximab (53 patients). Table 1 shows the subjects' demographic data (sex, age and weight), with no significant differences being observed between the two groups. At the end of the study (November 2021), 3 patients on Remicade® and 32 on Remsima® were still being treated.

Figure 1 shows the number of active patients on Remicade® and Remsima® for each year (2012-2021). The number of patients on Remicade® remained stable until 2015. That year, after inclusion of Remsima® in the hospital's formulary and the positioning of the drug as a treatment of choice in patients with biologic infliximab naïve ulcerative colitis, a gradual increase was observed in the number of patients taking this medication, which reaching its peak in 2021 with 32 patients. The annual treatment initiation rate was 6.75 for Remicade® and 8.83 for Remsima®.

Persistence on treatment was similar for the original and the biosimilar infliximab. Remicade® exhibited a median (\pm IQR) of 42.49 \pm 57.48 months (6-63 months) while median persistence on Remsima® was 27.50 \pm 58.50 months (5-59 months). The statistical analysis showed an absence of statistically significant differences between both treatments ($p = 0.455$) (Table 1). The retention rate was expressed as the percentage of patients that remained on treatment at 6, 12 and 24 months. The retention rate at 6 months was 81% (22/27) for Remicade® as compared with 71% (36/51) for Remsima®; 63% (17/27) for Remicade® as compared with 47% (24/51) for Remsima® at 12 months;

Table 1. Patient demographic characteristics and persistence and cost assessment of Remicade® and Remsima®

	Remicade®	Remsima®
Number of patients	27	53
Male sex (%)	56	51
Mean age ± SD (years)	45.68 ± 10.99	44.86 ± 12.81
Weight ± SD (kg)	66.43 ± 15.41	64.30 ± 13.32
Persistence (median in months) + [IQR]	42.49 ± [57.48]	27.50 ± [58.50]
Cost patient/year (€)	6,140.44	1,713.29
Σ Total cost (€)	282,460.16	78,811.38
Potential savings (€)		203,648.77
Additional patients that could be treated		118

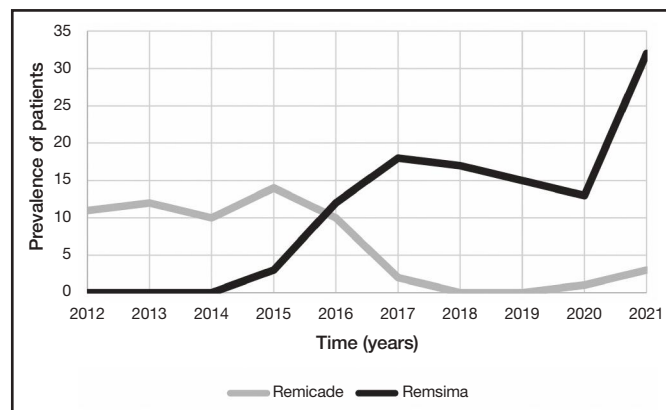
IQR: inter-quartile range; SD: standard deviation.

and 33% (9/27) for Remicade® as compared with a 37% (19/51) for Remsima® at 24 months. The Kaplan-Meier curve analysis of the retention rate did not show statistically significant differences between both treatments ($p = 0.794$) (Figure 2).

Treatment intensifications based on shortening dosing intervals were as follows: 9 intensifications for the group of patients on Remicade® (1 patient with a 4-week interval and 8 patients with a 6-week interval) as compared with 11 intensifications (4 patients with a 4-week interval and 7 patients with a 6-week interval) for patients treated with Remsima®. Intensifications based on increasing the infliximab dose (> 5 mg/kg) were as follows: 1 for the Remicade® group as compared with 5 for the Remsima® group. Treatment deintensifications based on lengthening dosing intervals were as follows: 5 deintensifications for the Remicade® group (4 patients with a 10-week interval and 1 patient with a 12-week interval) as compared with 7 deintensifications (5 patients with a 10-week interval and 2 patients with a 12-week interval) for patients treated with Remsima®. Deintensifications based on reducing the infliximab dose (< 5 mg/kg) were as follows: 2 deintensifications for the Remicade® group and 5 for the Remsima® group.

The mean annual cost per patient was €6,140.44 € for patients treated with Remicade® as compared with 1,713.29 € for those treated with Remsima®. The savings that the hospital would have made if the 27 patients treated with Remicade® had been treated with Remsima® would have amounted to 203,648.77 € equivalent to the cost of treating 118 new patients for one year (Table 1).

Figure 1. Annual prevalence of biologic-naïve patients diagnosed with ulcerative colitis and being treated with infliximab.



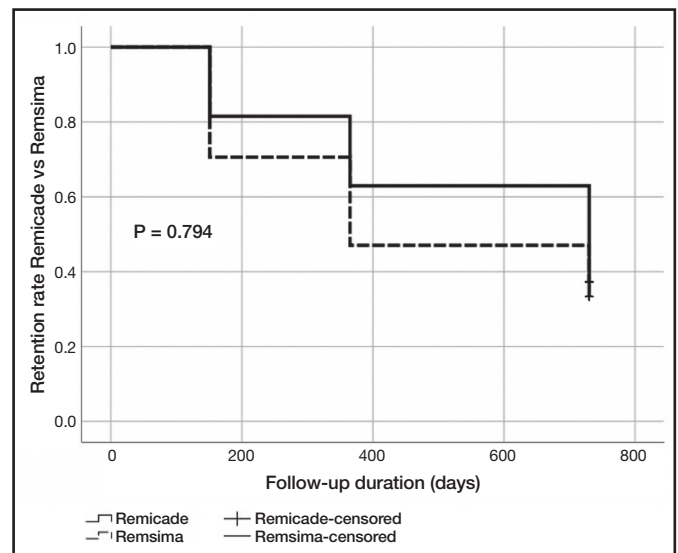
Discussion

The results of this study showed that the cost-driven inclusion of biosimilar infliximab (CT-P13) in the hospital's formulary in 2015 facilitated access of patients with biologic-naïve ulcerative colitis to treatment as a result of the drug's lower cost. This also resulted in a higher annual treatment initiation rate for Remsima® (Figure 1).

It should be mentioned that age, sex and weight were not significantly different in the two cohorts studied. In addition, the two cohorts were treated by the same specialists, who followed the same clinical management protocols (specific to patients with biologic-naïve ulcerative colitis). None of these factors can therefore be considered to induce a bias in the comparison of the persistence values, retention rates and modifications of the prescribed dosing regimen presented in this study. Persistence on infliximab treatment was similar for original and biosimilar infliximab. Indeed, although the mean value obtained for the Remicade® group was higher, the analysis of data showed an absence of statistically significant differences between both treatments. A possible reason for these absolute differences could be that given that no patients had been started on Remicade® since mid-2015, this persistence value could be considered to be close to its maturity (only three patients were still on the drug in November 2021). Contrary to this, 32 patients were still receiving Remsima® in November 2021. This means that an analysis of persistence carried out in the future would probably yield substantially different values. The persistence values presented in this study are in line with those of other real-world studies analyzing both Remicade®¹¹ and Remsima®¹². In a retrospective multicenter study evaluating persistence on Remicade® and Remsima® in patients with biologic-naïve ulcerative colitis, Martínez-Lozano *et al.*^{1,3} showed similar mean persistence values for both treatment groups analyzed. At weeks 14 and 54, both groups reached a similar clinical outcome with comparable response and remission rates¹³.

As regards retention, the retention rate for Remsima® at 6 and 12 months was somewhat lower than that for Remicade®, yet the difference was not statistically significant. Moreover, the 24-month retention rates for both groups reached equal values (33% for Remicade® and 37% for Remsima®), showing a very similar profile in the Kaplan-Meier curve analysis (Figure 2). Other authors¹³, however, obtained retention rates of 47.5% in patients on Remicade® at 59 months and of 76.1% in patients on Remsima® at 33 months. Avouac *et al.*¹⁴ switched a series of patients diagnosed with chronic inflammatory conditions from original to biosimilar infliximab. The retention rate reached 85% at the third infusion, without any objective clinical differences being observed following the change of treatment. Kin *et al.*¹⁵ obtained a retention rate of 69.7%, 46.0% and 26.7% at 1, 3 and 5 years, respectively, in biosimilar infliximab-naïve patients. Additionally, patients who were switched from original to biosimilar infliximab achieved

Figure 2. Kaplan-Meier analysis of the retention rate for Remicade® vs Remsima®.



a retention rate of 73.9%, 42.5% and 42.5% at 1, 3 and 5 years respectively. No statistically significant differences were found between patients started on biologic therapy with a biosimilar infliximab and those who were switched.

Therapy intensifications, both those based on a shortening of the dosing interval and those where the standard dose was increased, exhibited a prevalence of 37% in patients in the Remicade® group and of 30% in those on Remsima®. These results are similar to those obtained by Long *et al.*¹⁶ who found a prevalence of intensifications of 34.8%. Martínez-Lozano *et al.*¹³ recently published that 40% of patients treated with Remicade® and 32.6% of those treated with Remsima® required an intensified dosing regimen. Deintensifications exhibited a prevalence of 30% in patients on Remicade® and of 22% in those on Remsima®. In this case, differences may be attributable to the fact that over 30% of patients in the Remsima® group had been on the drug for less than one year. Moreover, it must be taken into consideration that deintensification requires the patient to have been in clinical remission for at least 6 months¹⁷.

As regards the pharmacoeconomic aspect, biosimilar treatment entails a significant potential benefit as infliximab CTP-13 has shown the same level of efficacy as original infliximab at a lower economic cost¹³. The mean annual cost per naïve patient was €6,140.44 for patients treated with Remicade® as compared with €1,713.29 for those on Remsima®. The advent of biosimilars has allowed a reduction in the cost of biologic treatments, which in our study resulted in savings of €203,648.77. This amount is equivalent to the cost of treating up to 118 new patients for one year, i.e., a larger number of patients can avail themselves of the treatment for the same cost. In addition, given that biologic treatment of ulcerative colitis results in significant savings, this strategy could be applied to other clinical areas, thus increasing the efficiency of the health system¹⁸.

This study presents with a series of limitations. First of all, as it was a real-world study, treatments were not assigned through a randomization process. Additionally, efficacy, safety, adherence and patient satisfaction were not measured. No pharmacokinetic monitoring was carried out in the analyzed cohorts to adjust the Remicade® or the Remsima® dose; only neutralizing antibodies were quantified. Finally, given that the findings presented in this study pertain to a single hospital, it is the authors' intention to extend the research to other centers in order to confirm the results obtained.

Bibliography

1. Elosúa González A, Sanz Segura P, Oyón Lara D, López García S, Arroyo Villarino MT, Alcalá Escriche MJ, *et al.* Utilidad clínica de la determinación de niveles CT P13, biosimilar de infliximab, en el control de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Med Clin (Barc)*. 2020;154(12):475-80. DOI: 10.1016/j.medcle.2019.07.012
2. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, *et al.* Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2014;146:392-400.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.10.052
3. Remicade PI. (Janssen Biotech, Inc) [accessed 10/01/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_es.pdf
4. Feagan BG, Lam G, Ma C, Lichtenstein GR. Systematic review: efficacy and safety of switching patients between reference and biosimilar infliximab. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49:31-40. DOI: 10.1111/apt.14997
5. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, Yanai H, Ron Y, Goren I, *et al.* Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293-9. DOI: 10.1111/apt.13631
6. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, *et al.* A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691-705. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
7. Ibarra Barrueta O, Morillo Verdugo R. Lo que debes saber sobre la adherencia al tratamiento. Badalona: Euromedic Ediciones Médicas; 2017.
8. Vázquez-Díaz M, Bachiller-Corral J. Adherence to biologic treatments: a balance between need and concern. *Farm Hosp*. 2019;43(4):119-20. DOI: 10.7399/fh.11289
9. De la Cueva Dobao P, Notario J, Ferrández C, López Estebanar JL, Alarcón I, Sulleiro S, *et al.* Expert consensus on the persistence of biological treatments in moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1214-23. DOI: 10.1111/jdv.15600
10. Conesa-Nicolás E, García-Lagunar MH, Núñez-Bracamonte S, García-Simón MS, Mira-Sirvent MC. Persistencia de secukinumab en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante. *Farm Hosp*. 2021;45(1):16-21. DOI: 10.7399/fh.11465
11. Gies N, Kroeker KI, Wong K, Fedorak RN. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(4):522-8. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04380.x
12. Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, *et al.* Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis - Experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1257-62. DOI: 10.1517/14712598.2015.1064893
13. Martínez-Lozano H, Miranda-Bautista J, González-Lama Y, Carpio D, Barreiro-Acosta M, Pérez-Calle JL, *et al.* Comparison of original and biosimilar infliximab (CTP-13) in biologic-naïve patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: a retrospective, multicenter real-life study in Spain. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(3):170-8. DOI: 10.17235/reed.2020.6847/2019
14. Avouac J, Moltó A, Abitbol V, Etcheto A, Salción A, Gutermann L, *et al.* Systematic switch from innovator infliximab to biosimilar infliximab in inflammatory chronic diseases in daily clinical practice: The experience of Cochin University Hospital, Paris, France. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(5):741-8. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.002
15. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, *et al.* Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(9):1523-32. DOI: 10.1111/jgh.14645
16. Long MD, Cohen RD, Smith TW, DiBonaventura M, Gruben D, Bargo D, *et al.* Retrospective Database Analysis: Dose Escalation and Adherence in Patients Initiating Biologics for Ulcerative Colitis. *Dig Dis*. 2021 Dec 8. DOI: 10.1159/000521299

17. Little DHW, Tabatabavakili S, Shaffer SR, Nguyen GC, Weizman AV, Targownik LE. Effectiveness of Dose De-escalation of Biologic Therapy in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(11):1768-74. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000783

18. Morris GA, McNicol M, Boyle B, Donegan A, Dotson J, Michel HK, *et al.* Increasing Biosimilar Utilization at a Pediatric Inflammatory Bowel Disease Center and Associated Cost Savings: Show Me the Money. *Inflamm Bowel Dis.* 2022;28(4):531-8. DOI: 10.1093/ibd/izab110



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna)

Self-reported adverse events within the seven days following the Spikevax® (Moderna) vaccination

Dulce Guerra-Estévez¹, Cristina Palomo-Palomo¹, Alberto Parrado-González^{2,3}, Julia Estaire-Gutiérrez¹, Miguel Reyes-Malia¹, M. Mercedes Romero-Alonso

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, Facultad de Educación, Psicología y Ciencias del Deporte, Universidad de Huelva, Huelva. España.

Autor para correspondencia

Alberto Parrado González
Departamento de Psicología Social,
Evolutiva y de la Educación
Facultad de Educación, Psicología y
Ciencias del Deporte. Universidad de
Huelva. Campus de "El Carmen"
Avenida de las Fuerzas Armadas, s/n
21071 Huelva. España.

Correo electrónico:
alberto.parrado@dpces.uhu.es

Recibido el 8 de marzo de 2022;
aceptado el 27 de junio de 2022.
Early Access date (09/04/2022).
DOI: 10.7399/fh.13245

Cómo citar este trabajo

Guerra-Estévez D, Palomo-Palomo C, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna). Farm Hosp. 2022;46(5):301-7.

Resumen

Objetivo: La monitorización continua de la seguridad de las vacunas COVID-19 puede aportar información adicional a los profesionales sanitarios y a la población general. El objetivo del presente estudio fue analizar los eventos adversos locales y sistémicos tras la administración de la vacuna Spikevax® (Moderna), e identificar los factores relacionados con una mayor reactividad.

Método: Mediante un cuestionario telefónico entrevistamos a 331 receptores de la vacuna Spikevax® (50,2% hombres; media_{edad} = 46,4). Se preguntó acerca de las características de los participantes, infección previa por COVID-19 y eventos adversos locales y sistémicos en los siete días posteriores a la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: El dolor en el lugar de inyección, la fatiga, y la cefalea fueron los eventos adversos más frecuentes. La prevalencia e intensidad de eventos locales fue mayor en la primera dosis, mientras que los sistémicos lo fueron en la segunda. La mayoría de los eventos adversos fueron leves/moderados; el 1,2% de los participantes necesitaron acudir a urgencias u hospitalización. Las mujeres y participantes de 18-55 años presentaron mayor probabilidad de experimentar mayor reactividad, los participantes con infección previa por COVID-19 presentaron más eventos sistémicos tras la primera dosis y los participantes con enfer-

Abstract

Objective: Continuous monitoring of COVID-19 vaccines safety may provide additional information to health care professionals and the general population. The aim of the present study was to analyze the local and systemic adverse events following the administration of the Spikevax® (Moderna) vaccine, and to identify the factors related to greater reactivity.

Method: Using a telephone survey, we interviewed 331 recipient of the Spikevax® vaccine (50.2% men; Mean_{age} = 46.4). Participants characteristics, prior COVID-19 infection and local and systemic adverse events within seven days following the first and second vaccine doses were asked.

Results: Injection site pain, fatigue and headache were the most common adverse events. The prevalence and intensity of local events was higher after the first dose, while systemic events were higher in the second one. Most adverse events were mild/moderate; 1.2% of participants needed hospitalization or emergency room visit. Women and participants aged 18-55 years were more likely to experience greater reactivity, participants with prior COVID-19 infection had more systemic events after the first dose, and participants with chronic diseases other than hypertension reported fewer systemic adverse events following the second dose.

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19; Efectos adversos; SARS-CoV-2; Seguridad del paciente; Efectos adversos.

KEYWORDS

COVID-19 vaccines; Adverse events; SARS-CoV-2; 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.

medades crónicas distintas de la hipertensión notificaron menos eventos adversos sistémicos tras la segunda dosis.

Conclusiones: Nuestros resultados son consistentes con estudios previos, identificando a las mujeres, personas de 18-55 años y con infección previa por COVID-19 como los que mayor reactividad a la vacuna experimentaron. También se encontró una relación entre la reactividad y padecer alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión.

Introducción

La pandemia producida por el coronavirus SARS-CoV-2 ha causado casi 430 millones de casos positivos confirmados de COVID-19 y 5,9 millones de muertes en todo el mundo¹. Los esfuerzos globales se han centrado en la investigación y el desarrollo de vacunas contra la infección por SARS-CoV-2 en un tiempo sin precedentes². Tales esfuerzos han llevado a que varias agencias otorguen autorización de uso de emergencias a algunas vacunas; una de las primeras fue la vacuna de ARNm Spikevax® (Moderna).

La vacuna Spikevax® se encuentra entre las vacunas aprobadas en España para controlar la propagación del virus³. El gobierno español, siguiendo las indicaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ha establecido una campaña nacional de vacunación dividida en fases según las evaluaciones de riesgo individual⁴. Hasta finales de febrero de 2022 se han administrado en España más de 16 millones de dosis de la vacuna Spikevax®⁴. Con su eficacia relativa del 94,1% en la prevención de la enfermedad por COVID-19, el ensayo clínico de fase III de la vacuna Spikevax® ha informado eventos adversos (EA) locales y sistémicos transitorios, en su mayoría de gravedad leve a moderada después de la administración del régimen de dos dosis⁵.

Estudios previos han demostrado que el miedo a los EA de la vacunación es la principal razón para no vacunarse contra la COVID-19^{6,7}. Una revisión sistemática de las estrategias para abordar las preocupaciones sobre las vacunas muestra que la notificación voluntaria de los posibles efectos secundarios es crucial para mejorar la aceptación de las vacunas entre la población⁸. Sin embargo, hasta la fecha, los datos disponibles sobre los EA de la vacuna Spikevax® han sido publicados principalmente por estudios financiados por compañías farmacéuticas y monitorizados por terceros. Además, el sistema de farmacovigilancia EudraVigilance Database no permite conocer la prevalencia real de los EA, ya que las notificaciones son realizadas por pacientes individualizados y solo se informan los EA más graves. Por el contrario, el seguimiento sistemático de los EA locales y sistémicos que pueden aparecer tras la vacunación con Spikevax® podría ser de utilidad para los profesionales sanitarios y la población en general.

Nuestro objetivo fue evaluar la prevalencia y la intensidad de los EA informados dentro de los siete días posteriores a la primera y segunda dosis de la vacuna Spikevax® e identificar los predictores para desarrollar dichos EA.

Métodos

Se invitó a participar en un estudio observacional transversal descriptivo sobre EA a las personas que tenían programada la vacunación frente a la COVID-19 con la vacuna Spikevax® en un hospital terciario de la provincia de Huelva (España) en el periodo comprendido entre abril y junio de 2021. En este periodo, las personas citadas para vacunarse frente a la COVID-19 pertenecían al grupo 7 de vacunación, lo que incluyó a personas a partir de los 12 años con patologías de muy alto riesgo. Los participantes elegibles fueron hombres o mujeres mayores de 18 años que podían comunicarse correctamente y fluidamente en español de forma verbal y escrita.

Todas las vacunas fueron administradas por profesionales de enfermería entrenados y capacitados para la administración de vacunas. Se administraron dos dosis de la vacuna Spikevax® por vía intramuscular en el músculo deltoides con al menos 28 días de diferencia, excepto en el caso de individuos que habían dado positivo por SARS-CoV-2 en pruebas PCR entre 3 y 6 meses antes de la primera dosis, a quienes se les administró solo la primera dosis.

El día de la administración de la primera dosis se registraron las características demográficas (género y edad) y clínicas de los participantes, así como si se habían contagiado previamente de COVID-19. Las características clínicas incluyeron aquellas que se consideran factores de riesgo

Conclusiones: Our results are consistent with previous studies, identifying women, people aged 18-55 years and those with previous COVID-19 infection as those who experienced the greatest reactivity to the vaccine. A relationship was also found between reactivity and suffering from a chronic disease other than hypertension.

para padecer una infección grave de COVID-19: ser fumador, diagnóstico de alto índice de masa corporal, hipertensión o alguna otra enfermedad crónica. También se solicitó a los participantes que indicaran su número de teléfono para entrevistarlos sobre los EA posteriores a la vacunación. Siete días después de cada dosis de vacunación, un asistente de investigación con experiencia en la administración de cuestionarios, y que no había estado involucrado en la vacunación de los pacientes, supervisó la seguridad de la vacuna mediante un cuestionario realizado telefónicamente. Los participantes fueron contactados hasta tres veces durante un periodo de dos días por teléfono para garantizar la máxima tasa de respuesta. La evaluación de la seguridad de la vacuna incluyó la monitorización de los EA locales y sistémicos autoinformados, entendiéndose esta como la recogida de la información verbal que los participantes proporcionaron sobre su sintomatología dentro de los siete días posteriores a cada dosis. Los participantes, con la ayuda del entrevistador, categorizaron los EA de acuerdo con el protocolo del ensayo clínico fase III (mRNA-1273-P301) aportado por el laboratorio comercializador de la vacuna Spikevax®, como se muestra en la tabla 1.

Este estudio fue aprobado por el Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (1555-N-21). Las personas que aceptaron participar en el estudio dieron su consentimiento informado para el uso de sus datos anónimos, que fueron almacenados de forma confidencial con los estándares de seguridad adecuados. No hubo incentivos para los participantes.

Los datos fueron analizados mediante el *software* SPSS (v. 24). Se realizaron análisis descriptivos para presentar las características de la muestra del estudio. La comparación de datos categóricos (prevalencias) se realizó mediante la prueba Q de Cochran y se utilizó la prueba de Wilcoxon para las diferencias en la gravedad de los EA entre ambas dosis de la vacuna. Se utilizaron modelos de regresión logística binaria para identificar los predictores de desarrollar algún EA local o sistémico después de cada dosis. Los datos se presentaron como *odds ratio*, intervalo de confianza del 95%. La agrupación por edades (18-55 y > 55 años) se realizó para facilitar la comparación de los resultados con los estudios previos.

Resultados

Participantes

Entre abril y junio de 2021, después de excluir a 109 personas que no contestaron al teléfono, 9 personas que retrasaron la segunda dosis y 5 personas que solo recibieron la primera dosis debido a una infección reciente por COVID-19, incluimos en el presente estudio 331 adultos de 18 años o más (rango: 18-76; media = 46,4; desviación típica = 12,6). Las características de los participantes se muestran en la tabla 2.

Eventos adversos

Dentro de los siete días posteriores a la primera dosis de la vacuna Spikevax®, 270 (81,6%) participantes experimentaron al menos un EA. De éstos, 256 (77,3%) informaron EA locales y 109 (32,9%) informaron EA sistémicos. El 28,7% de los participantes (N = 95) informaron haber experimentado tanto eventos locales como sistémicos tras la administración de la primera dosis de la vacuna.

En cuanto a la segunda dosis, 296 (89,4%) participantes experimentaron al menos un EA dentro de los siete días posteriores a la vacunación. Los eventos locales y sistémicos fueron reportados por 223 (67,4%) y 217 (65,6%) participantes, respectivamente. El 55,6% de los participantes en el estudio (N = 184) experimentaron tanto eventos locales como sistémicos tras la segunda dosis de la vacuna.

Tabla 1. Eventos adversos y grados de intensidad

Evento adverso	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Dolor en el lugar de la inyección	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Eritema en el lugar de la inyección (enrojecimiento)	< 2,5 cm	2,5-5,0 cm	5,1-10,0 cm	> 10,0 cm	Necrosis o dermatitis exfoliativa
Hinchazón/induración (dureza) en el lugar de la inyección	< 2,5 cm	2,5-5,0 cm	5,1-10,0 cm	> 10,0 cm	Necrosis
Hinchazón o sensibilidad axilar ipsilateral al lado de la inyección	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Dolor de cabeza	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Uso repetido de analgésicos de venta libre después de 24 h o interfiere con la actividad diaria	Cualquier uso de analgésicos recetados o impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Fatiga	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Mialgia (dolores musculares en todo el cuerpo)	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Artralgia (dolores articulares en varias articulaciones)	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria	Significativo; impide la actividad diaria	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Náuseas/vómitos	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria o 1-2 episodios/24 h	Alguna interferencia con la actividad diaria o > 2 episodios/24 h	Impide la actividad diaria, requiere hidratación intravenosa ambulatoria	Requiere visita a urgencias u hospitalización por shock hipotensivo
Escalofríos	Ninguno	No interfiere con la actividad diaria	Alguna interferencia con la actividad diaria que no requiere intervención médica	Impide la actividad diaria y requiere intervención médica	Requiere visita a urgencias u hospitalización
Fiebre	< 38,0 °C	38,0-38,4 °C	38,5-38,9 °C	39,0-40,0 °C	> 40 °C

La aparición de EA locales después de la primera dosis fue mayor que después de la segunda dosis de vacunación ($p < 0,01$), mientras que los EA sistémicos se informaron en mayor medida después de la segunda dosis en comparación con la primera ($p < 0,001$).

Tabla 2. Características de los participantes

	N (%)
Género	
Hombre	166 (50,2)
Mujer	165 (49,8)
Edad	
18-55 años	243 (73,4)
> 55 años	88 (26,6)
Fumadores	46 (13,9)
Alto índice de masa corporal	32 (9,7)
Hipertensión	61 (18,4)
Alguna otra enfermedad crónica	124 (37,5)
Infección previa por COVID-19	14 (4,2)

Tipos de eventos adversos, frecuencia de ocurrencia e intensidad

En la tabla 3 se presenta la prevalencia de EA locales y sistémicos tras la primera y segunda dosis en el total de la muestra, en función del sexo y edad de los participantes. En general, los EA locales y sistémicos evaluados fueron más comunes e intensos en las mujeres y los participantes de 18 a 55 años. Los datos de reactividad indicaron una disminución (dolor en el lugar de la inyección; $p < 0,001$) o intensidad similar en los EA locales (enrojecimiento e hinchazón; $p < 0,001$) después de la segunda dosis en comparación con la primera, excepto por la hinchazón axilar, que mostró una intensidad mayor ($p < 0,05$). La intensidad de todos los EA sistémicos evaluados mostró un aumento significativo después de la segunda dosis en comparación con la primera ($p < 0,001$).

Aunque la mayoría de los EA locales y sistémicos fueron leves o moderados, cuatro personas informaron haber necesitado acudir a urgencias u hospitalización (grado 4). Un análisis exhaustivo de estas personas reveló que una participante (mujer de 48 años con hipertensión) necesitó hospitalización debido a fuertes dolores musculares y articulares que la incapacitaron para moverse y comunicarse. Otro participante (mujer de 27 años con patología crónica distinta de hipertensión) experimentó dolores musculares y articulares y vómitos por los que acudió a urgencias para solicitar atención médica, y otro participante (mujer de 23 años, fumadora, alto índice de masa corporal, con patología crónica distinta de hipertensión) por dolores musculares. Un participante (mujer de 46 años, fumadora) acudió a urgencias con fiebre superior a 40 °C.

Tabla 3. Prevalencia de participantes que desarrollaron cada evento adverso (local y sistémico), estratificado por dosis, género y edad

	Dosis 1				Dosis 2			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Total (N = 331)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	68,3	8,5	0,3	0,0	59,5	6,0	0,0	0,0
Enrojecimiento	2,4	0,9	0,0	0,0	3,9	0,6	0,0	0,0
Hinchazón	5,4	0,6	0,0	0,0	5,1	0,6	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,2	0,6	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	13,9	1,2	0,0	0,0	27,2	5,7	0,0	0,0
Fatiga	15,7	1,2	0,0	0,0	27,2	5,1	0,6	0,0
Mialgia	5,1	0,9	0,0	0,0	14,2	12,7	2,7	0,9
Artralgia	2,4	0,9	0,0	0,0	10,0	8,5	2,4	0,6
Náuseas/Vómitos	2,4	0,0	0,0	0,0	7,6	0,9	0,0	0,0
Escalofríos	8,2	0,0	0,0	0,0	24,5	0,6	0,0	0,0
Fiebre	0,9	0,3	0,0	0,0	10,9	5,7	3,6	0,3
Hombres (N = 166)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	66,9	3,6	0,6	0,0	59,0	2,4	0,0	0,0
Enrojecimiento	1,2	0,6	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
Hinchazón	2,4	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	0,6	1,2	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	12,7	0,6	0,0	0,0	22,3	2,4	0,0	0,0
Fatiga	13,9	1,2	0,0	0,0	26,5	2,4	0,0	0,0
Mialgia	2,4	0,6	0,0	0,0	13,3	9,6	1,8	0,0
Artralgia	1,8	0,6	0,0	0,0	7,8	6	1,2	0,0
Náuseas/Vómitos	0,6	0,0	0,0	0,0	4,2	0,0	0,0	0,0
Escalofríos	5,4	0,0	0,0	0,0	15,7	0,6	0,0	0,0
Fiebre	1,2	0,6	0,0	0,0	6,6	4,2	1,8	0,0
Mujeres (N = 165)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	69,7	13,3	0,0	0,0	60,0	9,7	0,0	0,0
Enrojecimiento	3,6	1,2	0,0	0,0	6,1	1,2	0,0	0,0
Hinchazón	8,5	1,2	0,0	0,0	8,5	1,2	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,8	0,0	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	15,2	1,8	0,0	0,0	32,1	9,1	0,0	0,0
Fatiga	17,6	1,2	0,0	0,0	27,9	7,9	1,2	0,0
Mialgia	7,9	1,2	0,0	0,0	15,2	15,8	3,0	1,8
Artralgia	3,0	1,2	0,0	0,0	12,1	10,9	3,6	1,2
Náuseas/Vómitos	4,2	0,0	0,0	0,0	10,9	1,8	0,0	0,6
Escalofríos	10,9	0,0	0,0	0,0	33,3	0,6	0,0	0,0
Fiebre	0,6	0,0	0,0	0,0	15,2	7,3	5,5	0,6

Tabla 3 (cont.). Prevalencia de participantes que desarrollaron cada evento adverso (local y sistémico), estratificado por dosis, género y edad

	Dosis 1				Dosis 2			
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
18-55 años (N = 243)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	71,6	10,7	0,4	0,0	61,7	7,0	0,0	0,0
Enrojecimiento	3,3	0,8	0,0	0,0	4,9	0,8	0,0	0,0
Hinchazón	6,2	0,8	0,0	0,0	6,2	0,8	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,6	0,4	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	15,2	1,2	0,0	0,0	31,7	6,2	0,0	0,0
Fatiga	20,2	1,2	0,0	0,0	28,0	7,0	0,8	0,0
Mialgia	6,2	0,4	0,0	0,0	18,1	12,8	3,3	1,2
Artralgia	3,3	0,4	0,0	0,0	12,3	7,8	3,3	0,8
Náuseas/Vómitos	2,9	0,0	0,0	0,0	8,6	0,8	0,4	0,0
Escalofríos	8,6	0,0	0,0	0,0	28,4	0,8	0,0	0,0
Fiebre	0,8	0,4	0,0	0,0	14,0	5,3	4,9	0,4
> 55 años (N = 88)								
EA locales								
Dolor en el lugar de la inyección	59,1	2,3	0,0	0,0	53,4	3,4	0,0	0,0
Enrojecimiento	0,0	1,1	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0
Hinchazón	3,4	0,0	0,0	0,0	2,3	0,0	0,0	0,0
Hinchazón axilar	0,0	0,0	0,0	0,0	1,1	0,0	0,0	0,0
EA sistémicos								
Cefalea	10,2	1,1	0,0	0,0	14,8	4,5	0,0	0,0
Fatiga	3,4	1,1	0,0	0,0	25,0	0,0	0,0	0,0
Mialgia	2,3	2,3	0,0	0,0	3,4	12,5	0,0	0,0
Artralgia	0,0	2,3	0,0	0,0	3,4	10,2	0,0	0,0
Náuseas/Vómitos	1,1	0,0	0,0	0,0	4,5	1,1	0,0	0,0
Escalofríos	6,8	0,0	0,0	0,0	13,6	0,0	0,0	0,0
Fiebre	1,1	0,0	0,0	0,0	2,3	6,8	0,0	0,0

EA: eventos adversos.

Predictores relacionados con la ocurrencia de eventos adversos locales y sistémicos

Identificamos el sexo femenino y la edad de 18-55 años como factores de riesgo para el desarrollo de algún EA local después de la primera dosis, y cualquier EA sistémico después de ambas dosis de la vacuna. Los participantes con infección previa de COVID-19 tuvieron mayor probabilidad de presentar algún EA sistémico tras la primera dosis de la vacuna. Los participantes con alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión se relacionaron con una menor probabilidad de manifestar algún EA sistémico tras la segunda dosis (Tabla 4).

Discusión

El objetivo del presente estudio fue evaluar la prevalencia y severidad de la reactividad de la vacuna Spikevax® (Moderna) frente a la COVID-19 en una muestra de individuos que recibieron la vacuna en un hospital de tercer nivel de la provincia de Huelva (España). En nuestro estudio, informamos que se espera que la mayoría de los receptores de la

vacuna Spikevax® notifiquen al menos un EA durante la primera semana después de la administración de la vacuna. Los EA más comunes fueron dolor en el lugar de la inyección, fatiga y cefalea, con una intensidad predominantemente leve o moderada. La reactividad varió según la dosis (primera o segunda), si el individuo se ha contagiado previamente de COVID-19 y algunas características demográficas y clínicas.

De acuerdo con estudios previos sobre vacunas de ARNm^{5,10-12}, encontramos que los EA locales fueron más comunes después de la primera dosis, mientras que los EA sistémicos fueron más frecuentes e intensos después de la segunda dosis. Se cree que esta mayor reactividad sistémica después de la segunda dosis está relacionada con la inmunogenicidad posterior a la primera dosis¹³. En la misma línea, encontramos una relación entre la incidencia de EA sistémicos autoinformados después de la primera dosis de la vacuna Spikevax® en participantes con infección previa por COVID-19. Esto es consistente con estudios recientes^{11,14,15}, y puede explicarse por el hecho de que las personas recuperadas de la infección por COVID-19 desarrollan un nivel más alto de respuesta de anticuerpos IgG contra el SARS-CoV-2 después de un ciclo de vacunación en

Tabla 4. Predictores para desarrollar algún efecto adverso local y sistémico tras la primera y segunda dosis de la vacuna Spikevax®

Predictores	Análisis univariado para EA locales				Análisis univariado para EA sistémicos			
	Dosis 1		Dosis 2		Dosis 1		Dosis 2	
	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p	OR (IC 95%)	p
Género (Hombre = 0)	2,08 (1,22, 3,53)	0,007	1,46 (0,92, 2,31)	0,110	1,61 (1,01, 2,56)	0,043	2,37 (1,48, 3,79)	< 0,001
Edad (18-55 años = 0)	0,32 (0,18, 0,55)	< 0,001	0,61 (0,36, 1,01)	0,054	0,39 (0,22, 0,71)	0,002	0,38 (0,23, 0,62)	< 0,001
Fumadores	0,80 (0,39, 1,64)	0,550	1,12 (0,57, 2,21)	0,732	1,88 (0,99, 3,54)	0,051	1,80 (0,87, 3,69)	0,109
Alto índice de masa corporal	1,30 (0,51, 3,28)	0,579	1,07 (0,49, 2,35)	0,861	1,07 (0,49, 2,31)	0,855	0,74 (0,35, 1,57)	0,440
Hipertensión	1,41 (0,69, 2,87)	0,341	0,99 (0,55, 1,79)	0,977	0,90 (0,49, 1,64)	0,743	1,00 (0,56, 1,79)	0,998
Alguna otra enfermedad crónica	1,17 (0,68, 2,02)	0,570	1,09 (0,67, 1,75)	0,724	0,95 (0,59, 1,53)	0,840	0,59 (0,37, 0,94)	0,027
Infección previa por COVID-19	3,96 (0,51, 30,76)	0,188	0,86 (0,28, 2,65)	0,801	8,19 (2,23, 30,02)	0,002	3,27 (0,72, 14,90)	0,124

EA: eventos adversos; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio.

comparación con los receptores de la vacuna que no tuvieron infección por COVID-19^{16,17}. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los EA sistémicos informados después de la segunda dosis entre los participantes con y sin infección previa por COVID-19. En este caso, al vacunarse con la segunda dosis, todos los participantes han estado expuestos de alguna forma al antígeno viral (ya sea por una infección previa o por haber sido vacunados con la primera dosis), provocando una respuesta similar en ambos grupos tras la segunda dosis. De hecho, la respuesta de anticuerpos IgG frente al SARS-CoV-2 en personas con y sin infección previa tras la segunda dosis no ha mostrado diferencias significativas^{18,19}.

En cuanto a los EA detallados, la fatiga fue el EA sistémico más común después de la primera (16,9%) y la segunda dosis (32,9%). Esta tasa es inferior a la reportada en la literatura (37,2% y 65,3%, respectivamente, en ensayos clínicos⁵, y 32,5% y 60,0%, respectivamente, entre los participantes del Sistema de Vigilancia Activa V-Safe en los Estados Unidos¹⁰). Es posible que se sobreestime el efecto de la vacuna en los ensayos clínicos en relación con fatiga informada, dado que al menos uno de cada cuatro participantes que recibieron placebo también informaron haber experimentado fatiga⁵. Además, las diferencias en los hallazgos entre los estudios previos y el presente pueden deberse a la naturaleza de la recopilación de los datos. Por ejemplo, los participantes en el estudio de Chapin-Bardales et al.¹⁰ accedieron voluntariamente al Sistema de Vigilancia Activa V-Safe y respondieron preguntas sobre los EA solicitados. Es posible que aquellos participantes que experimentaron más EA estuvieran más motivados para acceder e informarlos. En cambio, en el presente estudio se llevó a cabo una entrevista telefónica, lo que permitió acceder a todos los participantes que recibieron ambas dosis y atendieron el teléfono, independientemente de su nivel de reactividad a la vacuna. No obstante, se requieren más investigaciones que permitan estimar la prevalencia de los EA que pueden aparecer tras la vacunación frente a la COVID-19. El EA local más frecuente después de la primera (77,1%) y la segunda dosis (65,5%) fue el dolor en el lugar de la inyección. Este hallazgo es consistente con estudios previos^{5,10}, pero esta tasa también es más baja que la reportada previamente. En este sentido, es bien conocido en la literatura que factores genéticos, sociológicos y psicológicos pueden explicar las diferencias individualizadas en la percepción del dolor²⁰.

Aunque la mayoría de los EA evaluados fueron leves o moderados, el 1,2% de los participantes necesitaron acudir a urgencias u hospitalización dentro de los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax®. Estas personas indicaron presentar EA relacionados con dolor muscular y articular, vómitos y fiebre, necesitando uno de estos participantes hospitalización debido a dolores musculares y articulares que le incapacitaron para moverse y comunicarse. Si bien se trata de un porcentaje bajo de participantes, resulta necesario realizar un seguimiento sistemático de estos potenciales EA, teniendo presente que existe la posibilidad de que determinados pacientes experimenten una elevada reactividad tras la vacunación.

Esta información podría facilitar la identificación de EA que, si bien no son comunes, pueden llegar a aparecer tras la vacunación.

Como se esperaba por los resultados de los ensayos clínicos y estudios previos, encontramos diferencias en la proporción e intensidad de los EA según las características de los participantes. En general, los EA fueron más comunes e intensos en mujeres y participantes de 18-55 años. Además, ambos grupos presentaron mayor probabilidad de informar algún EA local en la primera dosis, y algún EA sistémico tras ambas dosis de la vacuna Spikevax®. Si bien se ha reportado que el género femenino es más propenso a reportar EA después de la administración de vacunas y medicamentos en general^{14,21,22}, aún no se han propuesto razones o mecanismos que expliquen este hecho. Se ha sugerido que es una relación compleja con muchos factores contribuyentes²³, y se necesita más investigación para analizar estas diferencias. Por su parte, las diferencias basadas en la edad se han asociado con la inmunosenescencia²⁴, mostrando una disminución en la probabilidad de informar EA a medida que aumenta la edad. Además, encontramos que los participantes con una enfermedad crónica distinta de hipertensión tienen significativamente menos probabilidad de informar EA sistémicos relacionados con la vacunación tras la primera dosis. Hasta donde nosotros conocemos, no hay estudios previos que hayan comparado las diferencias en la reactividad de las vacunas COVID-19 entre personas con y sin patologías crónicas. Es por este motivo por lo que los resultados del presente estudio deben interpretarse con cautela. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que estos participantes relacionan los síntomas con la enfermedad crónica pero no con la vacunación. Otra explicación puede ser que tomen algún medicamento debido a su patología que alivia los síntomas relacionados con la vacunación. En este sentido, se requiere más investigación en cuanto a los EA que pueden experimentar los pacientes con alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión.

El presente estudio tiene limitaciones que es necesario abordar. Primero, aunque un asistente de investigación capacitado entrevistó a los participantes, la información sobre los EA es subjetiva y podría depender del umbral de dolor individual. Una segunda limitación podría ser el periodo de seguimiento de los EA, ya que no fueron evaluados más allá de los siete días posteriores a la vacunación. Sin embargo, en general, los EA relacionados con la vacunación frente a la COVID-19 suelen aparecer en las primeras 24-48 horas, y la manifestación en días posteriores es poco frecuente²⁵. Por último, es posible que exista algún sesgo debido al escaso número de participantes que informaron una infección previa por COVID-19.

A pesar de estas limitaciones, los resultados encontrados en esta investigación apoyan la idea de que las vacunas frente a la COVID-19 son seguras a corto plazo y que existen algunos factores relacionados con su reactividad. Esperamos que nuestros resultados faciliten a los profesionales de la salud pública identificar a las personas con mayor probabilidad de experimentar una mayor reactividad frente a la vacuna Spikevax® frente a la COVID-19 y, en consecuencia, informar adecuadamente a los

receptores sobre los posibles EA a corto plazo. Además, los hallazgos del presente estudio son de interés para conocer el perfil de seguridad a corto plazo fuera del marco de los ensayos clínicos. Comunicar esta información a la población podría ayudar a contrarrestar el efecto negativo de la información errónea sobre la seguridad de las vacunas y podría reducir la prevalencia de personas que aún tienen dudas sobre la vacunación⁸.

Financiación

Sin financiación.

Bibliografía

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):1-14. DOI: 10.1038/s41541-021-00336-1
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified) [internet]. EMA: Amsterdam, Holanda; 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/COVID-19-vaccine-moderna>
- Ministerio de Sanidad (España). Estrategia de vacunación COVID-19 en España [internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España: España; 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
- 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
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Staniecka K, Blaszczyk M, Radek M. 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):218. 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
- Moderna. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. Protocol Number mRNA-1273-P301 [internet]. ModernaTX; 2020 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>
- 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
- Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malía 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. DOI: 10.7399/fh.13047
- 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.* 2021;385(19):1761-73. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Almohaya AM, Qari F, Zubaidi GA, Alnajim N, Moustafa K, Alshabi MM, et al. Early solicited adverse events following the BNT162b2 mRNA vaccination, a population survey from Saudi Arabia. *Prev Med Rep.* 2021;24:101595. DOI: 10.1016/j.pmedr.2021.101595
- Ossato A, Tessari R, Trabucchi C, Zuppini T, Realdon N, Marchesini F. Comparison of medium-term adverse reactions induced by the first and second dose of mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) vaccine: a post-marketing Italian study conducted between 1 January and 28 February 2021. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jul 27; ejhpharm-2021-002933. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002933
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-49. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC, et al. Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021 Feb 26. 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
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldrier S, et al. Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13(3):422. DOI: 10.3390/v13030422
- Lozano-Ojalvo D, Cámara C, López-Granados E, Nozal P, Del Pino-Molina L, Bravo-Gallego IY, et al. Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. *Cell Rep.* 2021;36(8):109570.
- Coghil RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010;50(9):1531-5. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x
- 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(21):3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
- 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 [internet]. 2021 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: <https://ohei.med.umich.edu/sites/default/files/downloads/FINAL%20COVID19VaccineHandbook%20%20production.pdf>

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los resultados facilitan identificar a las personas con mayor reactividad a la vacuna Spikevax®.

Esta información permitirá anticipar la aparición de reacciones adversas, así como su tratamiento.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Self-reported adverse events within the seven days following the Spikevax® (Moderna) vaccination

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna)

Dulce Guerra-Estévez¹, Cristina Palomo-Palomo¹, Alberto Parrado-González^{2,3}, Julia Estaire-Gutiérrez¹, Miguel Reyes-Malia¹, M. Mercedes Romero-Alonso

¹Hospital Pharmacy Service, Hospital Infanta Elena, Huelva. Spain. ²Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud, Huelva. Spain.

³Department of Social, Developmental and Educational Psychology, Facultad de Educación, Psicología y Ciencias del Deporte, Universidad de Huelva, Huelva. Spain.

Author of correspondence

Alberto Parrado González
Departamento de Psicología Social,
Evolutiva y de la Educación
Facultad de Educación, Psicología y
Ciencias del Deporte. Universidad de
Huelva. Campus de "El Carmen"
Avenida de las Fuerzas Armadas, s/n
21071 Huelva. Spain.

Email:

alberto.parrado@dpces.uhu.es

Received 8 March 2022;

Accepted 27 June 2022.

Early Access date (09/04/2022).

DOI: 10.7399/fh.13245

How to cite this paper

Guerra-Estévez D, Palomo-Palomo C, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malia M, Romero-Alonso MM. Self-reported adverse events within the seven days following the Spikevax® (Moderna) vaccination. *Farm Hosp.* 2022;46(5):301-7.

Abstract

Objective: Continuous monitoring of COVID-19 vaccines safety may provide additional information to health care professionals and the general population. The aim of the present study was to analyze the local and systemic adverse events following the administration of the Spikevax® (Moderna) vaccine, and to identify the factors related to greater reactivity.

Method: Using a telephone survey, we interviewed 331 recipient of the Spikevax® vaccine (50.2% men; Mean_{age} = 46.4). Participants characteristics, prior COVID-19 infection and local and systemic adverse events within seven days following the first and second vaccine doses were asked.

Results: Injection site pain, fatigue and headache were the most common adverse events. The prevalence and intensity of local events was higher after the first dose, while systemic events were higher in the second one. Most adverse events were mild/moderate; 1.2% of participants needed hospitalization or emergency room visit. Women and participants aged 18-55 years were more likely to experience greater reactivity, participants with prior COVID-19 infection had more systemic events after the first dose, and participants with chronic diseases other than hypertension reported fewer systemic adverse events following the second dose.

Resumen

Objetivo: La monitorización continua de la seguridad de las vacunas COVID-19 puede aportar información adicional a los profesionales sanitarios y a la población general. El objetivo del presente estudio fue analizar los eventos adversos locales y sistémicos tras la administración de la vacuna Spikevax® (Moderna), e identificar los factores relacionados con una mayor reactividad.

Método: Mediante un cuestionario telefónico entrevistamos a 331 receptores de la vacuna Spikevax® (50,2% hombres; media_{edad} = 46,4). Se preguntó acerca de las características de los participantes, infección previa por COVID-19 y eventos adversos locales y sistémicos en los siete días posteriores a la primera y segunda dosis de la vacuna.

Resultados: El dolor en el lugar de inyección, la fatiga, y la cefalea fueron los eventos adversos más frecuentes. La prevalencia e intensidad de eventos locales fue mayor en la primera dosis, mientras que los sistémicos lo fueron en la segunda. La mayoría de los eventos adversos fueron leves/moderados; el 1,2% de los participantes necesitaron acudir a urgencias u hospitalización. Las mujeres y participantes de 18-55 años presentaron mayor probabilidad de experimentar mayor reactividad, los participantes con infección previa por COVID-19 presentaron más eventos sistémicos tras la primera dosis y los participantes con enfer-

KEYWORDS

COVID-19 vaccines; Adverse events; SARS-CoV-2;
Patient safety; Adverse events.

PALABRAS CLAVE

Vacunas COVID-19; Efectos adversos; SARS-CoV-2;
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.

Conclusions: Our results are consistent with previous studies, identifying women, people aged 18-55 years and those with previous COVID-19 infection as those who experienced the greatest reactogenicity to the vaccine. A relationship was also found between reactogenicity and suffering from a chronic disease other than hypertension.

Introduction

The SARS-CoV-2 coronavirus pandemic has caused nearly 430 million confirmed positive COVID-19 cases and 5.9 million deaths worldwide¹. An unprecedented global effort has focused on the research and development of vaccines against SARS-CoV-2 infection². These efforts have led to several agencies authorising the emergency use of some vaccines; one of the first was the Spikevax[®] mRNA vaccine (Moderna).

The Spikevax[®] vaccine is among those approved in Spain to control the spread of the virus³. Following the recommendations of the European Medicines Agency (EMA), the Spanish government established a national vaccination campaign divided into phases according to individual risk assessments⁴. By the end of February 2022, more than 16 million doses of the Spikevax[®] vaccine had been administered in Spain⁴. The phase III clinical trial of the Spikevax[®] vaccine has reported a relative efficacy of 94.1% in preventing COVID-19. It has also reported transient local and systemic adverse events (AEs) after the administration of the two-dose regimen. Most of these AEs are of mild to moderate severity⁵.

Previous studies have shown that the main reason given for refusing COVID-19 vaccines is fear of AEs due to vaccination^{6,7}. A systematic review of strategies to address concerns about vaccines has shown that the honest reporting of potential side effects is crucial to improve the acceptability of vaccines among citizens⁸. However, currently available data on AEs associated with the Spikevax[®] vaccine have mainly been published in studies funded by pharmaceutical companies and monitored by third parties. In addition, the EudraVigilance Database pharmacovigilance system does not provide information on the actual prevalence of AEs, because reports are made on the basis of the individual patient and only the most severe AEs are reported. However, the systematic monitoring of local and systemic AEs after vaccination with Spikevax[®] could be useful to healthcare professionals and the general public.

Our aim was to assess the prevalence and intensity of AEs reported within 7 days after the first and second doses of Spikevax[®] vaccine and to identify the predictors of such AEs.

Methods

We invited people scheduled for Spikevax[®] vaccination for COVID-19 to participate in a descriptive cross-sectional observational study of AEs. This was conducted at a tertiary hospital in the province of Huelva (Spain) from April to June 2021. In this period, individuals in Vaccination Group 7 were scheduled for vaccination for COVID-19, which included people of at least 12 years of age with very high-risk conditions. Inclusion criteria were as follows: a) being at least 18 years of age; being male or female; and being able to communicate correctly and fluently in Spanish both verbally and in writing.

All vaccines were administered by trained nurses. Two doses of Spikevax[®] vaccine were administered into the deltoid muscle with at least 28 days between doses. A single dose was administered to individuals who had tested positive for SARS-CoV-2 on PCR testing 3 to 6 months prior to the first dose.

On the day of the first dose, information was collected on the participants' gender, age, clinical characteristics, and any prior infection with COVID-19. Clinical characteristics included those considered to be factors for severe COVID-19 infection: smoking, high body mass index (BMI), hypertension, or other chronic diseases. Participants were also asked to provide their telephone number so that they could be interviewed about post-vaccination AEs. Seven days after each vaccination dose, a research assistant monitored vaccine safety using a telephone-based questionnaire. The assistant had experience in conducting surveys and had not been involved in the patient vaccination programme. Participants were contacted up

medades crónicas distintas de la hipertensión notificaron menos eventos adversos sistémicos tras la segunda dosis.

Conclusiones: Nuestros resultados son consistentes con estudios previos, identificando a las mujeres, personas de 18-55 años y con infección previa por COVID-19 como los que mayor reactogenicidad a la vacuna experimentaron. También se encontró una relación entre la reactogenicidad y padecer alguna enfermedad crónica distinta de hipertensión.

to three times over a 2-day period by telephone to ensure a maximum response rate. The assessment of vaccine safety included the monitoring of self-reported local and systemic AEs, which was conducted by collecting verbal information provided by the participants about any symptoms that occurred within 7 days of each dose. With the help of the interviewer, the participants categorised the AEs according to the phase III clinical trial protocol (mRNA-1273-P301) provided by the makers of the Spikevax[®] vaccine⁹ (Table 1).

This study was approved by the Andalusian Biomedical Research Ethics Coordinating Committee (1555-N-21). Individuals who agreed to participate in the study gave informed consent to the use of their anonymised data, which were stored confidentially and under appropriate standard security conditions. The participants did not receive any incentives for their participation.

Data were analysed using SPSS software (v.24). Descriptive analyses were conducted to show the characteristics of the study sample. Categorical data (prevalences) were compared using Cochran's Q test and differences in AEs severity between the two vaccine doses were compared using the Wilcoxon test. Binary logistic regression models were used to identify predictors of local or systemic AEs after each dose. The data are presented as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals. Age grouping (18-55 and > 55 years) was performed to facilitate the comparison of the results with those of previous studies.

Results

Participants

A total of 331 people of at least 18 years of age were included between April and June 2021 (range: 18-76 years; Mean = 46.4; SD = 12.6). We excluded 109 people who did not answer the phone, 9 who delayed the second dose, and 5 who only received the first dose due to a recent COVID-19 infection. Table 2 shows the characteristics of the participants.

Adverse events

In total, 270 (81.6%) participants experienced at least one AE within 7 days after the first dose of Spikevax[®] vaccine. Of these, 256 (77.3%) reported local AEs and 109 (32.9%) reported systemic AEs. A total of 28.7% of the participants (N = 95) reported experiencing local and systemic events after the administration of the first dose of vaccine.

Regarding the second dose, 296 (89.4%) participants experienced at least one AE within 5 days of vaccination. Local and systemic events were reported by 223 (67.4%) and 217 (65.6%) participants, respectively. In total, 55.6% of the participants (N = 184) experienced local and systemic events after the second dose of vaccine.

There were more local AEs after the first dose than after the second dose of vaccine ($p < 0.01$), whereas more systemic AEs were reported after the second dose than after the first ($p < 0.001$).

Types of adverse events, frequency, and intensity

Table 3 shows the prevalence of local and systemic AEs after the first and second dose by sex and age (total sample). Overall, local and systemic AEs were more frequent and more intense in women and in the group aged 18 to 55 years. Reactogenicity data after the second dose showed a decrease in local AEs (injection site pain, $p < 0.001$) or a similar intensity (redness and swelling, $p < 0.001$) compared to those of the first dose. The exception was axillary swelling, which was more intense ($p < 0.05$). The intensity of all the systemic AEs assessed showed a significant increase after the second dose compared to those of the first dose ($p < 0.001$).

Table 1. Adverse events and grades of intensity

Adverse event	Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Pain at injection site	None	Does not interfere with daily activity	Repeated use of OTC pain reliever > 24 h or interferes with activity	Any use of prescription pain reliever or prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Injection site erythema (redness)	< 2.5 cm	2.5-5.0 cm	5.1-10.0 cm	> 10.0 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Swelling/induration (hardness) at injection site	< 2.5 cm	2.5-5.0 cm	5.1-10.0 cm	> 10.0 cm	Necrosis
Axillary (underarm) swelling or tenderness ipsilateral to the side of injection	None	Does not interfere with daily activity	Repeated use of OTC (nonnarcotic) pain reliever > 24 h or some interference with activity	Any use of prescription (narcotic) pain reliever or prevents daily activity	Emergency room visit or hospitalization
Headache	None	Does not interfere with daily activity	Repeated use of OTC pain reliever > 24 h or interferes with activity	Any use of prescription pain reliever or prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalisation
Fatigue	None	Does not interfere with daily activity	Some interference with daily activity	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalisation
Myalgia (muscle aches throughout the body)	None	Does not interfere with daily activity	Some interference with daily activity	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalisation
Arthralgia (Joint aches in several joints)	None	Does not interfere with daily activity	Some interference with daily activity	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalisation
Nausea/vomiting	None	No interference with daily activity or 1-2 episodes/24 h	Some interference with daily activity or > 2 episodes/24 h	Impairs daily activity, requires outpatient intravenous hydration	Requires emergency room visit or hospitalisation for hypotensive shock
Chills	None	Does not interfere with daily activity	Some interference with daily activity that does not require medical intervention	Impedes daily activity and requires medical intervention	Requires emergency room visit or hospitalisation
Fever	< 38.0 °C	38.0-38.4 °C	38.5-38.9 °C	39.0-40.0 °C	> 40 °C

OTC: over-the-counter.

Table 2. Characteristics of participants

	N (%)
Sex	
Male	166 (50.2)
Female	165 (49.8)
Age	
18-55 years	243 (73.4)
> 55 years	88 (26.6)
Smokers	46 (13.9)
High body mass index	32 (9.7)
Hypertension	61 (18.4)
Other chronic disease	124 (37.5)
Previous COVID-19 infection	14 (4.2)

Although most local and systemic AEs were mild or moderate, four participants reported the need for an emergency room (ER) visit or hospitalisation (Grade 4). An in-depth analysis of these participants revealed the following: a 48-year-old woman with hypertension was hospitalised due to severe muscle and joint pain that made her unable to move and communicate; a 27-year-old woman with chronic disease other than hypertension attended the ER for medical attention after experiencing vomiting and muscle and joint pain; a 23-year-old woman, smoker, with high BMI and chronic disease other than hypertension, attended the ER for muscle pain; and a 46-year-old woman, smoker, attended the ER with a fever of more than 40 °C.

Predictors related to local and systemic adverse events

Women and individuals between 18 and 55 years of age were identified as the groups most at risk of developing any local AE after the first dose and systemic AEs after both doses. Participants with a prior COVID-19 infection were more likely to experience systemic AEs after the first dose. An association was found between having a chronic disease other than hypertension and a decreased likelihood of experiencing systemic AEs after the second dose (Table 4).

Table 3. Prevalence of participants who developed each adverse event (local or systemic) by dose, gender, and age

	Dose 1				Dose 2			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Total (N = 331)								
Local AEs								
Pain at injection site	68.3	8.5	0.3	0.0	59.5	6.0	0.0	0.0
Redness	2.4	0.9	0.0	0.0	3.9	0.6	0.0	0.0
Swelling	5.4	0.6	0.0	0.0	5.1	0.6	0.0	0.0
Axillary swelling	0.0	0.0	0.0	0.0	1.2	0.6	0.0	0.0
Systemic AEs								
Headache	13.9	1.2	0.0	0.0	27.2	5.7	0.0	0.0
Fatigue	15.7	1.2	0.0	0.0	27.2	5.1	0.6	0.0
Myalgia	5.1	0.9	0.0	0.0	14.2	12.7	2.7	0.9
Arthralgia	2.4	0.9	0.0	0.0	10.0	8.5	2.4	0.6
Nausea/vomiting	2.4	0.0	0.0	0.0	7.6	0.9	0.0	0.0
Chills	8.2	0.0	0.0	0.0	24.5	0.6	0.0	0.0
Fever	0.9	0.3	0.0	0.0	10.9	5.7	3.6	0.3
Men (N = 166)								
Local AEs								
Pain at injection site	66.9	3.6	0.6	0.0	59.0	2.4	0.0	0.0
Redness	1.2	0.6	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0
Swelling	2.4	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0
Axillary swelling	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	1.2	0.0	0.0
Systemic AEs								
Headache	12.7	0.6	0.0	0.0	22.3	2.4	0.0	0.0
Fatigue	13.9	1.2	0.0	0.0	26.5	2.4	0.0	0.0
Myalgia	2.4	0.6	0.0	0.0	13.3	9.6	1.8	0.0
Arthralgia	1.8	0.6	0.0	0.0	7.8	6	1.2	0.0
Nausea/vomiting	0.6	0.0	0.0	0.0	4.2	0.0	0.0	0.0
Chills	5.4	0.0	0.0	0.0	15.7	0.6	0.0	0.0
Fever	1.2	0.6	0.0	0.0	6.6	4.2	1.8	0.0
Women (N = 165)								
Local AEs								
Pain at injection site	69.7	13.3	0.0	0.0	60.0	9.7	0.0	0.0
Redness	3.6	1.2	0.0	0.0	6.1	1.2	0.0	0.0
Swelling	8.5	1.2	0.0	0.0	8.5	1.2	0.0	0.0
Axillary swelling	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	0.0	0.0	0.0
Systemic AEs								
Headache	15.2	1.8	0.0	0.0	32.1	9.1	0.0	0.0
Fatigue	17.6	1.2	0.0	0.0	27.9	7.9	1.2	0.0
Myalgia	7.9	1.2	0.0	0.0	15.2	15.8	3.0	1.8
Arthralgia	3.0	1.2	0.0	0.0	12.1	10.9	3.6	1.2
Nausea/vomiting	4.2	0.0	0.0	0.0	10.9	1.8	0.0	0.6
Chills	10.9	0.0	0.0	0.0	33.3	0.6	0.0	0.0
Fever	0.6	0.0	0.0	0.0	15.2	7.3	5.5	0.6

Table 3 (cont.). Prevalence of participants who developed each adverse event (local or systemic) by dose, gender, and age

	Dose 1				Dose 2			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Age 18-55 (N = 243)								
Local AEs								
Pain at injection site	71.6	10.7	0.4	0.0	61.7	7.0	0.0	0.0
Redness	3.3	0.8	0.0	0.0	4.9	0.8	0.0	0.0
Swelling	6.2	0.8	0.0	0.0	6.2	0.8	0.0	0.0
Axillary swelling	0.0	0.0	0.0	0.0	1.6	0.4	0.0	0.0
Systemic AEs								
Headache	15.2	1.2	0.0	0.0	31.7	6.2	0.0	0.0
Fatigue	20.2	1.2	0.0	0.0	28.0	7.0	0.8	0.0
Myalgia	6.2	0.4	0.0	0.0	18.1	12.8	3.3	1.2
Arthralgia	3.3	0.4	0.0	0.0	12.3	7.8	3.3	0.8
Nausea/vomiting	2.9	0.0	0.0	0.0	8.6	0.8	0.4	0.0
Chills	8.6	0.0	0.0	0.0	28.4	0.8	0.0	0.0
Fever	0.8	0.4	0.0	0.0	14.0	5.3	4.9	0.4
Age > 55 (N = 88)								
Local AEs								
Pain at injection site	59.1	2.3	0.0	0.0	53.4	3.4	0.0	0.0
Redness	0.0	1.1	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0
Swelling	3.4	0.0	0.0	0.0	2.3	0.0	0.0	0.0
Axillary swelling	0.0	0.0	0.0	0.0	1.1	0.0	0.0	0.0
Systemic AEs								
Headache	10.2	1.1	0.0	0.0	14.8	4.5	0.0	0.0
Fatigue	3.4	1.1	0.0	0.0	25.0	0.0	0.0	0.0
Myalgia	2.3	2.3	0.0	0.0	3.4	12.5	0.0	0.0
Arthralgia	0.0	2.3	0.0	0.0	3.4	10.2	0.0	0.0
Nausea/vomiting	1.1	0.0	0.0	0.0	4.5	1.1	0.0	0.0
Chills	6.8	0.0	0.0	0.0	13.6	0.0	0.0	0.0
Fever	1.1	0.0	0.0	0.0	2.3	6.8	0.0	0.0

AEs: adverse events.

Discussion

The aim of this study was to assess the prevalence and severity of reactogenicity of the Spikevax® COVID-19 vaccine (Moderna) in a sample of individuals who received the vaccine in a tertiary hospital in the province of Huelva (Spain). We found that most Spikevax® vaccine recipients are expected to report at least one AE during the first week after vaccine administration. The most common AEs were injection site pain, fatigue, and predominantly mild or moderate headache. Reactogenicity varied according to the dose (first or second), whether the individual had previously been infected with COVID-19, and certain demographic and clinical characteristics.

We found that local AEs were more common after the first dose, whereas systemic AEs were more frequent and intense after the second dose.

This is consistent with previous studies on mRNA vaccines^{5,10,12}. The increased systemic reactogenicity after the second dose is thought to be related to immunogenicity after the first dose¹³. Similarly, we found an association between the incidence of self-reported systemic AEs after the first dose of Spikevax® vaccine and the participants with a previous COVID-19 infection. This result is consistent with those of recent studies^{11,14,15} and may be due to the fact that after COVID-19 infection people develop a higher IgG antibody response against SARS-CoV-2 after a course of vaccination compared to that of vaccine recipients who have never had a COVID-19 infection^{16,17}. However, no differences were found between participants with or without previous COVID-19 infection in relation to systemic AEs reported after the second dose. All the participants had been exposed to the viral antigen either by previous infection or by the first vaccination, which led to

Table 4. Predictors of local or systemic adverse events after the first and second doses of Spikevax® vaccine

Predictors	Univariate analysis for local AEs				Univariate analysis for systemic AEs			
	Dose 1		Dose 2		Dose 1		Dose 2	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
Sex (male = 0)	2.08 (1.22, 3.53)	0.007	1.46 (0.92, 2.31)	0.110	1.61 (1.01, 2.56)	0.043	2.37 (1.48, 3.79)	< 0.001
Age (18-55 = 0)	0.32 (0.18, 0.55)	< 0.001	0.61 (0.36, 1.01)	0.054	0.39 (0.22, 0.71)	0.002	0.38 (0.23, 0.62)	< 0.001
Smokers	0.80 (0.39, 1.64)	0.550	1.12 (0.57, 2.21)	0.732	1.88 (0.99, 3.54)	0.051	1.80 (0.87, 3.69)	0.109
High body mass index	1.30 (0.51, 3.28)	0.579	1.07 (0.49, 2.35)	0.861	1.07 (0.49, 2.31)	0.855	0.74 (0.35, 1.57)	0.440
Hypertension	1.41 (0.69, 2.87)	0.341	0.99 (0.55, 1.79)	0.977	0.90 (0.49, 1.64)	0.743	1.00 (0.56, 1.79)	0.998
Other chronic disease	1.17 (0.68, 2.02)	0.570	1.09 (0.67, 1.75)	0.724	0.95 (0.59, 1.53)	0.840	0.59 (0.37, 0.94)	0.027
Previous COVID-19 infection	3.96 (0.51, 30.76)	0.188	0.86 (0.28, 2.65)	0.801	8.19 (2.23, 30.02)	0.002	3.27 (0.72, 14.90)	0.124

AEs: adverse events; CI: confidence interval; OR: odds ratio.

a similar response in both groups after the second dose. After the second dose, no significant differences were found in the IgG antibody response to SARS-CoV-2 in participants with or without previous infection^{18,19}.

Fatigue was the most common systemic AE after the first (16.9%) and second dose (32.9%). This rate is lower than that reported in the literature: 37.2% and 65.3%, respectively, in clinical trials⁵, and 32.5% and 60.0%, respectively, among V-Safe Active Surveillance System participants in the US¹⁰. It may be the case that the effect of vaccines regarding fatigue may be overestimated in clinical trials, given that at least one in four participants who received placebo also reported experiencing fatigue⁵. In addition, differences in findings between previous studies and the present one may be due to the nature of data collection. For example, participants in the study by Chapin-Bardales *et al.* voluntarily accessed the V-Safe Active Surveillance System and answered questions about the AEs¹⁰. It is possible that the participants who experienced more AEs were more motivated to access and report them. In contrast, the present study was conducted using telephone interviews, which allowed data to be collected from all participants who received both doses and answered the calls regardless of their level of vaccine reactogenicity. However, further research is needed to estimate the prevalence of AEs related to COVID-19 vaccination. The most frequent local AE was injection-site pain after the first dose (77.1%) and the second dose (65.5%). Although this finding is consistent with those of previous studies^{5,10}, the rates are also lower than those previously reported. In this regard, the literature clearly shows that genetic, sociological, and psychological factors may explain individual differences in pain perception²⁰.

Although most of the reported AEs were mild or moderate, 1.2% of participants required emergency room visits or hospitalisation within 7 days of receiving the Spikevax® vaccine. These individuals reported AEs related to muscle and joint pain, vomiting, and fever: in one these cases, the participant required hospitalisation due to muscle and joint pain that made them unable to move and communicate. Although this is a low percentage of participants, these potential AEs should be systematically monitored for given that some patients may experience high reactogenicity after vaccination. This information could facilitate the identification of AEs that, although uncommon, may occur after vaccination.

We found differences in the proportion and intensity of AEs according to the participants' characteristics, which is in line with the results of clinical trials and previous studies. Overall, AEs were more common and more intense in women and in participants aged between 18 to 55 years. Both groups were more likely to report local AEs after the first dose and systemic AEs after both doses of the Spikevax® vaccine. Although it has been reported that, in general, women are more likely to report AEs after administration of vaccines and medications^{14,21,22}, no reason or mechanism has yet been offered to explain this phenomenon. It has been suggested that this association is complex and may include many contributing factors²³. More research is needed to

understand these differences. An association has been found between the decreased likelihood of reporting AEs and increasing age and immunosenescence²⁴. In addition, we found that participants with a chronic disease other than hypertension were significantly less likely to report vaccination-related systemic AEs after the first dose. To our knowledge, no previous studies have compared differences between people with or without chronic conditions in relation to the reactogenicity of COVID-19 vaccines. For this reason, the results of this study should be interpreted with caution. Nevertheless, this finding could be explained by these participants associating their symptoms with the chronic disease instead of associating them with the vaccination. Another potential explanation is that any medication taken to manage their disease may alleviate symptoms related to vaccination. More research is needed on AEs in patients with a chronic illness other than hypertension.

The present study has limitations that need to be addressed. Firstly, although a trained research assistant interviewed participants, information on AE is subjective and may depend on the individual's pain threshold. A second limitation is the follow-up period, given that AEs were not assessed beyond 7 days post-vaccination. However, AE related to COVID-19 vaccination usually occur within the first 24 to 48 hours and only rarely manifest later than that²⁵. Finally, some statistical bias may exist due to the small number of participants reporting previous COVID-19 infection.

Despite these limitations, our results suggest that COVID-19 vaccines are safe in the short term and that there are some factors that correlate with their reactogenicity. We hope that these results will help public health professionals to identify individuals most likely to experience increased reactogenicity to the Spikevax® COVID-19 vaccine and, consequently, to adequately inform recipients about possible short-term AE. These findings are also of interest in understanding its short-term safety profile in a setting other than that of a clinical trial. Communicating this information to the general public could help counteract the negative effects of misinformation about vaccine safety and could reduce the prevalence of people who remain hesitant to get vaccinated⁶.

Funding

No funding.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

The results could be of use in the identification of individuals with increased reactogenicity to the Spikevax® vaccine.

This information may help predict adverse reactions and improve treatments.

Bibliography

- Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(5):533-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
- McDonald I, Murray SM, Reynolds CJ, Altmann DM, Boyton RJ. Comparative systematic review and meta-analysis of reactogenicity, immunogenicity and efficacy of vaccines against SARS-CoV-2. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):1-14. DOI: 10.1038/s41541-021-00336-1
- European Medicines Agency (EMA). COVID-19 Vaccine Moderna - COVID-19 mRNA Vaccine [nucleoside modified] [internet]. EMA: Amsterdam, Holanda; 2021 [accessed 01/20/2022]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/COVID-19-vaccine-moderna>
- Ministerio de Sanidad (España). Estrategia de vacunación COVID-19 en España [internet]. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España: España; 2021 [accessed 01/20/2022]. Available at: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/vacunaCovid19.htm>
- 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
- Szmyd B, Bartoszek A, Karuga FF, Stanięcka K, Błaszczak M, Radek M. Medical students and SARS-CoV-2 vaccination: Attitude and behaviors. *Vaccines.* 2021;9(2). DOI: 10.3390/vaccines9020128
- Szmyd B, Karuga FF, Bartoszek A, Stanięcka 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):218. 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
- Moderna. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older. Protocol Number mRNA-1273-P301 [internet]. ModernaTX; 2020 [accessed 01/20/2022]. Available at: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>.
- 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
- Palomo-Palomo C, Guerra-Estévez D, Parrado-González A, Estaire-Gutiérrez J, Reyes-Malía 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. DOI: 10.7399/fh.13047
- 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.* 2021;385(19):1761-73. DOI: 10.1056/NEJMoa2034577
- Almohaya AM, Qari F, Zubaidi GA, Alnajim N, Moustafa K, Alshabi MM, *et al.* Early solicited adverse events following the BNT162b2 mRNA vaccination, a population survey from Saudi Arabia. *Prev Med Rep.* 2021;24:101595. DOI: 10.1016/j.pmedr.2021.101595
- Ossato A, Tessari R, Trabucchi C, Zuppini T, Realdon N, Marchesini F. Comparison of medium-term adverse reactions induced by the first and second dose of mRNA BNT162b2 (Comirnaty, Pfizer-BioNTech) vaccine: a post-marketing Italian study conducted between 1 January and 28 February 2021. *Eur J Hosp Pharm.* 2021 Jul 27; *ejhpharm-2021-002933*. DOI: 10.1136/nejpharm-2021-002933
- Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, *et al.* Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-49. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00224-3
- Ebinger JE, Fert-Bober J, Printsev I, Wu M, Sun N, Figueiredo JC, *et al.* Prior COVID-19 infection and antibody response to single versus double dose mRNA SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv.* 2021 Feb 26. 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
- Gobbi F, Buonfrate D, Moro L, Rodari P, Piubelli C, Caldler S, *et al.* Antibody response to the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in subjects with prior SARS-CoV-2 infection. *Viruses.* 2021;13(3):422. DOI: 10.3390/v13030422
- Lozano-Ojalvo D, Cámara C, López-Granados E, Nozal P, Del Pino-Molina L, Bravo-Gallego LY, *et al.* Differential effects of the second SARS-CoV-2 mRNA vaccine dose on T cell immunity in naive and COVID-19 recovered individuals. *Cell Rep.* 2021;36(8):109570.
- Coghlin RC. Individual differences in the subjective experience of pain: new insights into mechanisms and models. *Headache.* 2010;50(9):1531-5. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2010.01763.x
- 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(21):3627-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.035
- 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 [internet]. 2021 [accessed 01/20/2022]. Available at: <https://ohei.med.umich.edu/sites/default/files/files/downloads/FINAL%20COVID19VaccineHandbook%20%20production.pdf>



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Intoxicación por dióxido de cloro

Toxicity induce by chlorine dioxide

David Brandariz-Núñez¹, Ana María Balado-Alonso²,
María De La Cámara-Gómez², José Manuel Fandiño-Orgueira²,
María Isabel Martín-Herranz¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España. ²Servicio de Urgencias, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España.

Autor para correspondencia

David Brandariz Núñez
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
de A Coruña (CHUAC)
As Xubias, 84
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:
vrandariz@gmail.com

Recibido el 9 de febrero de 2022;
aceptado el 12 de abril de 2022.
Early Access date (07/12/2022).
DOI: 10.7399/fh.13221

Cómo citar este trabajo

Brandariz-Núñez D, Balado-Alonso AM, De La Cámara-Gómez M, Fandiño-Orgueira JM, Martín-Herranz MI. Intoxicación por dióxido de cloro. Farm Hosp. 2022;46(5):308-10.

Introducción

El dióxido de cloro es un compuesto químico gaseoso con elevada solubilidad en agua, ampliamente utilizado en diferentes aplicaciones como blanqueante industrial, desinfectante de superficies y potabilización de aguas por su actividad antimicrobiana¹.

Durante la situación sanitaria ocasionada por la COVID-19 se ha promocionado a través de redes sociales y páginas web el consumo por vía oral de soluciones de dióxido de cloro para el tratamiento o la prevención de la infección por SARS-CoV-2. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, junto con agencias sanitarias de otros países, emitieron alertas advirtiendo del potencial riesgo para la salud a nivel gastrointestinal, hematológico y renal que puede ocasionar el consumo del dióxido de cloro, precisando de hospitalización en algunos casos².

A continuación describimos un caso de hepatotoxicidad aguda, hipotensión y coagulación intravascular diseminada asociadas a intoxicación por dióxido de cloro.

Descripción del caso

Paciente varón de 67 años, no alcohólico, sin antecedentes clínicos de interés ni medicación habitual. Por un cuadro de febrícula y mialgias, y con finalidad terapéutica, el paciente se autoadministró 3-4 gotas/8 h de dióxido de cloro al 25% (producto adquirido mediante venta *online*) durante 7-8 días. A continuación, el paciente acudió a urgencias por clínica de astenia, náuseas y vómitos, deshidratación, pérdida de peso, molestias en

la micción y coluria. El paciente se mostró afebril, con una presión arterial de 102/59 mmHg, mientras que en la exploración física se observó un regular estado general, con una marcada ictericia mucocutánea. A nivel neurológico, respiratorio, cardíaco, abdominal y de las extremidades, no se apreciaron alteraciones relevantes. En la tabla 1 se muestran las alteraciones analíticas más destacables. La saturación de oxígeno en aire ambiente fue del 97%, mientras que la fracción de metahemoglobina (MHb) fue de 0,8% en sangre arterial. El frotis de sangre periférica obtenido no presentó formas inmaduras ni alteraciones morfológicas eritrocitarias significativas, salvo algún aislado de equinocito y dianocito, a pesar de que la calidad de la muestra no fue óptima. El sedimento de orina mostró hemoglobinuria y presencia de eritrocitos, 48 células/ μ l. El estudio nasofaríngeo de los virus influenza A y B y SARS-CoV-2 fue negativo. En la radiografía de tórax y en la ecografía abdominal no se apreciaron alteraciones relevantes actuales. Se inició cobertura antibiótica con imipenem-cilastatina, suero terapia intensiva y se transfundió un *pool* de plaquetas. El paciente continuó con una marcada hipotensión (80/40 mmHg), a pesar de una intensa hidratación, por lo que se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, precisando noradrenalina en perfusión. Se descartó hepatitis aguda de origen infeccioso mediante determinación de serologías víricas de hepatitis A, B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, autoinmunidad mediante anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimusculo liso, anti-LKM y anticitooplasmáticos, enfermedad de Wilson y déficit de alfa-1-antitripsina. Al cabo de 24 horas en la unidad de cuidados intensivos, el paciente se estabilizó a nivel hemodinámico y se trasladó a planta, objetivándose una

PALABRAS CLAVE

Dióxido de cloro; Clorito sódico; Hepatotoxicidad; Coagulación intravascular diseminada; COVID-19.

KEYWORDS

Chlorine dioxide; Sodium chlorite; Hepatotoxicity; Disseminated intravascular coagulation; COVID-19.



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.

mejoría progresiva de los parámetros analíticos hepáticos y hematológicos (tabla 1), sin necesidad de tratamiento adicional. Los cultivos de orina y sangre fueron negativos a los 6 días. Finalmente, se dio de alta al paciente al cabo de 8 días de su ingreso, informándole y advirtiéndole de los riesgos para la salud que provoca el consumo de estos productos.

Discusión

El dióxido de cloro al reducirse libera iones clorito, altamente reactivos y con elevada capacidad oxidante, cuya exposición puede ocasionar daño celular¹. La corrosión e irritación de la mucosa digestiva producida por el clorito provocan los síntomas gastrointestinales iniciales. En un análisis con 53 casos de intoxicación por dióxido de cloro, los principales síntomas asociados fueron náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea³. Las molestias digestivas de nuestro paciente también pudieron estar asociadas a la hepatitis aguda. La intoxicación por dióxido de cloro con afectación hepática es poco frecuente. El sistema de farmacovigilancia de la Food and Drug Administration notificó un caso con alteración hepatobiliar asociada a dióxido de cloro en una niña de 6 años⁴. Nuestro paciente presentó hepatotoxicidad de predominio colestásico con elevación de marcadores de citólisis hepatocelular.

Una complicación hematológica frecuente derivada de la intoxicación por iones clorito es la hemólisis intravascular, consecuencia de un aumento de la rigidez de la membrana del hematíe y posterior rotura^{1,5,8}. El contexto de intoxicación sugiere que la anemia de este paciente fue de carácter hemolítico, a pesar de que no se observaron formas irregulares en el frotis periférico ni se determinaron parámetros de hemólisis, como la haptoglobina o el recuento de reticulocitos.

Otra alteración hematológica característica es la formación de MHB, resultado de la oxidación del hierro del grupo hemo presente en la hemo-

globina. La gravedad de la MHB está relacionada con la cantidad de tóxico ingerido. Posiblemente debido a un moderado consumo de dióxido de cloro de nuestro paciente, no se desarrolló MHB, a diferencia de otros casos anteriormente descritos^{1,5,6,8,9}. Por su actividad antioxidante, el azul de metileno es el antídoto de elección en la MHB, ya que potencia la acción de la NADH-MHB-reductasa. Sin embargo, en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa su utilización está contraindicada. La eficacia del azul de metileno en la intoxicación por dióxido de cloro es controvertida. La utilización del antídoto posterior a la producción de hemólisis no mostró ser eficaz, mientras que su administración en las fases tempranas de la intoxicación (primeras 4-6 horas) resultó ser más beneficiosa^{1,6,9}.

La coagulación intravascular diseminada es una condición caracterizada por una activación sistémica de la coagulación asociada a la hemólisis intravascular en la toxicidad por derivados del clorito^{1,5,8,9}. Nuestro paciente desarrolló coagulación intravascular diseminada objetivada mediante plaquetopenia, incremento de productos de fibrinólisis y alteración de los tiempos de coagulación. Clínicamente no exhibió complicaciones hemorrágicas ni trombóticas asociadas, aunque precisó la transfusión de un concentrado de plaquetas.

Respecto al tratamiento, se han empleado terapias renales sustitutivas en casos de intoxicaciones graves con compromiso renal. En pacientes con inestabilidad hemodinámica, las técnicas de reemplazo renal continuo demostraron mayor utilidad^{8,10}.

En conclusión, la venta de formulaciones concentradas de derivados del dióxido de cloro con fines terapéuticos se ha visto incrementada durante la pandemia de la COVID-19, a pesar de no tener aprobación por las autoridades sanitarias ni evidencia que la respalde. Como ilustra nuestro caso, esta práctica puede tener consecuencias graves para la salud, cobrando especial relevancia la correcta difusión y transmisión de las advertencias sanitarias a la ciudadanía.

Tabla 1. Evolución de los parámetros analíticos hematológicos, hepáticos y bioquímicos del paciente durante el ingreso

Parámetro/unidad/valor de referencia	Día 0*	Día +1**	Día +8***	Día +63****
Hemoglobina, g/dl (13-18)	9,7	9,2	10,4	13,2
Plaquetas x 10 ⁹ /l (130-450)	24,0	53,0	377,0	390,0
Leucocitos x 10 ⁹ /l (4,0-11,5)	20,93	18,0	11,10	5.002,00
TTPA, cociente (0,85-1,30)	0,76	0,79	0,85	0,85
TP, cociente (0,85-1,20)	1,30	1,30	1,04	1,04
INR (-)	1,29	1,29	-	-
Fibrinógeno, mg/dl (170-470)	593	599	-	356
Dímero D, FEU (-)	3.780	3.890	-	299
Creatinina, mg/dl (0,72-1,18)	1,04	0,90	0,65	1,01
Sodio, mEq/l (135-145)	129	133	134	138
Potasio, mEq/l (3,5-5,0)	3,3	3,6	5,1	4,1
Calcio, mg/dl (8,5-10,1)	8,1	8,1	8,3	8,7
Cloro, mEq/l (-)	108	99	-	88
Bilirrubina total, mg/dl (0,2-1,0)	13,20	11,50	3,28	0,90
Bilirrubina directa, mg/dl (0,0-0,3)	-	-	2,5	0,2
AST, UI/l (5-40)	178	159	70	36
ALT, UI/l (16-53)	129	119	117	45
FA, U/l (46-116)	145	130	123	69
Albúmina, g/dl (3,5-5,0)	2,8	-	3,2	3,8
Proteínas totales, g/dl (6-8)	5,1	-	-	6,1
GGT, U/l (7-61)	78	65	64	55
LDH, UI/l (120-246)	292	-	205	129
PCR, mg/dl (0-1)	15,26	13,90	-	1,90
Amilasa, U/l (28-100)	481	-	-	98

*Paciente acude a Urgencias. **Ingreso en la unidad de Cuidados Intensivos. ***Último día de hospitalización. ****Paciente ambulatorio.

ALT: alanino aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; FEU: fibrinogen equivalent unit; GGT: gamma-glutamyl transferasa; INR: international normalized ratio; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; TP: tiempo de tromboplastina; TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lin JL, Lim PS. Acute sodium chlorite poisoning associated with renal failure. *Ren Fail.* 1993;15:645-8. DOI: 10.3109/08860229309069417
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS advierte de los riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS. Nota informativa [página web]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. 18 septiembre 2020 [consultado 20/01/2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-ICM_4_2020-MMS.pdf?x74148
3. Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCulley L. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;59(5):448-9. DOI: 10.1080/15563650.2020.1818767
4. USA Food and Drug Administration. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) [base de datos] [consultado 05/01/2022]. Disponible en: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/6b5a135ff451-45be-893d-20aaee34e28e/state/analysis>
5. Ranghino A, Costantini L, Deprado A, Filiberti O, Fontaneto C, Ottone S, et al. A case of acute sodium chlorate self-poisoning successfully treated without conventional therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2971-4. DOI: 10.1093/ndt/gfl343
6. Lee E, Phua DH, Lim BL, Goh HK. Severe chlorate poisoning successfully treated with methylene blue. *J Emerg Med.* 2013;44(2):381-4. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.02.040
7. Bathina G, Yadla M, Burri S, Enganti R, Prasad Ch R, Deshpande P, et al. An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide poisoning. *Ren Fail.* 2013;35:1176-8. DOI: 10.3109/0886022X.2013.819711
8. Romanovsky A, Djogovic D, Chin D. A case of sodium chlorite toxicity managed with concurrent renal replacement therapy and red cell exchange. *J Med Toxicol.* 2013;9:67-70. DOI: 10.1007/s13181-012-0256-9
9. Gebhardtova A, Vavrinc P, Vavrincova-Yaghi D, Seelen M, Dobisova A, Flasiškova Z, et al. A case of severe chlorite poisoning successfully treated with early administration of methylene blue, renal replacement therapy, and red blood cell transfusion: case report. *Medicine (Baltimore).* 2014;93:e60. DOI: 10.1097/MD.0000000000000060
10. Medina-Avitia E, Tella-Vega P, García-Estrada C. Acute kidney injury secondary to chlorine dioxide use for COVID-19 prevention. *Hemodial Int.* 2021;25:40-3. DOI: 10.1111/hdi.12941



CLINICAL CASE

Bilingual edition English/Spanish

Toxicity induce by chlorine dioxide

Intoxicación por dióxido de cloro

David Brandariz-Núñez¹, Ana María Balado-Alonso²,
María De La Cámara-Gómez², José Manuel Fandiño-Orgueira²,
María Isabel Martín-Herranz¹

¹Pharmacy Department, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain. ²Emergency Department, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, Spain.

Author of correspondence

David Brandariz Núñez
Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario Universitario
de A Coruña (CHUAC)
As Xubias, 84
15006 A Coruña. Spain.

Email:
vrandariz@gmail.com

Received 9 February 2022;
Accepted 12 April 2022.
Early Access date (07/12/2022).
DOI: 10.7399/fh.13221

How to cite this paper

Brandariz-Núñez D, Balado-Alonso AM, De La Cámara-Gómez M, Fandiño-Orgueira JM, Martín-Herranz MI. Toxicity induce by chlorine dioxide. Farm Hosp. 2022;46(5):308-10.

Introduction

Chlorine dioxide is a highly water soluble gaseous chemical compound used in a wide variety of applications as an industrial bleaching agent, a surface disinfectant and a water purifier given its antimicrobial properties¹.

During the COVID-19 pandemic, the oral use of chlorine dioxide solutions was touted through the social media and different websites as a way to treat or prevent SARS-CoV-2 infection. The Spanish Agency for Medicines and Medical Devices as well as other countries' healthcare agencies have issued alerts warning the public about the potential gastrointestinal, hematologic and renal risk of such solutions, which in some cases may require users to be hospitalized².

This report describes a case of acute hepatotoxicity, low blood pressure and disseminated intravascular coagulation (DIC) associated with chlorine dioxide poisoning.

Description of the case

This was a 67-year-old non-alcoholic male patient without any relevant medical history or regular use of medication. Having developed low-grade fever and myalgia, he self-administered 3-4 drops of chlorine dioxide 25%, which he acquired online, every 8 hours for 7-8 days. He subsequently presented to the emergency department with signs of asthenia, nausea and vomiting, dehydration, weight loss, dysuria and choluria. The patient was without fever with blood pressure of 102/59 mmHg. The physical examination revealed a poor general condition with marked mucocutaneous

pallor. No significant alterations were observed at neurologic, respiratory, cardiac or abdominal level or in the patient's limbs. Table 1 shows the most noteworthy analytical alterations observed. Oxygen saturation at ambient air was 97%, while the methemoglobin (Mhb) fraction was 0.8% in arterial blood. The peripheral blood smear obtained did not present with immature forms or any significant alterations of erythrocyte morphology, except for a few isolated echinocytes and codocytes, which were visible although the quality of the sample was not optimal. The urine sediment revealed hemoglobinuria and the presence of erythrocytes (48 cells/ μ L). A nasopharyngeal study of the influenza A and B viruses and of SARS-CoV-2 was negative. A chest x-ray and an abdominal ultrasonography were performed, which did not show any significant alterations. Antibiotic cover was prescribed with imipenem/cilastatin as well as intensive fluid replacement therapy and pooled platelet transfusion. Given the persistence of low blood pressure (80/40 mmHg) in spite of intensive rehydration, a decision was made to transfer the patient to the intensive care unit (ICU), where an infusion of noradrenaline was performed. Acute infectious hepatitis A, B and C as well as HIV were ruled out by a test panel; and autoimmune diseases, Wilson's disease and alpha-1-antitripsin deficit were ruled out by antinuclear, anti-mitochondrial, smooth muscle, anti-LKM and anti-cytoplasmatic antibody tests. After 24 hours in the ICU, the patient's hemodynamic condition stabilized and he was transferred to a general ward, where his hepatic and hematologic parameters experienced a gradual improvement (Table 1), without requiring any additional treatment. Urine and blood cultures negativized

KEYWORDS

Chlorine dioxide; Sodium chlorite; Hepatotoxicity; Disseminated intravascular coagulation; COVID-19.

PALABRAS CLAVE

Dióxido de cloro; Clorito sódico; Hepatotoxicidad; Coagulación intravascular diseminada; COVID-19.



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.

on day 6. The patient was discharged at 8 days from admission, being warned about the risks of using chlorine dioxide as a therapeutic agent.

Discussion

Upon reduction, chlorine dioxide releases highly reactive chlorite ions with high oxidative potential, which can inflict damage to the cells that are exposed to it. The corrosion and irritation of the digestive mucosa caused by chlorine was what brought on the patient's initial gastrointestinal symptoms. In an analysis of 53 cases of chlorine dioxide-induced poisoning, the main symptoms reported were nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea³. The digestive discomfort experienced by our patient could also have been associated with acute hepatitis. Chlorine dioxide-induced poisoning is not usually accompanied by hepatic symptoms. The US Food and Drug Administration Pharmacovigilance System reported the case of a chlorine dioxide-induced hepatobiliary alteration in a 6-year-old girl⁴. Our patient presented with a cholestatic pattern of hepatotoxicity with elevated cholytic markers.

A usual hematological complication derived from chlorite ion poisoning is intravascular hemolysis, which results from an increase in the stiffness (and subsequent rupture) of red blood cell membranes^{1,5-8}. The poisoning episode suggests that our patient's anemia was of a hemolytic nature, although no irregular forms were observed in the peripheral blood smear and no hemolytic parameters (such as hemolysis or reticulocyte count) were observed.

Another typical hematologic alteration is the formation of MHB as a result of la oxidation of the iron atom in the heme group in hemoglobin. The severity of MHB is related with how much of the toxic substance is ingested. Contrary to other cases reported in the literature^{1,5,6,8,9}, our patient did not develop MHB, probable due to the moderate amount of chlorine dioxide ingested. Given its anti-oxidant properties, methylene blue is the antidote

of choice for MHB as it boosts the activity of NADH-MHB-reductase. Nevertheless, its use in contraindicated in patients with a deficit of glucose-6-phosphate dehydrogenase. The efficacy of methylene blue in patients with chlorine dioxide poisoning is debatable. In our patient, use of the antidote following the onset of hemolysis did not prove effective, while its administration in the early phases of the poisoning episode (first 4-6 hours) showed itself beneficial^{1,6,9}.

DIC is a condition characterized by a systemic activation of coagulation resulting from intravascular hemolysis in cases of chlorite derivative-induced toxicity^{1,5,8,9}. Our patient developed DIC manifested by thrombocytopenia, increased production of fibrinolytic enzymes and altered coagulation times. Clinically, no hemorrhagic or thrombotic complications were observed, although transfusion of platelet concentrate was required.

As regards treatment, replacement renal therapy has been used in cases of severe poisoning with renal involvement. Continuous renal replacement techniques proved more effective in patients with hemodynamic instability^{8,10}.

In short, the COVID-19 pandemic gave rise to an increased offering of chlorine dioxide-derived therapies, although such treatments lack official approval and are not backed by scientific evidence. As illustrated by our case, consumption of chlorine dioxide may result in dire health consequences. In this context, correct dissemination of health warnings to the public is of particular importance.

Funding

No funding.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Table 1. Evolution of the hematologic, hepatic and biomechanical analytical parameters of the studied patient on admission

Parameter/unit/reference value	Day 0*	Day +1**	Day +8***	Day +63****
Hemoglobin, g/dL (13-18)	9.7	9.2	10.4	13.2
Platelets x 10 ⁹ /L (130-450)	24.0	53.0	377.0	390.0
Leukocytes x 10 ⁹ /L (4.0-11.5)	20.93	18.0	11.10	5,002.00
aPTT ratio (0.85-1.30)	0.76	0.79	0.85	0.85
PT ratio (0.85-1.20)	1.30	1.30	1.04	1.04
INR (-)	1.29	1.29	-	-
Fibrinogen, mg/dL (170-470)	593	599	-	356
D-dimer, FEU (-)	3,780	3,890	-	299
Creatinine, mg/dL (0.72-1.18)	1.04	0.90	0.65	1.01
Sodium, mEq/L (135-145)	129	133	134	138
Potassium, mEq/L (3.5-5.0)	3.3	3.6	5.1	4.1
Calcium, mg/dL (8.5-10.1)	8.1	8.1	8.3	8.7
Chlorine, mEq/L (-)	108	99	-	88
Total bilirubin, mg/dL (0.2-1.0)	13.20	11.50	3.28	0.90
Direct bilirubin, mg/dL (0.0-0.3)	-	-	2.5	0.2
AST, UI/L (5-40)	178	159	70	36
ALT, UI/L (16-53)	129	119	117	45
AF, U/L (46-116)	145	130	123	69
Albumin, g/dL (3.5-5.0)	2.8	-	3.2	3.8
Total proteins, g/dL (6-8)	5.1	-	-	6.1
GGT, U/L (7-61)	78	65	64	55
LDH, UI/L (120-246)	292	-	205	129
CRP, mg/dL (0-1)	15.26	13.90	-	1.90
Amylase, U/L (28-100)	481	-	-	98

*Patients presents to the Emergency Area. **Admission to Intensive Care Unit. ***Last day of hospitalization. ****Outpatient setting.

AF: alkaline phosphatase; ALT: alanine aminotransferase; aPTT: activated total partial thromboplastin time; AST: aspartate aminotransferase; CRP: C-reactive protein; FEU: fibrinogen equivalent unit; GGT: gamma-glutamyl transferase; INR: international normalized ratio; LDH: lactate dehydrogenase; TP: thromboplastin time.

Bibliography

1. Lin JL, Lim PS. Acute sodium chlorite poisoning associated with renal failure. *Ren Fail.* 1993;15:645-8. DOI: 10.3109/08860229309069417
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La AEMPS advierte de los riesgos graves para la salud por el consumo de dióxido de cloro o MMS. Nota informativa [webpage]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad. 18 septiembre 2020 [accessed 01/20/2022]. Available at: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2020/NI-ICM_4_2020-MMS.pdf?x74148
3. Lardieri A, Cheng C, Jones SC, McCulley L. Harmful effects of chlorine dioxide exposure. *Clin Toxicol (Phila)*. 2020;59(5):448-9. DOI: 10.1080/15563650.2020.1818767
4. USA Food and Drug Administration. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) [databases] [accessed 01/05/2022]. Available at: <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/6b5a135ff451-45be-893d-20acee34e28e/state/analysis>
5. Ranghino A, Costantini L, Deprado A, Filiberti O, Fontaneto C, Ottone S, *et al.* A case of acute sodium chlorate self-poisoning successfully treated without conventional therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(10):2971-4. DOI: 10.1093/ndt/gfl343
6. Lee E, Phua DH, Lim BL, Goh HK. Severe chlorate poisoning successfully treated with methylene blue. *J Emerg Med.* 2013;44(2):381-4. DOI: 10.1016/j.jemermed.2012.02.040
7. Bathina G, Yadla M, Burri S, Enganti R, Prasad Ch R, Deshpande P, *et al.* An unusual case of reversible acute kidney injury due to chlorine dioxide poisoning. *Ren Fail.* 2013;35:1176-8. DOI: 10.3109/0886022X.2013.819711
8. Romanovsky A, Djogovic D, Chin D. A case of sodium chlorite toxicity managed with concurrent renal replacement therapy and red cell exchange. *J Med Toxicol.* 2013;9:67-70. DOI: 10.1007/s13181-012-0256-9
9. Gebhardtova A, Vavrinc P, Vavrincova-Yaghi D, Seelen M, Dobisova A, Flasiškova Z, *et al.* A case of severe chlorite poisoning successfully treated with early administration of methylene blue, renal replacement therapy, and red blood cell transfusion: case report. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:e60. DOI: 10.1097/MD.0000000000000060
10. Medina-Avitia E, Tella-Vega P, García-Estrada C. Acute kidney injury secondary to chlorine dioxide use for COVID-19 prevention. *Hemodial Int.* 2021;25:40-3. DOI: 10.1111/hdi.12941



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION

Validation protocol of the LESS-CHRON deprescription tool in multimorbidity patients. LESS-CHRON-VALIDATION Project

Lupe Rodríguez-de Francisco¹, Aitana Rodríguez-Pérez¹, Marta Mejías-Trueba¹, Idoia Beobide-Tellería², Ana María Juanes-Borrego³, Virginia Saavedra-Quirós⁴, Isabel María Carrión-Madroñal¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Bermingham, Donosti. España. ³Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Marta Mejías Trueba
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avenida Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla. España.

Correo electrónico:
martamejiastrueba@hotmail.com

Recibido el 1 de abril de 2022;
aceptado el 9 de mayo de 2022.
Early Access date (07/06/2022).
DOI: 10.7399/fh.13268

Cómo citar este trabajo

- Rodríguez-de Francisco L, Rodríguez-Pérez A, Mejías-Trueba M, Beobide-Tellería I, Juanes-Borrego AM, Saavedra-Quirós V, Carrión-Madroñal IM.
- Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION.
- Farm Hosp. 2022;46(5):311-5.

Resumen

Objetivo: La desprescripción se considera una de las principales estrategias disponibles para el abordaje del plan terapéutico individualizado en pacientes pluripatológicos o crónicos complejos. Sin embargo, a pesar de ser una práctica ya instaurada desde hace algunos años, se reclama la necesidad de estudios que avalen la obtención de buenos resultados en salud, además de herramientas que ayuden a su desarrollo en la práctica clínica habitual. El objetivo de este proyecto es analizar el impacto en la disminución de la farmacoterapia mediante la desprescripción de fármacos, aplicando la herramienta LESS-CHRON, en una población de pacientes de edad avanzada, polimedicada y con múltiples patologías.

Método: Estudio cuasiexperimental, pre-post, multicéntrico. Las variables a analizar se dividirán en dos grandes grupos: referidas a la esfera farmacológica y referidas a resultados en salud. Se recogerán en el momento basal, a los 3 y a los 6-12 meses. Se realizará una primera fase de *screening* para localizar a los pacientes candidatos, que permitirá obtener la información relativa a las oportunidades de desprescripción identificadas. La segunda constituirá la fase de intervención, en la que se aplicará la herramienta LESS-CHRON y se llevará a cabo la desprescripción real de los fármacos.

Abstract

Objective: Deprescribing is considered one of the main strategies available for preparing an individualized therapeutic plan in patients with multiple pathologies or complex chronic conditions. However, despite the practice has been in place for some years, there is a need for studies that support the achievement of satisfactory health outcomes, as well as tools that help implement deprescribing in routine clinical practice. The objective of this project is to analyze the impact of reducing polypharmacy, through the LESS-CHRON deprescribing tool, on a population of elderly polymedicated patients with multiple conditions.

Method: This will be a quasi-experimental, pre-and-post intervention multicenter cohort study. The variables to be analyzed will be divided into two large groups: those related to pharmacology and those related to health outcomes. They will be collected at baseline, at 3 and at 6-12 months. A first screening phase will be carried out to recruit candidate patients and obtain information about the identified deprescribing opportunities. The second phase will constitute the intervention phase, where the LESS-CHRON tool will be applied and the actual deprescribing of the drugs will be carried out.

PALABRAS CLAVE

Desprescripción; Pacientes pluripatológicos; Polifarmacia; LESS-CHRON; Cronicidad.

KEYWORDS

Deprescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; LESS-CHRON; Chronic disease.



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

Discusión: LESS-CHRON se ha proclamado como una herramienta adecuada para llevar a cabo la desprescripción de fármacos en la práctica clínica. La validación de la herramienta LESS-CHRON tratará de poner de manifiesto los resultados que se logran tras efectuar la desprescripción, además de demostrar su fiabilidad como herramienta, de modo que los clínicos puedan usarla como parte de su actividad asistencial con total confianza. Por otro lado, los resultados de este proyecto podrán arrojar información para la mejora o adaptación de la propia herramienta, dando lugar a una segunda generación o futuras versiones mejoradas y más eficientes.

Introducción

Se puede definir el "paciente pluripatológico" (PPP) como aquel en el que coexisten dos o más enfermedades de dos o más categorías clínicas de las establecidas en un listado como definitorias, que duran más de un año y que precisan asistencia médica continuada y/o limitan las actividades diarias¹. El 4% de los PPP son responsables del 30% del consumo de los recursos sanitarios de atención hospitalaria y primaria¹. Los PPP constituyen una población homogénea en términos de edad avanzada, complejidad, alta mortalidad, funcionalidad limitada y vulnerabilidad². Recientemente se ha acogido el término de paciente con necesidades complejas de salud (o "crónico complejo"), que se define como aquel que cumple una de las categorías de la definición de PPP y al menos uno de los siguientes criterios de complejidad: trastorno mental grave, polimedicación extrema, riesgo sociofamiliar, úlceras por presión en estadio II o superior, *delirium* actual o episodios de *delirium* en ingresos hospitalarios previos, desnutrición, alimentación por sonda de prescripción crónica, dos o más ingresos hospitalarios en los 12 meses previos o alcoholismo¹.

Las tendencias más actuales a nivel internacional en el tratamiento de estos pacientes se basan en una atención sanitaria centrada en un plan terapéutico individualizado, donde el tratamiento farmacológico del paciente desempeña un rol relevante³. En este plan, se manifiesta la importancia de la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar para la valoración del PPP. Su incorporación ha demostrado reducir con éxito problemas relacionados con el medicamento en estos pacientes, evitar los problemas de salud derivados de los mismos y optimizar costes derivados de la atención sanitaria^{4,5}.

La desprescripción forma ya parte de las estrategias de optimización farmacoterapéutica. Su concepto se ha entendido siempre como un proceso de revisión del tratamiento farmacológico con el objetivo de retirar, disminuir dosis o sustituir medicamentos inapropiados en pacientes de edad avanzada⁶. Actualmente está integrado en la praxis de los especialistas, que a su vez reclaman la necesidad de obtener evidencia sobre resultados en salud que avalen su aplicación, así como herramientas que ayuden a su desarrollo en la práctica clínica habitual⁶. En los últimos tiempos se ha establecido un nuevo concepto de desprescripción, que lo diferencia del término adecuación, definiéndose como la revisión y evaluación del plan terapéutico a largo plazo, que permita suspender, sustituir o modificar la dosis de fármacos, que fueron prescritos adecuadamente, pero que, bajo ciertas condiciones clínicas, pueden considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable⁷. Además, se han establecido dos características clave que deben diferenciar al proceso de desprescripción: la monitorización de las variables de salud, para impedir resultados negativos tras la retirada del fármaco, y la consideración del pronóstico de vida del paciente como una condición relevante a la desprescripción de ciertos tratamientos.

Teniendo en cuenta la anterior definición, se ha desarrollado la herramienta LESS-CHRON⁸, creada con el objetivo de contribuir a la sistematización y desarrollo del proceso de desprescripción. Los criterios LESS-CHRON se recogen en portales de medicamentos de toda España (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [CADIME], Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León [CAFICYL]), así como en sociedades científicas (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria [SEFAP], Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]). A nivel nacional, han sido utilizados en trabajos de investigación y se ha puesto de manifiesto su utilidad a distintos niveles asistenciales⁹. En el ámbito internacional, se posiciona como una de las herramientas de desprescripción de mayor utilidad y aplicabilidad en pacientes de edad avanzada¹⁰.

Discussion: LESS-CHRON has been proclaimed as a suitable deprescribing tool in clinical practice. Validation of LESS-CHRON will seek to show the results that can be achieved following the deprescribing of drugs, in addition to demonstrating that the tool can reliably be used by clinicians in their routine practice. On the other hand, the results of this project may provide information leading to improving or adapting the tool itself, giving rise to a second generation of more efficient versions.

El objetivo de este proyecto es analizar el impacto en la disminución de la carga terapéutica mediante la reducción de al menos el 10% en el número de fármacos (respecto al momento basal), conseguido tras llevar a cabo la desprescripción con la herramienta LESS-CHRON en una población de pacientes pluripatológicos o con necesidades complejas de salud en dos ámbitos asistenciales.

Métodos

Diseño del estudio

Este protocolo ha sido desarrollado de acuerdo con las recomendaciones de la guía SPIRIT para la publicación de protocolos¹¹. Se trata de un estudio de cohortes (pacientes ambulatorios e institucionalizados), cuasi-experimental, pre-post, multicéntrico. Habrá un investigador coordinador del proyecto global y un investigador principal por cada centro participante. El reclutamiento de los pacientes será competitivo, hasta alcanzar el tamaño muestral, en un período de tiempo no mayor de 4 meses desde el comienzo del estudio. El período de estudio abarca desde la inclusión de pacientes, momento basal donde tiene lugar la intervención (desprescripción), y seguimiento a los 3 y 6-12 meses tras la inclusión.

Participación de los pacientes y el público

La población objetivo serán los PPP o crónicos complejos bien institucionalizados (en centros sociosanitarios/residencias o centros de larga estancia), bien ambulatorios (atendidos en unidades de subagudos de urgencias o consultas externas de medicina interna o geriatría de centros hospitalarios o en centros de atención primaria).

Criterios de elegibilidad

Los pacientes se seleccionarán de acuerdo con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 65 años, polimedicados (> 5 fármacos), con necesidades complejas de salud previamente definidas (pluripatológicos o pacientes crónicos complejos), institucionalizados o pacientes ambulatorios bajo la atención de un equipo asistencial que cuente con un farmacéutico, en tratamiento con al menos un fármaco incluido en la herramienta LESS-CHRON y que cumplan alguno de los criterios propuestos y que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

No se incluirán los pacientes que tengan alguno de los siguientes criterios de exclusión: prescripción de fármacos que no cumplen la indicación específica recogida en la herramienta, neoplasia maligna activa no estabilizada o metástasis diseminada, discapacidad neurológica o mental sin representante legal, situación clínica de agonía (según el Índice Pronóstico Paliativo [PPI])¹².

Fases del estudio

Exploratoria (screening)

A todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión se les preguntará si desean participar en el estudio, se les explicará en qué consiste y se les entregará el correspondiente consentimiento informado. A continuación, se les aplicará teóricamente la herramienta LESS-CHRON y se registrarán las variables, tanto descriptivas como las de resultados, correspondientes al momento basal, pasando a la segunda fase.

Fase de intervención

Los farmacéuticos responsables analizarán las oportunidades de desprescripción de cada paciente y se realizará un informe de desprescripción que

será discutido por el equipo multidisciplinar; formado por médicos, enfermeros (en la medida que en los centros estén dotados de enfermería) y farmacéuticos. Se valorará en función de la situación clínica del paciente y sus preferencias, junto a la evaluación subjetiva del equipo y en conjunto con el paciente, si es conveniente o no llevar a cabo la desprescripción señalada. Si finalmente no se efectúa la desprescripción, los fármacos computarán igualmente como "oportunidades de desprescripción" no ejecutadas. La intervención propuesta quedará recogida en la historia clínica del paciente.

Pasados 3 meses, se citará al paciente para evaluar si presenta o no necesidad de reintroducción del/los fármacos desprescritos. Esta decisión será tomada en base a su situación clínica y a los parámetros analíticos solicitados por el clínico, especificados en la herramienta (variables de salud a monitorizar). Esta visita permitirá calcular todas las variables resultantes referidas al tratamiento.

Para finalizar el estudio, se volverá a citar a los pacientes a los 6-12 meses postintervención para obtener las variables en salud y medidas de frecuentación hospitalaria. Los pacientes a los que no se les desprescriba ningún medicamento en la visita basal, serán reevaluados igualmente a los 3 meses mediante una cita telefónica para valorar si ha habido algún cambio relevante en su tratamiento.

Se analizarán estadísticamente todos los resultados obtenidos.

Variables

Variables descriptivas (recogidas en el momento basal)

- Sociodemográficas: fecha de nacimiento, sexo, fecha de inclusión de cada paciente, cuidador principal (sí/no) y tipo de cuidador (externo/familiar), domicilio actual del paciente, lugar de reclutamiento del paciente.
- Tratamiento farmacológico: número de fármacos prescritos en el momento de la inclusión, carga anticolinérgica (escala DBI calculada en la herramienta de calculadora de carga anticolinérgica)¹³, número de fármacos susceptibles de ser desprescritos (oportunidades de desprescripción) y grupo farmacológico al que pertenecen, número e identificación de los criterios LESS-CHRON potencialmente aplicables.
- Clínicas: número y subtipos de diagnósticos, principales comorbilidades, pronóstico (índice Profund)¹⁴, dependencia para la realización de las actividades de la vida diaria (índice de Barthel)¹⁵, deterioro cognitivo (índice de Pfeiffer)¹⁶, autopercepción de la salud¹⁷, adherencia al tratamiento (Cuestionario ARMSe)¹⁸, fragilidad mediante la Valoración Integral Geriátrica (VGI) (índice de fragilidad)¹⁹ y número de caídas en 6-12 meses antes de la inclusión.
- Medidas de frecuentación hospitalaria (referidas a los 6-12 meses previos a la inclusión): número de ingresos hospitalarios y días de hospitalización, número de visitas a urgencias (atención primaria/especializada) y visitas domiciliarias imprevistas realizadas al paciente.

Variables de resultado

- Variable principal de eficacia: porcentaje de reducción de fármacos; se obtiene al dividir el número total de fármacos que se desprescriben a un paciente entre el número total de fármacos que el paciente tenía pautados en el momento de la inclusión, multiplicado por 100.
- Variables secundarias de eficacia referidas al tratamiento y a la herramienta:
 - Porcentaje de aceptación/factibilidad: número de fármacos que se desprescriben entre el número de fármacos susceptibles de ser desprescritos, multiplicado por 100.
 - Número de fármacos retirados/paciente: media y rango del total de fármacos que finalmente son retirados por paciente.
 - Número e identificación de los criterios LESS-CHRON que son aplicados tras la valoración clínica.
 - Grupo farmacológico retirado: porcentaje de fármacos retirados que pertenecen a un mismo grupo farmacológico sobre el total de fármacos retirados.
 - Porcentaje de éxito: número de fármacos que no requieren ser reintroducidos a un paciente a los 3 meses de la desprescripción entre el número total de fármacos que le fueron desprescritos multiplicado por 100.

- Número de criterios e identificación de los mismos, referidos a los fármacos que deben ser reintroducidos a los 3 meses de la retirada.
- Motivo de reintroducción de fármacos: causa por la cual un fármaco desprescrito debe reintroducirse.
- Eventos adversos debidos a la retirada: posible síndrome de retirada, efecto rebote, reaparición de los síntomas o reactivación de la enfermedad.
- Variables secundarias de eficacia referidas a resultados de salud: se compararán con su valor basal.
 - Clínicas: autopercepción de salud, dependencia para las actividades de la vida diaria, deterioro cognitivo, pronóstico al año, número de caídas y mortalidad.
 - Frecuentación sanitaria: número de ingresos hospitalarios, días de hospitalización y número de visitas a urgencias en los 6-12 meses tras la inclusión.
- Análisis de subgrupo: se realizará un análisis exploratorio por subgrupo en base al domicilio del paciente (ambulatorio/institucionalizado), su pronóstico de vida (según el valor del Profund) y según su grado de polifarmacia.

Tamaño muestral

Para el cálculo de la muestra se utilizó la calculadora de tamaño muestral GRANMO Versión 7.12. Una muestra aleatoria de 231 individuos es suficiente para estimar en cada ámbito, con una confianza del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 10%. El porcentaje de reposiciones necesarias se ha previsto que será del 40%.

Recogida y gestión de datos

Historia clínica electrónica de los pacientes y módulos de prescripción electrónica propios de cada centro incluido. Los datos se recogerán en un cuaderno de recogida de datos (CRD) electrónico.

Plan de trabajo

El cronograma del estudio se expone en la tabla 1.

Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describirán con medias y desviaciones típicas, seguido de rango y medianas, además del rango intercuartílico, para distribuciones asimétricas, la comparación entre grupos se realizará aplicando la prueba t de Student o la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney, y las correlaciones se analizarán calculando coeficientes de correlación lineal de Pearson o de Spearman. Para describir las variables cualitativas se recurrirá a frecuencias y porcentajes, las asociaciones entre grupos se estudiarán realizando tablas de contingencia y aplicando la prueba chi-cuadrado o métodos no asintóticos. Para analizar la evolución temporal se aplicará el test no paramétrico de Wilcoxon para variables cuantitativas u ordinales, así como la prueba de McNemar en variables categóricas.

El nivel de significación estadística se establecerá en $p < 0,05$.

Los análisis de los datos se realizarán con el software estadístico IBM SPSS 28 y R.

Aspectos éticos y legales

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de los Hospitales Virgen Macarena-Virgen del Rocío de Sevilla, España. Se cumplirán en todo momento los principios de buenas prácticas clínicas y la Declaración de Helsinki; los investigadores se comprometen a respetar dichos requisitos y todos los participantes serán informados de la naturaleza del estudio y de sus objetivos, y otorgarán su participación en el mismo mediante la firma del consentimiento informado.

Discusión

Los criterios LESS-CHRON constituyen una herramienta más que adecuada para llevar a cabo la desprescripción de fármacos en pacientes de edad avanzada, gracias a su enfoque, su calidad metodológica y

Tabla 1. Cronograma del proyecto

Tarea	Mes	Responsables
Coordinación administrativa y financiera	Todo el proyecto	Centro responsable
Elaboración del cuaderno de recogida de datos electrónico	1	Centro responsable
Lanzamiento de la convocatoria de socios y creación de una red de contactos	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Animación a la participación, inclusión de pacientes, resolución de dudas previamente al inicio del trabajo de campo (correos, reuniones)	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Aprobación del protocolo por el comité de ética de la investigación con medicamentos locales de cada centro	1-2	Centro responsable y centros colaboradores
Reclutamiento de pacientes y recogida de variables	2 a 5	Investigador principal de cada centro participante
Realización de las visitas de seguimiento (mes 3 tras el reclutamiento) y recogida de variables	5 a 8	Investigador principal de cada centro participante
Realización de las visitas de fin del estudio (mes 6 tras el reclutamiento) y recogida de variables	8 a 11	Investigador principal de cada centro participante
Seguimiento de las agendas de visitas de los centros participantes y explotación periódica de REDCAP para monitorizar la recogida de datos	2-14	Centro responsable
Reuniones virtuales (momento inicial, dos reuniones intermedias y final)	Todo el proyecto	Centro responsable y centros colaboradores
Tratamiento de datos y análisis estadístico	18-24	Centro responsable
Envío y divulgación de resultados (producción científica, vídeos, etc.)	18-24	Centro responsable y centros colaboradores

a su validación mediante un estudio de fiabilidad inter e intraobservador²⁰. Asimismo, se caracterizan por incluir situaciones específicas de implementación para cada propuesta de desprescripción, las cuales han sido validadas mediante un panel de expertos multidisciplinar constituido por clínicos centrados en el abordaje del paciente crónico complejo; e incluye parámetros de seguimiento para garantizar el éxito de la retirada del fármaco.

Dicho lo anterior, la validación en dos ámbitos distintos de LESS-CHRON que propone este proyecto será la prueba definitiva de su utilidad, de forma que los clínicos podrán emplearla en su práctica asistencial con mayor confiabilidad. El carácter multicéntrico de este proyecto, que reúne dispositivos asistenciales de diversas comunidades autónomas, de grandes centros hospitalarios y de complejos hospitalarios del entorno rural, así como centros sociosanitarios, y que reúne también a pacientes atendidos en dispositivos de consultas externas, urgencias y de atención domiciliaria, hace que la validación se produzca en diferentes escenarios. Téngase en cuenta que se va a testar la herramienta en entornos con diversos sistemas informáticos, con prevalencia de atención por internistas, geriatras o médicos de familia, y en entornos con mayor o menor apoyo de farmacéuticos. Asimismo, hay que mencionar que la herramienta LESS-CHRON estará integrada en la web y app de CHRONIC-PHARMA¹³, lo que facilitará su aplicación.

Los resultados de este proyecto podrán arrojar información para la mejora o adaptación de esta herramienta a los procedimientos que la práctica clínica habitual haya mostrado como más conflictivos en el presente estudio. Igualmente, los resultados de este proyecto permitirán realizar una eventual reforma de la herramienta. Es decir, desarrollar una herramienta LESS-CHRON modificada o de segunda generación en la que se hayan suprimido o modificado profundamente aquellos escenarios que hayan demostrado bajas oportunidades de desprescripción, baja aceptación de la propuesta por parte de los clínicos o bien bajas tasas de simplificación de la carga terapéutica o altas necesidades de reintroducción del fármaco.

Bibliografía

1. Ollero-Baturone M, Bernabéu-Wittel M, Espinosa-Almendro JM, García-Estepa R, Morilla-Herrera JC, Pascual-de la Piza B, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención a pacientes pluripatológicos. 3.º ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2018.

Financiación

Fundación Española de Farmacia Hospitalaria (FEFH). Convocatoria 2021/2022. GT CRONOS (2021-02).

Agradecimientos

Relación de centros investigadores

- Centre Forum, Hospital del Mar, Barcelona. Mónica Marín Casino.
- Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Barcelona. Julia González.
- Hospital Bermingham, Donosti. Idoia Beobide Tellería.
- Hospital Clinic, sede Platón Barcelona. Ana Rizo Gómez.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Ana Juanes Borrego.
- Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. Pedro Gemio Zumalave.
- Hospital San Juan de Dios, Zaragoza. Alejandro J. Sastre Heres.
- Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Carolina Mariño Martínez.
- Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. Carlos Cortés Sánchez.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Virginia Saavedra Quirós.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Eva Delgado.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Aitana Rodríguez Pérez, Marta Mejías Trueba y Lupe Rodríguez de Francisco.
- Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Nuria Martínez Casanova.
- Pius Hospital de Valls, Barcelona. Silvia Conde Giner.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Aportación a la literatura científica

Los resultados aportarán una mayor evidencia científica sobre los beneficios reales de la desprescripción en diferentes ámbitos asistenciales en pacientes pluripatológicos.

2. Bernabéu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes-Martín A, Ramos-Cantos C, Fernández-Moyano A, et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, sociofamilial and health-care characteristics of

- polypathological patients (PP). *Arch Gerontol Geriatr.* 2011;53:284-91. DOI: 10.1016/j.archger.2010.12.006
3. American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. *J Am Geriatr Soc.* 2016;64:15-8. DOI: 10.1111/jgs.13866
 4. Acosta-García H, Alfaro-lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Sevilla-Sánchez D, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A, *et al.* Intervention effectiveness by pharmacists integrated within an interdisciplinary health team on chronic complex patients. *Eur J Public Health.* 2020;1:30:886-99. DOI: 10.1093/eurpub/ckz224
 5. De Oliveira Santos Silva R, Andrade Macêdo L, Araújo Dos Santos Júnior G, Melo Aguiar P, Pereira de Lyra Júnior D. Pharmacist-participated Medication Review in Different Practice Settings: Service or Intervention? An Overview of Systematic Reviews. *PLoS One.* 2019;14:e0210312. DOI: 10.1371/journal.pone.0210312
 6. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *Eur J Intern Med.* 2017;38:3-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.021
 7. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martín MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):18-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.06.011
 8. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, *et al.* Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2200-7. DOI: 10.1111/ggi.13062
 9. Esteban Jiménez O, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MA, Sempere Manuel M. Deprescribing to Increase People Health or When Deprescribing Could Be the Best Pill. *Aten Primaria.* 2018;50Suppl2:70-9. DOI: 10.1016/j.aprim.2018.09.001
 10. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, *et al.* Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
 11. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
 12. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, *et al.* Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:240-7. DOI: 10.1016/s0885-3924(98)00146-8
 13. Villalba-Moreno AM, Galván-Banqueri M, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, López-Hermoso C, Sánchez-Fidalgo S, *et al.* Chronic-pharma: New Platform for Chronic Patients Pharmacotherapy Optimization. *J Med Syst.* 2022;46(4):18. DOI: 10.1007/s10916-022-01808-0
 14. Bernabéu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, *et al.* Development of a new predictive model for poly-pathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med.* 2011;22:311-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.11.012
 15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
 16. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x
 17. DeSalvo KB, Blosner N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:267-75. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x
 18. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49:459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
 19. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
 20. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Sierra Torres MI, Villalba Moreno Á, Nieto Martín MD, Galván Banqueri M, *et al.* Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26:334-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001476



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

Validation protocol of the LESS-CHRON deprescription tool in multimorbidity patients. LESS-CHRON-VALIDATION Project

Protocolo de validación de la herramienta de deprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION

Lupe Rodríguez-de Francisco¹, Aitana Rodríguez-Pérez¹, Marta Mejías-Trueba¹,
Idoia Beobide-Tellería², Ana María Juanes-Borrego³, Virginia Saavedra-Quirós⁴,
Isabel María Carrión-Madroñal¹

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Birmingham, Donosti. Spain. ³Pharmacy Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Marta Mejías Trueba
Pharmacy Department
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avenida Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla. Spain.

Email:
martamejiastrueba@hotmail.com

Received 1 April 2022;
Accepted 9 May 2022.
Early Access date (07/06/2022).
DOI: 10.7399/fh.13268

How to cite this paper

• Rodríguez-de Francisco L, Rodríguez-Pérez A, Mejías-Trueba M, Beobide-Tellería I, Juanes-Borrego AM, Saavedra-Quirós V, Carrión-Madroñal IM.
• Validation protocol of the LESS-CHRON deprescription tool in multimorbidity patients. LESS-CHRON-VALIDATION Project.
• Farm Hosp. 2022;46(5):311-5.

Abstract

Objective: Deprescribing is considered one of the main strategies available for preparing an individualized therapeutic plan in patients with multiple pathologies or complex chronic conditions. However, despite the practice has been in place for some years, there is a need for studies that support the achievement of satisfactory health outcomes, as well as tools that help implement deprescribing in routine clinical practice. The objective of this project is to analyze the impact of reducing polypharmacy, through the LESS-CHRON deprescribing tool, on a population of elderly polymedicated patients with multiple conditions.

Method: This will be a quasi-experimental, pre-and-post intervention multicenter cohort study. The variables to be analyzed will be divided into two large groups: those related to pharmacology and those related to health outcomes. They will be collected at baseline, at 3 and at 6-12 months. A first screening phase will be carried out to recruit candidate patients and obtain information about the identified deprescribing opportunities. The second phase will constitute the intervention phase, where the LESS-CHRON tool will be applied and the actual deprescribing of the drugs will be carried out.

Resumen

Objetivo: La deprescripción se considera una de las principales estrategias disponibles para el abordaje del plan terapéutico individualizado en pacientes pluripatológicos o crónicos complejos. Sin embargo, a pesar de ser una práctica ya instaurada desde hace algunos años, se reclama la necesidad de estudios que avalen la obtención de buenos resultados en salud, además de herramientas que ayuden a su desarrollo en la práctica clínica habitual. El objetivo de este proyecto es analizar el impacto en la disminución de la farmacoterapia mediante la deprescripción de fármacos, aplicando la herramienta LESS-CHRON, en una población de pacientes de edad avanzada, polimedicaada y con múltiples patologías.

Método: Estudio cuasiexperimental, pre-post, multicéntrico. Las variables a analizar se dividirán en dos grandes grupos: referidas a la esfera farmacológica y referidas a resultados en salud. Se recogerán en el momento basal, a los 3 y a los 6-12 meses. Se realizará una primera fase de *screening* para localizar a los pacientes candidatos, que permitirá obtener la información relativa a las oportunidades de deprescripción identificadas. La segunda constituirá la fase de intervención, en la que se aplicará la herramienta LESS-CHRON y se llevará a cabo la deprescripción real de los fármacos.

KEYWORDS

Deprescribing; Multimorbidity; Polypharmacy; LESS-CHRON; Chronic disease.

PALABRAS CLAVE

Desprescripción; Pacientes pluripatológicos; Polifarmacia; LESS-CHRON; Cronicidad.



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

Discussion: LESS-CHRON has been proclaimed as a suitable deprescribing tool in clinical practice. Validation of LESS-CHRON will seek to show the results that can be achieved following the deprescribing of drugs, in addition to demonstrating that the tool can reliably be used by clinicians in their routine practice. On the other hand, the results of this project may provide information leading to improving or adapting the tool itself, giving rise to a second generation of more efficient versions.

Introduction

Patients with multimorbidity (MMPs) may be defined as those suffering from two or more conditions pertaining to two or more of a series of distinctive clinical categories, lasting more than one year and requiring ongoing medical care and/or limiting the performance of activities of daily living¹. Four percent of MMPs account for the consumption of 30% of hospital and primary-care resources¹. MMPs are a heterogeneous population in terms of their age, complexity, mortality rate, limited function and vulnerability². The term patient with complex health needs (or chronic complex patient) has recently been adopted to refer to patients who meet at least one of the criteria in the MMP definition and who fall in at least one of the following categories: severe mental disorder, extreme polypharmacy, social/family-related risk, stage II or higher pressure ulcers, delirium (currently or at a previous admission to hospital), malnutrition, long-term enteral nutrition, two or more hospital admissions in the previous 12 months or alcohol abuse¹.

Current international trends for the management of these patients are based on an individualized care plans where pharmacological treatment plays an important role³. These plans require the participation of pharmacists in the multidisciplinary to ensure appropriate follow-up of MMPs. Indeed, the pharmacists have succeeded in successfully resolving issues related with these patients' drug therapy, preventing the health problems they may cause and optimizing the cost of healthcare^{4,5}.

Deprescribing has already become part and parcel of most pharmacotherapeutic optimization strategies. The concept has always been understood as a process whereby a patient's drug treatment is reviewed in order to discontinue, reduce or replace inappropriate medicines in elderly patients⁶. Although deprescribing is currently part of good prescribing practice, specialists are clamoring for more robust health outcomes-based evidence that may warrant its application, and for tools that may facilitate its widespread use in clinical practice⁶. A new deprescribing concept has emerged in the last few years as a counterpoint to the term adequacy whereby deprescribing is defined as the long-term review and evaluation of a patient's therapeutic plan with a view to discontinuing, replacing or modifying a previously prescribed drug regimen which, under certain clinical conditions, may be considered unnecessary or ill-advised from a risk/benefit perspective⁷. Moreover, a series of features have been established as characteristic of the deprescribing process, including monitoring of health variables (intended to prevent negative effects following discontinuation of a drug), and consideration of the patient's life expectancy, as an important criterion for deprescribing certain treatments.

Based on the definition above, the LESS-CHRON tool⁸ was developed in order to contribute to systematizing and developing the deprescribing process. The LESS-CHRON can be found in drug portals (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos [CADIME], Comisión Asesora en Farmacoterapia de Castilla y León [CAFICYL] and the websites of scientific societies (Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria [SEFAP], Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria [SEMFYC]) from all over Spain. They have been used in different research projects and their usefulness has been demonstrated at different levels of healthcare⁹. Internationally, it is gaining popularity as one of the most useful and easily applicable deprescribing tools for elderly patients¹⁰.

The purpose of this project was to analyze the impact of the LESS-CHRON tool on the reduction of therapeutic load by discontinuation of at least 10% of the drugs prescribed at baseline in a population of MMPs and patients with complex healthcare needs in two clinical settings.

Discusión: LESS-CHRON se ha proclamado como una herramienta adecuada para llevar a cabo la desprescripción de fármacos en la práctica clínica. La validación de la herramienta LESS-CHRON tratará de poner de manifiesto los resultados que se logran tras efectuar la desprescripción, además de demostrar su fiabilidad como herramienta, de modo que los clínicos puedan usarla como parte de su actividad asistencial con total confianza. Por otro lado, los resultados de este proyecto podrán arrojar información para la mejora o adaptación de la propia herramienta, dando lugar a una segunda generación o futuras versiones mejoradas y más eficientes.

Methods

Study design

This protocol was developed in accordance with the recommendations of the SPIRIT guidelines for reporting clinical trial protocols¹¹. It will be a quasi-experimental, pre-and-post intervention multicenter cohort (ambulatory and institutionalized patients) study. There will be a researcher in charge of coordinating the overall project and a principal investigator for each participating center. Patients will be recruited in a competitive way until the target sample size is reached, over a period of no more than 4 months from baseline. The study period will extend from patient recruitment, which is when the intervention (deprescribing) will be performed, to 6 or 12 months post-intervention, with a follow-up at 3 months.

Participation of the patients and the general public

The studied population will be made up of institutionalized (in extended care facilities or nursing homes) or ambulatory (treated in subacute care facilities or internal medicine or geriatrics outpatient units in hospitals or primary care centers) patients.

Eligibility criteria

Patients will be selected in accordance with the following inclusion criteria: age > 65 years, polypharmacy (>5 drugs), complex healthcare needs (multimorbid or chronic complex patients), institutionalized or ambulatory patients under the supervision of a multidisciplinary care team that includes a pharmacist, treated with at least one drug included in the LESS-CHRON tool, compliance with at least one of the criteria proposed; and having given their informed consent to participate in the study.

Patients who meet one or more of the following criteria will be excluded from the study: having been prescribed drugs that do not comply with the specific indication included in the tool; presence of a non-stabilized active malignant neoplasm or a disseminated metastasis, neurological or mental impairment (without a guardian or legal representative, patients in their death throes [according to the Palliative-Prognostic Index, PPI])¹².

Phases of the study

Exploratory (screening)

All patients who meet the inclusion criteria will be asked whether they wish to participate in the study, they will be explain what the study involves and will be requested to signed an informed consent form. Subsequently, they will be administered the LESS-CHRON tool, and their descriptive and outcome-related variables corresponding to the baseline will be recorded.

Intervention phase

The pharmacists in charge will identify deprescribing opportunities for each patient and prepare a deprescription report to be discussed by the multidisciplinary team, made up of physicians, nurses (in those centers where they are on staff) and pharmacists. Deprescribing decisions will be made based on the team's subjective evaluation and on the patients' clinical situation and preferences. If the decision is not to deprescribe, the drugs involved will be classified as unimplemented deprescribing opportu-

nities. The proposed intervention will be recorded in the patients' medical record.

At 3 months from the intervention, patients will be called for a follow-up visit to determine whether the deprescribed drugs need to be reintroduced. This decision will be made based on their clinical situation and the results of the analytical tests requested by the clinician, specified in the tool (health-related variables to be monitored). All treatment-related variables will be calculated at this appointment.

Subsequent follow-up visits will be scheduled at 6 and 12 months post-intervention to obtain health variables and hospital attendance patterns. Patients where no drug has been deprescribed at the first follow-up visit will be reassessed at 6 months through a telephone appointment to determine whether there have been any significant changes in their clinical situation.

All the results obtained will be subjected to a statistical analysis.

Variables

Descriptive variables (gathered at baseline)

- Sociodemographic variables: date of birth, sex, date of inclusion, main caregiver (yes/no) and type of caregiver (external/family member), current address, recruitment site.
- Pharmacological treatment: number of drugs prescribed at the time of inclusion, drug burden index (DBI) calculated using the anticholinergic load calculator¹³, number of drugs that could be deprescribed (deprescribing opportunities) and pharmacological group they belong to, number and identification of all potentially applicable LESS-CHRON criteria.
- Clinical variables: number and subtypes of diagnoses, most common comorbidities, prognosis (PROFUND index)¹⁴, degree of dependence for the performance of activities of daily living (Barthel index)¹⁵, cognitive impairment (Pfeiffer's index)¹⁶, self-perceived health status¹⁷, adherence to treatment (ARMSe questionnaire)¹⁸, degree of frailty (measured using the Comprehensive Geriatric Assessment [CGA] tool)¹⁹, number of falls 6-12 months before inclusion.
- Hospital attendance patterns (during the 6-12 months before inclusion): number of hospital admissions and days of hospitalization, number of visits to the emergency room (primary/specialized care), unplanned home visits made to the patient.

Outcome-related variables

- Main efficacy variable: drug reduction rate; it is obtained by dividing the total number of drugs deprescribed by the total number of drugs that the patient was taking at the time of inclusion, multiplied by 100.
- Secondary efficiency variables related to the treatment and to the tool:
 - Acceptance/feasibility percentage: number of drugs deprescribed divided by the number of drugs liable to deprescribing, multiplied by 100.
 - Number of drugs withdrawn per patient: mean and range of the total number of drugs eventually deprescribed.
 - Number and identification of the LESS-CHRON criteria applied following clinical assessment.
 - Pharmacological class withdrawn drugs from the same pharmacological class withdrawn as a percentage of the total of drugs withdrawn.
 - Percentage of success: number of drugs that do not need to be reintroduced at 3 months from deprescribing divided by the total of drugs deprescribed, multiplied by 100.
 - Number of criteria and their identification, related to the drugs that must be reintroduced at 3 months from withdrawal.
 - Reasons for reintroducing a drug: reasons why a deprescribed drug must be reintroduced.
 - Adverse events caused by withdrawal: potential withdrawal syndrome, rebound effect, reappearance of symptoms or reactivation of the disease.
- Secondary efficiency variables related to health outcomes: they are compared with their baseline value.

- Clinical variables: self-perception of health status, dependence on others for the performance of activities of daily living, cognitive impairment, one-year prognosis, number of falls, and mortality.
- Hospital attendance: number of hospital admissions, days of hospitalization and visits to the emergency department within 6-12 months from inclusion.
- Subgroup analysis: an exploratory subgroup analysis will be conducted based on the patients' home address (ambulatory/institutionalized), their life expectancy (according to the PROFUND index) and their level of polypharmacy.

Sample size

The sample size was determined using the GRANMO v. 7.12 calculator. A random sample of 231 individuals is sufficient to estimate for each hospital, with a 95% confidence Interval and an accuracy of ± 5 percentage units, the percentage of the population where deprescribing will be required (around 10%). The estimated percentage of reintroductions will be 40%.

Data collection and management

The data will be collected from the patients' electronic medical records and the e-prescribing modules of each participating hospital. The data will be included in a data collection logbook.

Work plan

The schedule of work for the study is presented in table 1.

Statistical analysis

Quantitative variables will be described using means and standard deviations, followed by ranges and median values, in addition to the interquartile range for asymmetrical distributions. Comparisons between groups will be made by applying Student's t test or the nonparametric Mann-Whitney U test, and correlations will be analyzed by calculating Pearson's or Spearman's linear correlation coefficients. Qualitative variables will be described by frequencies and percentages, while associations between groups will be studied by means of contingency tables and applying the chi-squared test or non-asymptotic methods. The patients' evolution over time will be analyzed using Wilcoxon's nonparametric test quantitative or ordinal variables, or McNemar's test for categorical variables.

Statistical significance will be set at a p value < 0.05 .

The data will be analyzed using the IBM SPSS 28 and R statistical software programs.

Ethical and legal aspects

The study has been approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Virgen Macarena and Virgen del Rocío hospitals in Seville, Spain. All relevant clinical best practice criteria and the principles of the Helsinki Declaration will be followed. The authors undertake to abide by such principles and all participants will be informed about the nature of the study and of its goals and will formalize their participation by signing an informed consent document.

Discussion

The LESS-CHRON criteria constitute a highly appropriate tool for deprescribing drugs in elderly patients given their methodical approach and high methodological quality, and thanks to having been validated by an inter-observer reliability study²⁰. They are also characterized by including specific implementation situations for each deprescribing proposal, which are always validated by a multidisciplinary expert panel made up of clinicians specialized in the treatment of chronic complex patients. The tool includes follow-up parameters intended to ensure a successful deprescribing process.

Against this background, validation of the LESS-CHRON tool in two different hospitals will be a crucial test of its utility. If the test is successful, clinicians will be able to use the tool in clinical practice in a reliable way. The multicenter nature of this project, which is intended to bring together clinical resources from different Spanish autonomous regions and different kinds of

Table 1. Schedule of work

Task	Month	Performed by
Administrative and financial coordination	Throughout the project	Center in charge
Preparation of an electronic data collection logbook	1	Center in charge
Call for proposals from partners and creation of a contact network	1-2	Center in charge and supporting centers
Encouraging participation, enrolment of patients, clarification of doubts prior to the beginning of field work (e-mails, meetings)	1-2	Center in charge and supporting centers
Approval of the study protocol by the hospitals' clinical research ethics committees	1-2	Center in charge and supporting centers
Patient recruitment and collection of variables	2 to 5	Principal investigator of each participating center
Follow-up visits (3er month post-recruitment) and collection of variables	5 to 8	Principal investigator of each participating center
End-of-study visits (6th month post-recruitment) and collection of variables	8 to 11	Principal investigator of each participating center
Follow-up of the participating hospitals' appointment schedules and use of REDCAP for monitoring the data collection process	2-14	Center in charge
Remote meetings (one meeting at baseline, two intermediate meetings and one final meeting)	Throughout the project	Center in charge and supporting centers
Data processing and statistical analysis	18-24	Center in charge
Dissemination of results (scientific production, videos, etc.)	18-24	Center in charge and supporting centers

health centers (large third-level hospitals, smaller rural centers and extended care facilities), and which will analyze patients treated in outpatient clinics, emergency rooms and in the home setting, will ensure a robust validation of deprescribing practices. It must be noted that the tool will be tested at sites with disparate IT systems, where deprescribing activities may be led alternatively by internal medicine physicians, family doctors or geriatricians, and where the support of pharmacists may be more or less available. It must also be mentioned that the LESS-CHRON tool will be integrated into CHRONIC-PHARMA's¹³ web and app, which will facilitate its application.

The information provided by this project may contribute to improving the LESS-CHRON tool or adapting it to the routine clinical procedures that this study may reveal as particularly complex. Moreover, the results of this study will make it possible to introduce changes to the tool, giving rise to a second-generation LESS-CHRON system where scenarios characterized by low deprescribing opportunities, low acceptance by clinicians, low rates of therapeutic burden simplification or an urgent need of drug reintroduction are suppressed or radically modified.

Funding

Spanish Hospital Pharmacy Foundation (FEFH). 2021/2022. Call for proposals. GT CRONOS (2021-02).

Acknowledgements

List of participating centers:

- Centre Forum, Hospital del Mar, Barcelona. Mónica Marín Casino.

Bibliography

- Ollero-Baturone M, Bernabéu-Wittel M, Espinosa-Almendro JM, García-Estepa R, Morilla-Herrera JC, Pascual-de la Pisa B, et al. Proceso Asistencial Integrado. Atención a pacientes pluripatológicos. 3.º ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2018.
- Bernabéu-Wittel M, Barón-Franco B, Murcia-Zaragoza J, Fuertes-Martín A, Ramos-Cantos C, Fernández-Moyano A, et al. A multi-institutional, hospital-based assessment of clinical, functional, sociofamilial and health-care characteristics of polypathological patients (PP). Arch Gerontol Geriatr. 2011;53:284-91. DOI: 10.1016/j.archger.2010.12.006
- American Geriatrics Society Expert Panel on Person-Centered Care. Person-Centered Care: A Definition and Essential Elements. J Am Geriatr Soc. 2016;64:15-8. DOI: 10.1111/jgs.13866
- Acosta-García H, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Sevilla-Sánchez D, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A, et al. Intervention effectiveness by pharmacists integrated within an interdisciplinary health team on chronic complex patients. Eur J Public Health. 2020;1:30:886-99. DOI: 10.1093/eurpub/ckz224
- De Oliveira Santos Silva R, Andrade Macêdo L, Araújo Dos Santos Júnior G, Melo Aguiar P, Pereira de Lyra Júnior D. Pharmacist-participated Medication Review in Different Practice Settings: Service or Intervention? An Overview of Systematic Reviews. PLoS One. 2019;14:e0210312. DOI: 10.1371/journal.pone.0210312
- Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. Eur J Intern Med. 2017;38:3-11. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.12.021

- Corporació de Salut del Maresme i la Selva, Barcelona. Julia González.
- Hospital Bermingham, Donosti. Idoia Beobide Tellería.
- Hospital Clinic, sede Platón Barcelona. Ana Rizo Gómez.
- Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Ana Juanes Borrego.
- Hospital Galdakao-Usansolo, Vizcaya. Pedro Gemio Zumalave.
- Hospital San Juan de Dios, Zaragoza. Alejandro J. Sastre Heres.
- Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid. Carolina Mariño Martínez.
- Hospital Universitario Joan XXIII, Tarragona. Carlos Cortés Sánchez.
- Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Madrid. Virginia Saavedra Quirós.
- Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. Eva Delgado.
- Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. Aitana Rodríguez Pérez, Marta Mejías Trueba y Lupe Rodríguez de Francisco.
- Hospital Virgen de la Victoria, Málaga. Nuria Martínez Casanova.
- Pius Hospital de Valls, Barcelona. Silvia Conde Giner.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Contribution to the scientific literature

The results from this study will provide greater scientific evidence on the actual benefits of deprescribing for patients with multimorbidity in different healthcare scenarios.

7. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martín MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):18-9. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.06.011
8. Rodríguez-Pérez A, Alfaro-Lara ER, Albiñana-Pérez S, Nieto-Martín MD, Díez-Manglano J, Pérez-Guerrero C, *et al.* Novel tool for deprescribing in chronic patients with multimorbidity: List of Evidence-Based Deprescribing for Chronic Patients criteria. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17:2200-7. DOI: 10.1111/ggi.13062
9. Esteban Jiménez O, Arroyo Aniés MP, Vicens Caldentey C, González Rubio F, Hernández Rodríguez MA, Sempere Manuel M. Deprescribing to Increase People Health or When Deprescribing Could Be the Best Pill. *Aten Primaria.* 2018;50Suppl2:70-9. DOI: 10.1016/j.aprim.2018.09.001
10. Thompson W, Lundby C, Graabæk T, Nielsen DS, Ryg J, Søndergaard J, *et al.* Tools for Deprescribing in Frail Older Persons and Those with Limited Life Expectancy: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67:172-80. DOI: 10.1111/jgs.15616
11. Chan AW, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, *et al.* SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med.* 2013;158:200-7. DOI: 10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
12. Maltoni M, Nanni O, Pirovano M, Scarpi E, Indelli M, Martini C, *et al.* Successful validation of the palliative prognostic score in terminally ill cancer patients. Italian Multicenter Study Group on Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17:240-7. DOI: 10.1016/s0885-3924(98)00146-8
13. Villalba-Moreno AM, Galván-Banqueri M, Rodríguez-Pérez A, Toscano-Guzmán MD, López-Hermoso C, Sánchez-Fidalgo S, *et al.* Chronic-pharma: New Platform for Chronic Patients Pharmacotherapy Optimization. *J Med Syst.* 2022;46(4):18. DOI: 10.1007/s10916-022-01808-0
14. Bernabéu-Wittel M, Ollero-Baturone M, Moreno-Gaviño L, Barón-Franco B, Fuertes A, Murcia-Zaragoza J, *et al.* Development of a new predictive model for poly-pathological patients. The PROFUND index. *Eur J Intern Med.* 2011;22:311-7. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.11.012
15. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14:61-5.
16. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433-41. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1975.tb00927.x
17. DeSalvo KB, Bloser N, Reynolds K, He J, Muntner P. Mortality prediction with a single general self-rated health question. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21:267-75. DOI: 10.1111/j.1525-1497.2005.00291.x
18. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Primaria.* 2017;49:459-64. DOI: 10.1016/j.aprim.2016.11.008
19. Amblàs-Novellas J, Martori JC, Molist Brunet N, Oller R, Gómez-Batiste X, Espauella Panicot J. Índice frágil-VIG: diseño y evaluación de un índice de fragilidad basado en la Valoración Integral Geriátrica. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2017;52:119-27. DOI: 10.1016/j.regg.2016.09.003
20. Rodríguez Pérez A, Alfaro Lara ER, Sierra Torres MI, Villalba Moreno Á, Nieto Martín MD, Galván Banqueri M, *et al.* Validation of the LESS-CHRON criteria: reliability study of a tool for deprescribing in patients with multimorbidity. *Eur J Hosp Pharm.* 2019;26:334-8. DOI: 10.1136/ejpharm-2017-001476