



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

Editorial

- 317** **Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible**
Catherine Duggan, Josep M. Guiv-Segura

Originales

- 319** **Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida**
Juan Andrés Arrieta-Martínez, Jorge Iván Estrada-Acevedo, Carlos Alberto Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Juan Alberto Serna, Paulo Andrés Giraldo, Óscar Quirós-Gómez
- 327** **Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España**
Ángeles Castro, Pilar Díaz, Pere Domingo, Cristina García-Yubero, Juan E. Losa-García, Antonio Castro, Neus Vidal-Vilar, Susana Aceituno
- 335** **Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias**
Andrea Cuartero-Martínez, Gonzalo Hermelo-Vidal, Ana Castro-Balado, Ángeles Gómez-García, Miguel González-Barcia, Francisco José Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro, Cristina Mondelo-García
- 340** **Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias**
Ana María Álvarez-Díaz, Gabriel Mercadal-Orfila, Esther Ramírez-Herráiz, Joaquín Borrás-Blasco

Original breve

- 346** **Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo**
Paula García-Sánchez, Carolina del Pino-Bellido, Cristina de Miguel-Cáceres, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez

Revisiones

- 350** **Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria**
Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina
- 359** **Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática**
Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Benito García-Díaz, Emilia Barcia-Hernández

Artículo especial

- 367** **El beneficio del paciente como objetivo de la humanización**
Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Eduardo López-Briz

Protocolo

- 372** **Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL**
José Seijas-Amigo, Ángel Salgado-Barreira, Rosana Castelo-Domínguez, Mercedes Pereira-Piá, Moisés Rodríguez-Mañero, José Ramón González-Juanatey, en representación del grupo de estudio SEVERAL

Índice Anual

- 380** **Índice Anual**



Farmacia HOSPITALARIA

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

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



Directora

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

Subdirectora

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

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

Farmacia Hospitalaria está indizada en:

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

Cuadro estadísticas SJR

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

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



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



sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Serrano n. 40 2º Dcha.
28001 Madrid (España)

Soporte editorial

Grupo Aula Médica S.L.
C/ Gandía, 1 - Local 9-A
28007 Madrid (España)

Contacto principal

Secretaría del consejo editor de Farmacia Hospitalaria
farmhosp@sefh.es

Contacto de soporte

Responsable editorial
Correo electrónico: farmhosp@grupoaulamedica.com

Dep. Legal: M-39.835-2012

SVP: 20-12-R-CM

ISSN-L: 1130-6343



Farmacia HOSPITALARIA

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

JUNTA DE GOBIERNO SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA



Presidenta

Dña. Olga Delgado Sánchez

Vicepresidente

D. Jorge Nicolás Pico

Tesorero

D. José Antonio Marcos Rodríguez

Secretaria

Dña. Cecilia Martínez Fernández-Llamazares

Delegado Autonómico Andalucía

Dña. Begoña Tortajada Goitia

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

D. Pablo de la Cruz Murie

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

Dña. Rosa Fuster Ruiz de Apodaca

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Canarias

D. Fernando Gutiérrez Nicolás

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Belén Padrón Rodríguez

Delegado Autonómico Cantabria

D. David Gómez Gómez

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. M. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nugal 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 Queralta 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 Mangués Bafalluy
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Barcelona. España
mmangués@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/prospero/), Registro Español de Ensayos Clínicos (<https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>), Registro Europeo

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

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

Características de los diferentes tipos de artículos

Tipo de artículo	Resumen (palabras máximo)	Texto (palabras máximo)	Tablas y figuras (máximo)	Referencias (máximo)	Autoría (personas máximo)
Editoriales	-	1.500 palabras	-	15	2
Originales	Estructurado 350 palabras	3.000 palabras	4	30	8
Originales breves	Estructurado 200 palabras	1.500 palabras	2	15	6
Revisión	Estructurado 350 palabras	5.500 palabras	6	100	6
Casos clínicos	-	1.000 palabras	2	10	6
Cartas al director	-	600 palabras	1	5	4
Especiales	350 palabras	5.000 palabras	4-5	60	-
Documentos de consenso	350 palabras	-	-	-	-
Protocolo	Estructurado 350 palabras	2.500 palabras	1	20	6

Normas de presentación

Aspectos formales del artículo

Farmacia Hospitalaria publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante y, en todo caso, ha de incluir tanto un resumen en español como en inglés.

El texto debe presentarse en formato Word con letra de tamaño 12 ppi de cuerpo, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere. Las unidades de medida se expresarán en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separarán de las unidades mediante una coma y los millares se indicarán mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (decimales mediante un punto y millares con una coma).

Recomendaciones para la publicación

Farmacia Hospitalaria se adhiere a los «Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para la publicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos se deberán seguir las directrices promulgadas por el Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano; texto disponible en: <http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/guidelines-traducidas-2007.pdf>

A la hora de redactar artículos sobre farmacoeconomía se deberá seguir el Consenso sobre Criterios en Economía de la Salud; texto disponible en: <http://dare.uvu.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/gsv/v33n2/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 6.
Noviembre-Diciembre 2022

Editorial

- 317 **Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible**

Catherine Duggan, Josep M. Guiv-Segura

Originales

- 319 **Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida**

Juan Andrés Arrieta-Martínez, Jorge Iván Estrada-Acevedo, Carlos Alberto Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Juan Alberto Serna, Paulo Andrés Giraldo, Óscar Quirós-Gómez

- 327 **Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España**

Ángeles Castro, Pilar Díaz, Pere Domingo, Cristina García-Yubero, Juan E. Losa-García, Antonio Castro, Neus Vidal-Vilar, Susana Aceituno

- 335 **Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias**

Andrea Cuartero-Martínez, Gonzalo Hermelo-Vidal, Ana Castro-Balado, Ángeles Gómez-García, Miguel González-Barcia, Francisco José Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro, Cristina Mondelo-García

- 340 **Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias**

Ana María Álvarez-Díaz, Gabriel Mercadal-Orfila, Esther Ramírez-Herráiz, Joaquín Borrás-Blasco

Original breve

- 346 **Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo**

Paula García-Sánchez, Carolina del Pino-Bellido, Cristina de Miguel-Cáceres, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez

Revisiones

- 350 **Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria**

Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina

- 359 **Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática**

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Benito García-Díaz, Emilia Barcia-Hernández



Sumario *(cont.)*

Volumen 46. Número 6.
Noviembre-Diciembre 2022

Artículo especial

- 367 **El beneficio del paciente como objetivo de la humanización**
Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Eduardo López-Briz

Protocolo

- 372 **Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL**
José Seijas-Amigo, Ángel Salgado-Barreira, Rosana Castelo-Domínguez, Mercedes Pereira-Pía, Moisés Rodríguez-Mañero, José Ramón González-Juanatey, en representación del grupo de estudio SEVERAL

380 **Índice Anual**



Farmacia HOSPITALARIA

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

Contents

Volume 46. Number 6.
November-December 2022

Editorial

- 317 How pharmacy can transform and contribute to the global agenda on sustainable development
Catherine Duggan, Josep M. Guiv-Segura

Originals

- 319 Related factors to non-adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients
Juan Andrés Arrieta-Martínez, Jorge Iván Estrada-Acevedo, Carlos Alberto Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Juan Alberto Serna, Paulo Andrés Giraldo, Óscar Quirós-Gómez
- 327 Analysis of the costs associated with the follow-up of HIV patients discontinuing antiretroviral treatment due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity in Spain
Ángeles Castro, Pilar Díaz, Pere Domingo, Cristina García-Yubero, Juan E. Losa-García, Antonio Castro, Neus Vidal-Vilar, Susana Aceituno
- 335 Stability of insulin eye drops in the treatment of refractory corneal ulcers
Andrea Cuartero-Martínez, Gonzalo Hermelo-Vidal, Ana Castro-Balado, Ángeles Gómez-García, Miguel González-Barcia, Francisco José Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro, Cristina Mondelo-García
- 340 Humanization Guide of the Spanish Society of Hospital Pharmacy for patients with inflammatory immune-mediated diseases
Ana María Álvarez-Díaz, Gabriel Mercadal-Orfila, Esther Ramírez-Herráiz, Joaquín Borrás-Blasco

Brief original

- 346 Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study
Paula García-Sánchez, Carolina del Pino-Bellido, Cristina de Miguel-Cáceres, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez

Reviews

- 350 Processes implemented and activities carried out by the pharmacists during the COVID-19 pandemic: A scoping review
Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina
- 359 Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients: A systematic review
Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Benito García-Díaz, Emilia Barcia-Hernández



Contents *(cont.)*

Volume 46. Number 6.
November-December 2022

Special article

367 Patient benefit as a goal of humanization

Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Eduardo López-Briz

Protocol

372 Semaglutide versus GLP-1 agonists. Effectiveness, safety, and quality of life in patients with diabetes mellitus 2.

The SEVERAL study

José Seijas-Amigo, Ángel Salgado-Barreira, Rosana Castelo-Domínguez, Mercedes Pereira-Pía, Moisés Rodríguez-Mañero, José Ramón González-Juanatey, on behalf of the SEVERAL study group

380 Annual Index



EDITORIAL

Artículo bilingüe inglés/español

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible

How pharmacy can transform and contribute to the global agenda on sustainable development

Catherine Duggan¹, Josep M. Guiu-Segura²¹International Pharmaceutical Federation, La Haya. Países Bajos. ²Consorti de Salut i Social de Catalunya, Barcelona. España. International Pharmaceutical Federation, La Haya. Países Bajos.

Autor para correspondencia

Josep M Guiu-Segura
International Pharmaceutical Federation (FIP),
Andries Bickerweg 5
2517 JP The Hague, The Netherlands.Correo electrónico:
pepguiu@gmail.comRecibido el 1 de noviembre de 2022;
aceptado el 8 de noviembre de 2022.
Early Access date (11/13/2022).

DOI: 10.7399/fh.11303

Cómo citar este trabajo

- Duggan C, Guiu-Segura JM. Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible.
- Farm Hosp. 2022;46(6):317-8.

Durante el 80.º Congreso Mundial de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas, celebrado en Sevilla (España), en septiembre de 2022, la Federación Internacional Farmacéutica (FIP) ha presentado una hoja de ruta global para la farmacia en apoyo de la Agenda de Desarrollo Sostenible 2030 de la Organización de Naciones Unidas (ONU). Esta hoja de ruta ofrece a los miembros y colaboradores de la federación una visión estratégica de la misión de la FIP para avanzar y transformar la farmacia en el mundo, incluyendo la contribución a la agenda global sobre el desarrollo sostenible¹. La hoja de ruta pretende ser una herramienta habilitadora para los miembros de la FIP, no sólo proporcionando una trayectoria hacia adelante para la profesión en términos de desarrollo sostenible, sino también para la cobertura sanitaria universal a través de la farmacia, habilitada por los Objetivos de Desarrollo (OD) de la FIP² —de los cuales el OD 21 es la sostenibilidad en la farmacia— y arraigada en la visión de la FIP de un “mundo en el que todos se benefician del acceso a medicamentos y a una atención farmacéutica seguros, eficaces, de calidad y asequibles”¹.

La FIP está comprometida en apoyar a sus miembros en función de sus necesidades, prioridades y capacidades. Reconoce que no hay un modelo único que sirva para todos y que el desarrollo sostenible en una región o país no será igual que en otro. La FIP también reconoce la importancia de forjar nuevas colaboraciones y alianzas y reforzar las existentes. Aunque es ampliamente conocido que la FIP mantiene relaciones oficiales con la Organización Mundial de la Salud (OMS) desde 1948, la FIP reafirmó esta relación con un Memorando de Entendimiento³ en 2019 con la OMS sobre el apoyo a las iniciativas en tema de recursos humanos en salud, atención primaria de salud y cobertura sanitaria universal, impulsadas por la Agenda 2030 de la ONU.

Después de un paréntesis de tres años en que se interrumpió el congreso mundial de la FIP debido a la pandemia de COVID-19, Sevilla fue la ciudad de acogida para farmacéuticos, investigadores farmacéuticos y profesores de farmacia de todo el mundo. Bajo el lema “La farmacia unida en la recuperación de la atención sanitaria”, el congreso abordó los nuevos retos que se han generado desde el último congreso mundial de la FIP en 2019, así como las nuevas oportunidades que se han presentado para la profesión farmacéutica⁴.

De la misma forma que la pandemia de COVID-19 ha puesto a prueba la respuesta de los sistemas sanitarios hasta sus límites, los farmacéuticos han demostrado ser una parte integral de los mismos. Con los nuevos retos planteados por la pandemia de COVID-19 aún vigentes y en la mente de los profesionales sanitarios, debemos aprovechar la oportunidad para crear planes integrales para gestionar mejor las potenciales crisis sanitarias que se presenten en un futuro. Distintos aspectos de la pandemia pueden servir como plataformas útiles para desarrollar mejores planes para futuras emergencias y acelerar el cambio en los sistemas sanitarios⁴. Es nuestra responsabilidad analizar las experiencias desarrolladas durante la pandemia y buscar soluciones para avanzar en el bienestar de la sociedad mundial.

Aunque la pandemia de COVID-19 sigue activa, en estos momentos se está reflexionando sobre cómo aplicar los cambios en la prestación de asistencia sanitaria en las pospandemia basándose en las lecciones aprendidas durante el período de emergencia sanitaria global⁵. Como elemento esencial dentro de la atención sanitaria, la farmacia ha demostrado tanto su capacidad de innovación como de desarrollo de soluciones para apoyar a los sistemas sanitarios y a los pacientes. Algunos ejemplos son la telefarmacia (que ha permitido la prestación de servicios profesionales a distancia a pacientes

PALABRAS CLAVE

Desarrollo sostenible; Farmacia; Servicios clínicos farmacéuticos; Educación farmacéutica.

KEYWORDS

Sustainable development; Pharmacy; Clinical Pharmacy Services; Pharmacy Education.



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

con enfermedades no transmisibles), el desarrollo de nuevas vacunas y el apoyo a los sistemas sanitarios mediante la vacunación de la población.

Factores clave

Una herramienta importante para identificar y comunicar nuestras experiencias y aprendizajes sobre la pandemia es el Observatorio Farmacéutico Global (GPO, por sus siglas en inglés) de la FIP⁶. Desarrollado y mantenido por la FIP, el GPO es un centro de datos a nivel global mundial sobre el trabajo de promoción de los miembros y colaboradores de la FIP, incluyendo las áreas de desarrollo de políticas, toma de decisiones, el avance de la práctica farmacéutica, la salud y las ciencias de la vida, la educación y la capacitación y, por supuesto, la inteligencia de la fuerza laboral farmacéutica. El GPO busca recopilar y validar datos globales sobre la formación y la profesión farmacéutica, los datos científicos y la práctica farmacéutica que alimentarán los indicadores de desarrollo global de la FIP de manera efectiva y eficiente. El GPO llevará a cabo análisis integrales y proporcionará información accesible y de calidad que respalde a las organizaciones miembros de la FIP en su trabajo.

El GPO es uno de los seis facilitadores estratégicos y organizativos clave para alcanzar nuestro objetivo en 2030, siendo los otros cinco:

- La Plataforma de la FIP para la Provisión a través de Alianzas (se estableció en 2021 para proporcionar una plataforma global para desarrollar y apoyar a los miembros de la FIP a través de alianzas. Incluye el Sello FIP, que reconoce las alianzas basadas en la prestación de calidad para apoyar las necesidades y prioridades de los miembros de la FIP).
- Programas regionales de participación y apoyo de la FIP.
- Programas de transformación de la FIP.
- El FIP Hub (que apoyará principalmente la aplicación continua de los objetivos de desarrollo de la FIP, reuniendo elementos de desarrollo de profesión, la práctica farmacéutica y la investigación).
- Los métodos de trabajo de la FIP.

En el marco de estos factores clave se encuentran numerosos proyectos de la FIP, todos ellos cruciales para la transformación de nuestra profesión y su contribución a la Agenda global. Entre ellos se encuentran la respuesta a la COVID-19 y la preparación para las pandemias (que forman parte del nuevo programa SustainabilityRx⁷ de la FIP, junto con el medio ambiente y la salud planetaria), y el trabajo sobre inmunización (en el marco del programa de prevención de enfermedades de la FIP⁸).

La labor de la FIP es muy amplia y variada, y va desde la reducción de la resistencia a antimicrobianos hasta el apoyo a la labor humanitaria. La FIP ha defendido el papel de los farmacéuticos en la prevención de las resistencias durante años, pero la reciente creación de la Comisión de la FIP sobre resistencias antimicrobianas⁹ tiene como objetivo seguir facilitando la contribución de la profesión en todo el mundo a través de la vigilancia, el seguimiento del uso y la resistencia a los antimicrobianos y la regulación. La FIP también apoya activamente a la profesión para cubrir necesidades en tiempos de emergencia. Por ejemplo, cuando se produjo la invasión de Ucrania en febrero de 2022, la FIP respondió a

una petición directa de apoyo de su organización miembro ucraniana. Ese apoyo se produjo en distintos aspectos, como la elaboración de tablas de equivalencia entre medicamentos registrados en Ucrania y los disponibles en otros países, y el suministro de medicamentos esenciales a través de un fondo específico de la FIP. La FIP también apoya a los farmacéuticos en el ámbito humanitario, por ejemplo, a través de su marco de competencias⁹.

El trabajo reciente de nuestra federación también ha comprendido:

- Abordar las deficiencias en la educación sanitaria digital a través de un curso de "formación de formadores"¹⁰.
- Inspirar a las mujeres que inician su carrera en las ciencias farmacéuticas/ formación farmacéutica con la primera lista de FIPWiSE Rising Stars¹¹.
- Facilitar varios recursos para apoyar la transformación de la práctica farmacéutica en salud mental, enfermedades respiratorias crónicas, cáncer y enfermedades cardiovasculares.
- La elaboración de herramientas para abordar las desigualdades en la educación farmacéutica¹² y un marco de competencia global para la formación en farmacia¹³.
- Los posicionamientos o declaraciones políticas¹¹ para el desarrollo de la profesión en aspectos como los test *point-of-care*, el desarrollo profesional continuo, la garantía de calidad de la farmacia y la formación científica farmacéutica.
- Dar a conocer el compromiso de la farmacia con un mundo más saludable en más de 140 países a través de la campaña del Día Mundial del Farmacéutico 2022 (World Pharmacist Day) de la FIP¹⁴.

Todas estas áreas de trabajo combinadas son las que garantizarán la transformación y la capacidad de nuestra profesión para contribuir a la Agenda 2030.

Hitos definidos

Una de las conclusiones más importantes del congreso mundial de la FIP celebrado en Sevilla fue que los farmacéuticos se están presentando como profesionales sanitarios que aportan un valor añadido a los pacientes y a los sistemas de salud. Además, los farmacéuticos han ampliado sus servicios a los pacientes desde que comenzó la pandemia. Sin embargo, será necesario evaluar estos servicios, ya que es probable que sólo se reconozca lo que es medible. De hecho, la hoja de ruta de la FIP establece hitos para la federación hasta 2030. Estos incluyen una Cumbre de Ministros de Sanidad de la FIP en 2023 para exponer el impacto de la farmacia, el lanzamiento formal del FIP Hub, la renovación del plan estratégico de la FIP (que cubrirá de 2025 a 2029), la optimización del impacto con los ministros de sanidad, y la evaluación de cómo la FIP ha cumplido con la Agenda de la ONU.

Os invitamos a explorar la nueva hoja de ruta global de la FIP, a considerar cómo contribuirá al avance sostenible de la farmacia en todo el mundo y a definir vuestros propios hitos profesionales hasta 2030.

Conflictos de interés

Sin conflictos de interés.

Bibliografía

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Global Roadmap 2030: Sustainable advancement for pharmacy worldwide High-level Report by the FIP Bureau. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2022.
2. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals: Transforming global pharmacy [Internet]. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2020.
3. FIP. International Pharmaceutical Federation News archive. WHO and FIP affirm collaboration to ensure healthy lives and well-being [internet] [consultado 17/10/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/news?news=newsitem&newsitem=282>
4. Jordan D, Guiu-Segura JM, Sousa-Pinto G, Wang LN. How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world. *Farm Hosp*. 2021;45(2):89-95.
5. FIP. Prevention [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://prevention.fip.org/>
6. FIP Global Pharmaceutical Observatory (GPO) [internet] [consultado 15/10/2022]. Disponible en: <https://gpo.fip.org/>
7. FIP. Sustainability [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://sustainability.fip.org/>
8. Antimicrobial resistance. International Pharmaceutical Federation AMR is now a global public health challenge and an escalating threat to the control of infectious diseases worldwide. Fighting AMR is a major priority of the International Pharmaceutical Federation [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/antimicrobial-resistance>
9. FIP Global Humanitarian Competency Framework. Supporting pharmacists and the pharmaceutical workforce in a humanitarian arena [internet]. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2020 [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/file/5130>
10. FIPx courses. International Pharmaceutical Federation [Internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/fipx-courses>
11. International Pharmaceutical Federation [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/>
12. FIP toolkit inequities in pharmaceutical education. International Pharmaceutical Federation [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/inequitiesineducation>
13. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Global Competency Framework for Educators & Trainers in Pharmacy (FIP-GCFE), Version 1. La Haya; 2022.
14. World Pharmacists Day. International Pharmaceutical Federation [internet] [consultado 02/11/2022]. Disponible en: <https://www.fip.org/world-pharmacists-day>



EDITORIAL

Bilingual edition English/Spanish

How pharmacy can transform and contribute to the global agenda on sustainable development

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible

Catherine Duggan¹, Josep M. Guiu-Segura²

¹International Pharmaceutical Federation, The Hague, The Netherlands. ²Consorci de Salut i Social de Catalunya, Barcelona, España. International Pharmaceutical Federation, The Hague, The Netherlands.

Author of correspondence

Josep M Guiu-Segura
International Pharmaceutical Federation (FIP),
Andries Bickerweg 5
2517 JP The Hague, The Netherlands.

Email:
pepguiu@gmail.com

Received 1 November 2022;
Accepted 8 November 2022.
Early Access date (11/13/2022).
DOI: 10.7399/fh.11303

How to cite this paper

- Duggan C, Guiu-Segura JM. How pharmacy can transform and contribute to the global agenda on sustainable development.
- Farm Hosp. 2022;46(6):317-8.

During the 80th World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, held in Seville, Spain, in September 2022, the International Pharmaceutical Federation (FIP) launched a global roadmap for pharmacy in support of the United Nations (UN) 2030 Sustainable Development Agenda. This roadmap provides the federation's members and partners with a strategic overview of FIP's mission to advance and transform pharmacy worldwide, including contribution to the global agenda on sustainable development¹. The roadmap is intended as an enabling tool for FIP members, not only providing a forward path for the profession in terms of sustainable development, but also for universal health coverage through pharmacy, enabled by the FIP Development Goals (DGs)² —of which DG 21 is sustainability in pharmacy— and anchored to FIP's vision of a “world where everyone benefits from access to safe, effective, quality and affordable medicines and pharmaceutical care”¹.

FIP is committed to supporting its members based on their needs, priorities and capacities. It recognises that there is no one-size fits-all model and that sustainable development in one place, region or country will not look the same in another. FIP also recognises the importance of forging new partnerships and alliances and reinforcing existing ones. While it is widely known that FIP has been in official relations with the World Health Organization (WHO) since 1948, FIP bolstered this relationship with a Memorandum of Understanding³ in 2019 with the WHO for specific work to support initiatives in human resources for health, primary health care and universal health coverage, driven by the UN 2030 agenda.

After a gap of three years interrupting FIP's world congress due to the COVID-19 pandemic, the city of Seville was the venue for pharmacists, pharmaceutical scientists and pharmacy educators from around the world

to reunite face to face. Under the theme “Pharmacy united in the recovery of health care”, the congress addressed the new challenges that have arisen since FIP's world congress in 2019, and the opportunities that lie ahead for the pharmaceutical profession⁴.

As the COVID-19 pandemic has tested health systems to their limits, pharmacy professionals have shown themselves to be an integral part of them. With the challenges presented by the COVID-19 pandemic still current and on the minds of healthcare professionals, we must take the opportunity to create more comprehensive plans to better manage health crises that may be on the horizon. Several features of the pandemic may serve as useful springboards to develop better plans for future emergencies and accelerate change in our healthcare systems⁴. It is our responsibility to review our shared experiences and search for solutions to advance the well-being of global communities.

Although the COVID-19 pandemic is still active, stakeholders are thinking about how to implement post-pandemic changes to healthcare delivery based on lessons learnt during the global emergency⁵. As an essential actor within health care, pharmacy has shown both innovation and the ability to develop solutions to support healthcare systems and patients. Examples include telepharmacy (which has enabled remote counselling of patients with non-communicable diseases), development of new vaccines, and supporting healthcare systems by vaccinating the public.

Key enablers

A major tool for identifying and communicating our pandemic experiences and learnings is the FIP Global Pharmaceutical Observatory (GPO)⁶.

KEYWORDS

Sustainable development; Pharmacy; Clinical Pharmacy Services; Pharmacy Education.

PALABRAS CLAVE

Desarrollo sostenible; Farmacia; Servicios clínicos farmacéuticos; Educación farmacéutica.



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

Developed and maintained by FIP, the GPO is a worldwide data hub informing the advocacy work of FIP members and partners including in areas of policy development, decision-making, the advancement of pharmaceutical practice, health and life-sciences, education, and skills training, and, of course, workforce intelligence. The GPO seeks to collate and validate global data on pharmacy and pharmaceutical education and workforce, practice and science that will feed into the FIP DG indicators effectively and efficiently. The GPO will undertake comprehensive analyses and provide accessible, quality intelligence that supports FIP member organisations in their work.

The GPO is, in fact, one of six key strategic and organisational enablers to reach our 2030 destination, the other five being:

- The FIP Platform for Provision through Partnerships (this was established in 2021 to provide a global platform to engage, develop and support FIP members through partnerships. It includes the FIP Seal, which recognises partnerships based on quality provision to support FIP member needs and priorities).
- FIP regional engagement and support programmes.
- FIP transformation programmes.
- The FIP Hub (which will primarily support continued implementation of the FIP Development Goals, bringing together workforce development, pharmaceutical practice and science elements).
- FIP ways of working.

Under these key enablers are numerous FIP projects, all of which are vital to the transformation of our profession and its contribution to the global agenda. These include COVID-19 and pandemic preparedness (part of FIP's new SustainabilityRx programme⁷ of work alongside environment and planetary health), and work on immunisation (under FIP's disease prevention programme⁵).

FIP's work is wide-reaching and extremely varied, ranging from reducing antimicrobial resistance (AMR) to supporting humanitarian work. FIP has advocated the role of pharmacists in preventing AMR for many years, but the recent establishment of the FIP Commission on AMR⁸ aims to continue to facilitate the contribution of the profession around the world through surveillance, monitoring of antimicrobial use and resistance and regulation. FIP is also active in supporting the profession to meet needs in times of emergency. When the invasion of Ukraine took place in February, for example, FIP responded to a direct request for support from its Ukrainian member organisation. That support took many forms, including producing tables of equivalence between medicines registered in Ukraine and those available in other countries, and supply of essential medicines through a dedicated

FIP fund. FIP is also supporting pharmacists in the humanitarian arena, for example, through its competency framework⁹ to guide development.

Our federation's recent work has also included:

- Addressing gaps in digital health education through a "Train the trainer" course¹⁰.
- Inspiring early career women in pharmaceutical sciences/education with the first FIPWiSE Rising Stars list¹¹.
- Making available several new resources to support practice transformation in mental health, chronic respiratory diseases, cancer and cardiovascular disease.
- Producing a toolkit for addressing inequities in pharmaceutical education¹² and a global competency framework for educators and trainers in pharmacy¹³.
- Policy statements¹¹ to support the profession with point-of-care testing, continuing professional development, and quality assurance of pharmacy and pharmaceutical sciences education.
- Making known pharmacy's commitment to a healthier world in at least 140 countries and territories through FIP's World Pharmacist Day 2022 campaign¹⁴.

It is all these many areas of work combined that will ensure transformation and our profession's ability to contribute to the 2030 agenda.

Milestones defined

One of the most important conclusions of the FIP world congress in Seville was that pharmacists are emerging as true healthcare professionals who add value for patients and for health systems. Moreover, pharmacists have expanded their services to patients since the pandemic began. However, evaluation of these services will be required because only that which is measurable is likely to be recognised. Indeed, the FIP roadmap sets out milestones for the federation to 2030. These include a FIP Health Ministers Summit in 2023 to showcase evidence of the impact of pharmacy, formal launch of the FIP Hub, renewal of FIP's strategic plan (to cover 2025 to 2029), further refinement of delivery and impact with health ministers, and evaluation of how FIP has delivered on the UN agenda.

We invite you to explore the new FIP global roadmap, to consider how you will contribute to sustainable advancement of pharmacy worldwide, and to define your own professional milestones to 2030.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Bibliography

1. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Global Roadmap 2030: Sustainable advancement for pharmacy worldwide High-level Report by the FIP Bureau. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2022.
2. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Development Goals: Transforming global pharmacy [internet]. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2020.
3. FIP. International Pharmaceutical Federation News archive. WHO and FIP affirm collaboration to ensure healthy lives and well-being [internet] [accessed 10/17/2022]. Available at: <https://www.fip.org/news?news=newsitem&newsitem=282>
4. Jordan D, Guiu-Segura JM, Sousa-Pinto G, Wang LN. How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world. *Farm Hosp.* 2021;45(2):89-95.
5. FIP. Prevention [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://prevention.fip.org/>
6. FIP Global Pharmaceutical Observatory (GPO) [internet] [accessed 10/15/2022]. Available at: <https://gpo.fip.org/>
7. FIP. Sustainability [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://sustainability.fip.org/>
8. Antimicrobial resistance. International Pharmaceutical Federation AMR is now a global public health challenge and an escalating threat to the control of infectious diseases worldwide. Fighting AMR is a major priority of the International Pharmaceutical Federation [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/antimicrobial-resistance>
9. FIP Global Humanitarian Competency Framework. Supporting pharmacists and the pharmaceutical workforce in a humanitarian arena [internet]. La Haya: International Pharmaceutical Federation; 2020 [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/file/5130>
10. FIPx courses. International Pharmaceutical Federation [Internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/fipx-courses>
11. International Pharmaceutical Federation [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/>
12. FIP toolkit inequities in pharmaceutical education. International Pharmaceutical Federation [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/inequitiesineducation>
13. International Pharmaceutical Federation (FIP). The FIP Global Competency Framework for Educators & Trainers in Pharmacy (FIP-GCFE), Version 1. La Haya; 2022.
14. World Pharmacists Day. International Pharmaceutical Federation [internet] [accessed 11/02/2022]. Available at: <https://www.fip.org/world-pharmacists-day>



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida

Related factors to non-adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients

Juan Andrés Arrieta-Martínez¹, Jorge Iván Estrada-Acevedo², Carlos Alberto Gómez³, Juliana Madrigal-Cadavid², Juan Alberto Serna², Paulo Andrés Giraldo², Óscar Quirós-Gómez⁴

¹Fundación Hospital San Pedro, Pasto, Colombia. ²Grupo Farmacoepidemiología y Gestión de Riesgo, +Helpharma IPS, Colombia. ³Grupo Generación de valor en Salud, Omnivida, Medellín, Colombia. ⁴Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Autor para correspondencia

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

Correo electrónico:
jmadrigal@helpharma.com

Recibido el 9 de julio de 2021;
aceptado el 1 de agosto de 2022.
Early Access date (10/26/2022).
DOI: 10.7399/fh.11793

Cómo citar este trabajo

Arrieta-Martínez JA, Estrada-Acevedo JI, Gómez CA, Madrigal-Cadavid J, Serna JA, Giraldo PA, et al. Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida. *Farm Hosp.* 2022;46(6):319-26.

Resumen

Objetivo: Identificar los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana/sida atendidos entre 2017 y 2020 en diferentes ciudades de Colombia.

Método: Se realizó un estudio observacional, de corte transversal y retrospectivo, con una población de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana/sida atendidos entre 2017 a 2020. Se aplicaron las escalas Morisky-Green, el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación y la escala simplificada para detectar problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral, para determinar la adherencia de los pacientes. Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar los factores que mejor explican la no adherencia.

Resultados: Se evaluaron 9.835 pacientes, de los cuales el 74,4% eran hombres, el 71,1% tenían una edad entre 18 a 44 años, el 76,0% cursó como máximo hasta secundaria, el 78,1% eran solteros y el 97,6% residían en zona urbana. Se encontró una proporción de no adherencia al tratamiento del 10% después de aplicar tres escalas diferentes a cada paciente. Las personas que presentaron algún problema relacionado con los medicamentos tuvieron un riesgo significativamente mayor de no ser adherentes, al igual que aquellos que tuvieron alguna reacción adversa a los medicamentos antirretrovirales.

Abstract

Objective: To identify sociodemographic, clinical, and pharmacological factors associated with nonadherence to antiretroviral treatment in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome treated between 2017 and 2020 in four cities in Colombia.

Method: An observational, cross-sectional, retrospective study was conducted of a population of patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome treated between 2017 and 2020. The Morisky-Green scale, the simplified medication adherence questionnaire, and the simplified scale to detect adherence problems to antiretroviral treatment were applied to determine patient adherence. A binomial multiple logistic regression was performed to evaluate the factors that best explain nonadherence.

Results: A total of 9,835 patients were evaluated, of whom 74.4% were men, 71.1% were aged between 18 and 44 years, 76.0% had attended at most secondary school, 78.1% were single, and 97.6% resided in an urban area. After applying three different scales to each patient, 10% of the study population were identified as nonadherent to treatment. The risk of nonadherence was significantly higher in patients who presented any drug-related problem or had an adverse reaction to antiretroviral drugs.

Conclusions: The variables most strongly associated with nonadherence

PALABRAS CLAVE

Cumplimiento de la medicación; VIH; Fármacos anti-VIH; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

KEYWORDS

Medication adherence; HIV; Anti-HIV agents; Drug-related side effects and adverse reactions.



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

Conclusiones: Los problemas relacionados con el uso de medicamentos, las reacciones adversas a medicamentos, los antecedentes de no adherencia al tratamiento y el consumo de sustancias psicoactivas fueron las variables que más se asociaron con la no adherencia al tratamiento antirretroviral.

Introducción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sigue siendo en la actualidad un problema de salud pública a nivel mundial. Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales del año 2018 había aproximadamente 38 millones de personas con VIH, y a lo largo de la historia esta patología se ha cobrado más de 32 millones de vidas¹. El VIH es una infección crónica en la que se invierten recursos dirigidos a fortalecer su prevención, el acceso a la atención en salud y cuyo control a nivel individual depende en gran medida de la adherencia al tratamiento antirretroviral (ARV)^{2,3}.

Según la OMS, y con base en las definiciones de Haynes y Rand⁴, la adherencia al tratamiento puede ser entendida como "El grado en que el comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del estilo de vida) se corresponde con las recomendaciones acordadas por un prestador de asistencia sanitaria". En el paciente con VIH/sida, la rápida velocidad de replicación y mutación del virus exige una alta adherencia al tratamiento farmacológico que permita disminuir la carga viral y que la farmacoterapia sea efectiva^{3,5}.

El tratamiento ARV ha sido la intervención más efectiva en términos de supervivencia y reducción de la morbimortalidad en los pacientes con VIH⁶. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes aún presentan fracaso virológico^{7,8}, debido principalmente a la falta de adherencia terapéutica. Son múltiples los factores que pueden afectar a la adherencia al tratamiento ARV por parte de los pacientes, y diversos estudios indican cómo dichos factores pueden variar según la población en la cual son estudiados. En general, la evidencia ha indicado que variables como la baja escolaridad, la orientación sexual (homosexual), la edad (jóvenes), tener bajos ingresos económicos, el desempleo y el tiempo de tratamiento se relacionan con una baja adherencia al tratamiento ARV^{9,10}. En este mismo sentido, el consumo de sustancias psicoactivas como cannabis, cocaína, metadona, heroína y alcohol también han demostrado ser exposiciones asociadas con la no adherencia al tratamiento ARV^{10,11}.

Respecto a la medición de la adherencia, en Colombia, el Ministerio de Protección Social y de Salud indica que el químico farmacéutico es el responsable de evaluar y realizar seguimiento a la adherencia al tratamiento ARV, sin embargo, no se define una metodología específica¹² y es el profesional farmacéutico el responsable de valerse de las diferentes metodologías empleadas en la medición de la adherencia, como son los cuestionarios/escalas y los registros de dispensación¹³.

Teniendo en cuenta la variabilidad de factores que hacen que un paciente sea no adherente al tratamiento ARV, es importante evaluar dichos factores en poblaciones específicas y así reconocer y enfocar las intervenciones en salud, sobre aquellos aspectos que puedan impactar de forma positiva en la adherencia, mejorando así los resultados en salud para los pacientes.

El objetivo de este estudio fue identificar los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la no adherencia al tratamiento ARV en pacientes con VIH atendidos en una institución prestadora de servicios de salud de Colombia.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal y retrospectivo de pacientes con diagnóstico de VIH. Fueron incluidos pacientes con tratamiento ARV activo y que aceptaban su participación en un programa de seguimiento farmacoterapéutico en una institución de salud colombiana en las ciudades de Medellín, Cali, Bogotá y Barranquilla desde 2017 a 2020. No se incluyeron pacientes menores de edad cuyos acudientes no autorizaran la participación del seguimiento farmacoterapéutico.

Para medir la adherencia farmacológica, el farmacéutico aplicó durante la consulta de seguimiento farmacoterapéutico a cada paciente las escalas de Morisky-Green¹⁴, el *Simplified Medication Adherence Questionnaire*

(SMAQ)¹⁵ y la escala simplificada para detectar problemas de cumplimiento con el tratamiento antirretroviral (ESPA)¹⁶. Tras cumplimentar las tres escalas, los pacientes fueron clasificados como no adherentes cuando en al menos una de ellas el resultado fue "no adherente". Se emplearon tres escalas diferentes para realizar la medición de adherencia con el fin de reducir el posible sesgo de información, debido a que la experiencia indica que el paciente tiende a memorizar los cuestionarios y responder de manera intuitiva.

Se incluyeron las variables captadas durante la consulta médica y farmacéutica a las que asistían los pacientes de forma regular y se almacenaban en una base de datos. Estas variables, para fines del análisis, fueron agrupadas en primer lugar en variables sociodemográficas como edad, sexo, escolarización, estado civil, zona de residencia, estrato socioeconómico (medido en una escala de 1 a 6 definida por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas de Colombia, de acuerdo con las condiciones y entorno de la vivienda, donde 1 indica las peores condiciones y 6 las mejores condiciones), ocupación, dependencia económica, régimen en salud, preferencia sexual, hijos y acompañante. Además, se consideraron también variables clínicas (estadio al ingreso, consumo de sustancias psicoactivas, enfermedades psicológicas, urgencias durante el último año) y farmacológicas (tiempo en tratamiento, esquema ARV, antecedentes de no adherencia, reacciones adversas, polimedición y problemas relacionados con los medicamentos [PRM]). Para clasificar las reacciones adversas a un medicamento (RAM) se tuvieron en cuenta las definiciones de la OMS. Por su parte, la identificación, clasificación e intervención de los PRM se realizó en base al método Dáder que los define como aquellos resultados clínicos negativos, derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados.

Se realizó un análisis univariado, con medidas de frecuencias absolutas y relativas (simples y acumuladas) para las variables cualitativas y medidas de resumen como tendencia central, dispersión y posición para las variables cuantitativas (se realizó la prueba de normalidad de Kolmogórov-Smirnov). Se realizaron tablas de contingencia y la prueba de chi cuadrado, y la medida de fuerza estadística utilizada fue la *odds ratio* (OR), las cuales se especificaron con su respectivo intervalo de confianza (IC) de 95%. Las variables que mostraron diferencias estadísticas en el análisis bivariado fueron ingresadas a un modelo multivariado con fines explicativos (regresión logística binaria). Se trabajó con una confianza del 95% y un alfa del 0,05. Se utilizó el *software* estadístico R.

Esta investigación contó con aval del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos de la Universidad CES, como consta en el Acta No. 260 de 2 de junio de 2021. Además, fue avalado por la Dirección Científica del asegurador y el comité de investigaciones de la institución de salud.

Esta investigación contó con aval del Comité Institucional de Ética para Investigación en Humanos de la Universidad CES, como consta en el Acta No. 260 de 2 de junio de 2021. Además, fue avalado por la Dirección Científica del asegurador y el comité de investigaciones de la institución de salud.

Resultados

Se incluyeron en el análisis un total de 9.835 pacientes con VIH-SIDA en tratamiento ARV. De la totalidad de pacientes, el 74,4% eran hombres, el 71,1% tenían entre 18 a 44 años, el 76,0% cursó como máximo hasta secundaria, el 78,1% eran solteros, el 97,6% residía en zona urbana, el 72,4% tenían un nivel socioeconómico clasificado como medio (estrato 3 y 4) y el 82,1% no contaban con una pareja activa. En la tabla 1 se resumen las características generales de la población estudiada. El tratamiento ARV que recibían la mayoría de los pacientes era abacavir/lamivudina más efavirenz (27,2%) y emtricitabina/tenofovir más efavirenz (21,8%). En la figura 1 se presentan los diferentes tratamientos de la población de estudio.

El 10,0% de los pacientes fueron clasificados como no adherentes y esta población se caracterizó sociodemográficamente por ser hombres (69,9%), menores de 45 años (80,7%), sin pareja (79,9%), de estrato socioeconómico medio ≥ 3 (67,9%), independientes económicamente (87,0%),

Tabla 1. Características globales de la población de pacientes VIH con tratamiento antirretroviral (2017-2020)

Variable		n	(%)
Sexo	Hombre	7.317	74,40
	Mujer	2.518	25,60
Edad (años)	65 o más	292	2,97
	45 a 64	2.507	25,49
	18 a 44	6.995	71,12
	18 o menos	41	0,42
Nivel de estudios	Universitario	783	7,96
	Técnico/tecnólogo	1.570	15,96
	Secundaria o menor	7.482	76,08
Estado civil	Soltero/viudo/separado	8.078	82,14
	Unión libre/casado	1.757	17,86
Nivel socioeconómico*	Alto	303	3,08
	Medio	7.126	72,46
	Bajo	2.406	24,46
Consumo de alcohol	Sí	2.640	26,84
	No	7.195	73,16
Consumo de tabaco	Sí	871	8,86
	No	8.964	91,14
Consumo de sustancias psicoactivas	Sí	565	5,74
	No	9.270	94,26
Trastorno afectivo bipolar	Sí	132	1,34
	No	9.703	98,66
Depresión	Sí	431	4,38
	No	9.404	95,62
Ansiedad	Sí	276	2,81
	No	9.559	97,19
Grupo farmacológico	2 ITIAN + 1 ITINN	6.332	64,38
	2 ITIAN + 1 IP	2.332	23,71
	Otro	1.171	11,91
Reacciones adversas a medicamentos	No	9.521	96,81
	Sí	314	3,19
Polimedicación	No	8.675	88,21
	Sí	1.160	11,79
Olvido en la entrega de sus medicamentos	No	9.120	92,73
	Sí	715	7,27
Problemas relacionados con el uso de los medicamentos	No	8.799	89,47
	Sí	1.036	10,53

*Agrupación estratos socioeconómicos: estrato 5-6, nivel alto; estrato 3-4, nivel medio, y estrato 1-2, nivel bajo.

IP: inhibidor de proteasa; ITIAN: inhibidor de transcriptasa inversa análogo de nucleótido; ITINN: inhibidor de transcriptasa inversa no nucleótido.

afiliados al régimen contributivo de salud (95,0%) y con tendencia sexual homo/bisexual (63,1%) (Tabla 2).

Con respecto a las variables clínicas y farmacológicas, los pacientes no adherentes se diferenciaron por estar con diagnóstico VIH (aún no clasificable como sida) al ingreso (67,1%), no consumo de alcohol (65,8%), no fumadores (85,1%) y negar el consumo de sustancias psicoactivas (88,9%). El 100% de los pacientes no adherentes presentaron antecedentes de no adherencia, 1 de cada 2 había presentado problemas relacionados con

los medicamentos (Figura 2) y el 12,4% habían presentado reacciones adversas (Tabla 3).

Las variables que se asociaron significativamente con la no adherencia, luego del análisis multivariante, fueron los PRM, las RAM, los antecedentes de no adherencia, el régimen de afiliación en salud, la edad (menores de 45 años), la preferencia sexual (heterosexual), el consumo de sustancias psicoactivas, el estrato o nivel socioeconómico (estrato 2 o menor) y la polimedicación, comportándose esta última como un "factor protector" de

Figura 1. Distribución de población según el esquema de tratamiento antirretroviral.

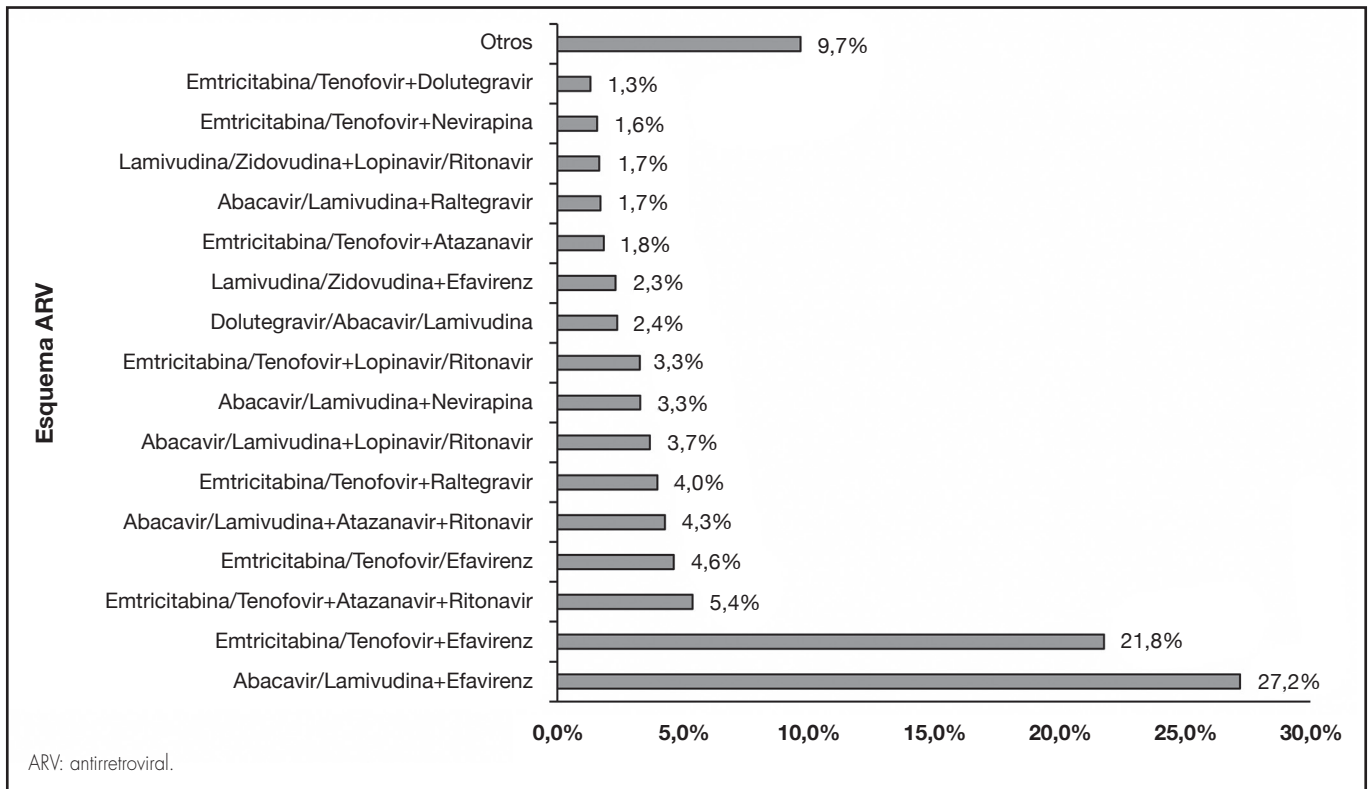


Figura 2. Principales problemas relacionados con la medicación identificados durante el seguimiento farmacoterapéutico.

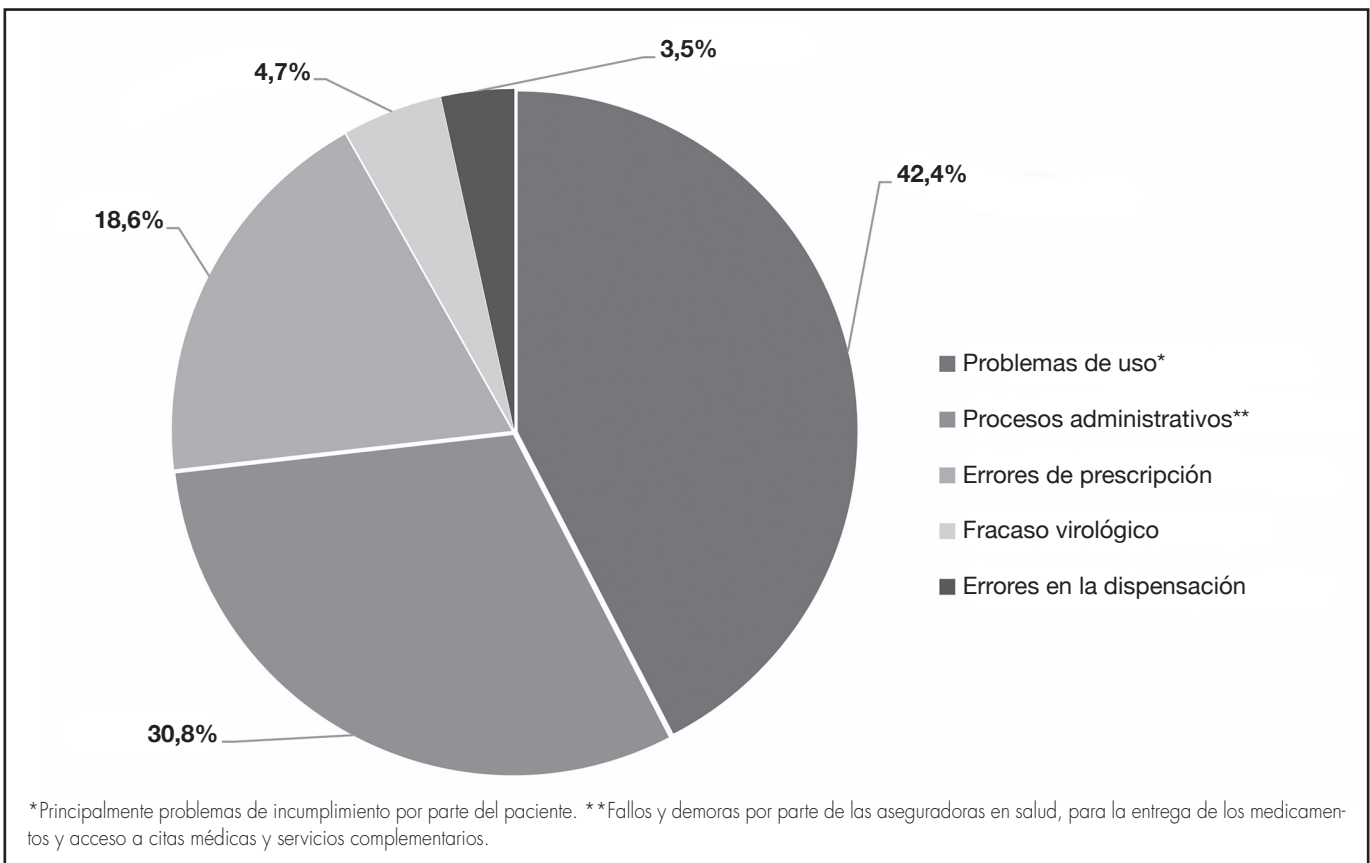


Tabla 2. Características sociodemográficas asociadas a la no adherencia en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral (2017-2020)

Características sociodemográficas	No adherente	Adherente	χ^2	Valor p
	n (%)	n (%)		
Sexo				
Masculino	685 (69,90)	6.632 (74,90)	11,30	< 0,01
Femenino	295 (30,10)	2.223 (25,10)		
Edad				
≥ 45 años	189 (19,29)	2.610 (29,47)	44,49	< 0,01
≤ 44 años	791 (80,71)	6.245 (70,53)		
Escolaridad				
≥ Técnica	227 (23,16)	2.126 (24,01)	0,30	0,58
≤ Secundaria	753 (76,84)	6.729 (75,99)		
Estado civil				
Con pareja	197 (20,10)	1.560 (17,62)	3,54	0,05
Sin pareja	783 (79,90)	7.295 (82,38)		
Zona de residencia				
Urbana	953 (97,24)	8.646 (97,64)	0,43	0,51
Rural	27 (2,76)	209 (2,36)		
Estrato social				
≥ 3	665 (67,86)	6.764 (76,38)	34,27	< 0,01
≤ 2	315 (32,14)	2.091 (23,62)		
Dependencia económica				
No	835 (86,98)	7.838 (90,52)	11,81	< 0,01
Sí	125 (13,02)	821 (9,48)		
Régimen en salud				
Contributivo	928 (94,98)	8.596 (97,41)	17,83	< 0,01
Subsidiado	49 (5,02)	229 (2,59)		
Preferencia sexual				
Homo/Bisexual	436 (63,10)	4.703 (73,51)	33,37	< 0,01
Heterosexual	255 (36,90)	1.695 (26,49)		
Hijos				
Sí	9 (0,97)	118 (1,43)	0,98	0,32
No	920 (99,03)	8.135 (98,57)		
Acompañante				
Sí	232 (24,14)	1.681 (20,12)	8,34	< 0,01
No	729 (75,86)	6.678 (79,88)		

la adherencia (OR ajustada 0,68; IC 0,49-0,94). En la tabla 4 es relevante resaltar cómo la razón de no adherencia *versus* adherencia es 8 veces mayor en pacientes con PRM en comparación con aquellos que no presentaron PRM (OR ajustada 8,11; IC: 6,47-10,17); igualmente, las reacciones adversas y los antecedentes de no adherencia se comportan como factores de riesgo (OR ajustada 1,86; IC: 1,46-2,38, y 2,01; IC: 1,41-2,85 respectivamente).

Discusión

De la población de pacientes analizados en nuestro estudio se identificaron un 10,0% como no adherentes. Este porcentaje es inferior al reportado por Sung-Hee Kim *et al.*¹⁷ de 47%, 38% y 33% en Norteamérica, Europa y Sudamérica, respectivamente, aunque es importante resaltar que en la mayoría de estos estudios se emplea la carga viral y los registros de dispensación para la medición de la adherencia. Mas allá de que algunas de las escalas utilizadas en la medición de la adherencia no se encuentran validadas en pacientes VIH, es de resaltar que estas son ampliamente usadas, teniendo en cuenta el elevado costo o falta de disponibilidad de otros métodos¹⁸.

En cuanto a datos de Latinoamérica y el Caribe, una revisión sistemática que incluyó 53 estudios¹⁹, mostró una adherencia global al tratamiento del 70%, siendo mayor la proporción de no adherentes comparado con nuestro estudio. En Colombia, Suárez *et al.*²⁰ evaluaron la adherencia al tratamiento ARV en pacientes del Caribe colombiano y emplearon la prueba de Morisky-Green para medir la adherencia, encontrando un nivel de incumplimiento del 89,0%. Como se evidencia, el nivel de adherencia es muy variable y depende principalmente de la población estudiada (variabilidad entre regiones) y el instrumento de medición empleado²¹.

La presencia de reacciones adversas sin duda constituye una barrera importante para la adherencia al tratamiento ARV. Tanto las RAM como los PRM resultaron ser factores asociados a la no adherencia a la terapia ARV, consecuente a lo encontrado recientemente por César Urizar *et al.*²², quienes identificaron que, en un hospital de Paraguay, los pacientes que recibían tratamiento ARV tenían 8 veces más riesgo de no ser adherentes al tratamiento cuando se presentaban reacciones adversas. De igual forma, en un estudio adelantado por Pérez y Viana²³, se encontró cuatro veces más riesgo de no adherencia al tratamiento ARV en aquellos pacientes que presentaban RAM.

Tabla 3. Características clínicas y farmacológicas asociadas a la no adherencia en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral (2017-2020)

Variables		No adherente	Adherente	χ^2	Valor p
		n (%)	n (%)		
Diagnóstico al ingreso	VIH	658 (67,14)	6.222 (70,27)	3,94	0,04
	Sida	322 (32,86)	2.633 (29,73)		
Alcohol	No	645 (65,82)	6.550 (73,97)	29,45	< 0,01
	Sí	335 (34,18)	2.305 (26,03)		
Tabaco	No	834 (85,10)	8.130 (91,81)	48,39	< 0,01
	Sí	146 (14,90)	725 (8,19)		
Consumo sustancias psicoactivas	No	871 (88,88)	8.399 (94,85)	57,03	< 0,01
	Sí	109 (11,12)	456 (5,15)		
TAB	No	962 (98,16)	8.741 (98,71)	1,61	0,20
	Sí	18 (1,84)	114 (1,29)		
Esquizofrenia	No	959 (97,86)	8.567 (96,75)	3,21	0,07
	Sí	21 (2,14)	288 (3,25)		
Depresión	No	946 (96,53)	8.458 (95,62)	1,92	0,16
	Sí	34 (3,47)	397 (4,38)		
Ansiedad	No	960 (97,96)	8.599 (97,11)	2,03	0,15
	Sí	20 (2,04)	256 (2,89)		
Antecedente de no adherencia	No	0 (0,00)	7.471 (84,37)	886,38	< 0,01
	Sí	980 (100,00)	1.384 (15,63)		
Reacciones adversas	No	859 (87,65)	8.662 (97,82)	291,84	< 0,01
	Sí	121 (12,35)	193 (2,18)		
Polimedicación	No	887 (90,51)	7.788 (87,95)	5,31	0,02
	Sí	93 (9,49)	1.067 (12,05)		
Tiempo tratamiento ARV	> 2 años	620 (63,40)	5.334 (60,38)	3,23	0,07
	1-2 años	358 (36,60)	3.500 (39,62)		
Urgencias	No	374 (38,16)	3.471 (39,20)	0,36	0,54
	Sí	606 (61,84)	5.383 (60,80)		
PRM	No	480 (48,98)	8.319 (93,95)	1.884,40	< 0,01
	Sí	500 (51,02)	536 (6,05)		

ARV: antirretroviral; PRM: problemas relacionados con los medicamentos; TAB: Trastorno afectivo bipolar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 4. Variables que explican la no adherencia en pacientes VIH/sida en tratamiento antirretroviral (2017-2020)

Variables	OR cruda (IC 95%)	OR ajustada* (IC 95%)
Sexo (femenino)	1,28 (1,10-1,48)	1,13 (0,92-1,40)
Edad (< 45 años)	1,66 (1,42-1,95)	1,54 (1,21-1,95)
Estrato socioeconómico (≤ 2)	1,53 (1,33-1,77)	1,24 (1,02-1,53)
Dependencia económica (sí)	1,43 (1,17-1,75)	1,12 (0,84-1,49)
Régimen en salud (subsidiado)	1,98 (1,45-2,72)	1,61 (1,02-2,54)
Preferencia sexual (heterosexual)	1,62 (1,37-1,91)	1,51 (1,22-1,86)
Diagnóstico al ingreso (sida)	1,16 (1,02-1,33)	0,99 (0,80-1,22)
Acompañante (sí)	0,79 (0,69-0,93)	0,95 (0,75-1,20)
Consumo de alcohol	1,48 (1,28-1,70)	1,13 (0,92-1,40)
Consumo de tabaco	1,96 (1,62-2,38)	1,19 (0,88-1,61)
Consumo de sustancias psicoactivas	2,31 (1,85-2,87)	1,49 (1,07-2,07)
Polimedicación (sí)	0,77 (0,61-0,96)	0,68 (0,49-0,94)
Antecedente de no adherencia	6,73 (5,86-7,73)	1,86 (1,46-2,38)
Reacciones adversas	6,32 (4,98-8,02)	2,01 (1,41-2,85)
Tiempo tratamiento con ARV (1 a 2 años)	0,72 (0,61-0,85)	0,88 (0,71-1,06)
PRM	16,17 (13,88-18,83)	8,11 (6,47-10,17)

*Se señalan en negrita las OR ajustadas con asociación significativa.

ARV: antirretroviral; IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; PRM: problemas relacionados con los medicamentos.

Los PRM representaron el factor más importante asociado a la no adherencia en este estudio. Este resultado es significativo, dado que en pocos estudios se ha evaluado la asociación de la falta de adherencia al tratamiento ARV con la presencia de PRM. Generalmente, la variable que más se ha evaluado es la presencia de RAM, sin embargo, como describen Ospina *et al.*²⁴ en una revisión realizada en el año 2011, cuando se trata de medicamentos, los problemas de seguridad (donde se incluyen las RAM) son solo una pequeña parte de todos los posibles problemas que podrían presentarse durante el uso de los medicamentos.

En general, la evidencia disponible indica que cuanto mayor número de tabletas deben tomar los pacientes, más pobre es la adherencia al tratamiento²⁵. Llama mucho la atención que, según nuestros resultados, la polimedición (tomar más de cinco medicamentos incluyendo los ARV) se comporta como un factor protector de la adherencia, contrariamente a lo que se esperaría. No está claro a qué pueda deberse esta situación; sin embargo, generalmente los pacientes polimeditados son de edad avanzada, situación que puede explicar la adherencia en este grupo de pacientes.

Otros factores sociodemográficos que se asociaron de forma importante con la no adherencia fueron la edad menor a 45 años y el bajo nivel de ingresos económicos. Los resultados indican que las personas jóvenes tienen mayor posibilidad de no adherencia, situación que puede estar relacionada con conductas sociales y el entorno del paciente joven, que generalmente es menos estricto en cuanto a la importancia del cumplimiento en la toma de los medicamentos. Este resultado fue muy similar a lo encontrado en una revisión sistemática llevada a cabo por Ghiddei *et al.*²⁶, quienes identificaron que los pacientes de mayor edad tenían menor riesgo de ser no adherentes. Por su parte, respecto al nivel de ingresos económicos, es ampliamente conocido cómo este factor puede convertirse en una barrera importante para el acceso de los pacientes tanto a sus citas médicas como a los medicamentos^{9,11}.

En Colombia, las personas acceden a los servicios sanitarios a través de una afiliación al Sistema General de Seguridad Social en Salud. Para el año 2018, según datos de la encuesta nacional de salud, el 93,5% de los colombianos se encontraban afiliados al sistema, de ellos el 58,0% mediante el régimen contributivo (personas con empleo, aportan recursos al sistema de salud) y el 42,0% restante mediante el subsidiado (personas desempleadas, reciben cobertura por parte del Estado)²⁷. El régimen de afiliación está relacionado con los ingresos de las personas; generalmente, las personas afiliadas al régimen subsidiado poseen escasos recursos económicos y no tienen un trabajo activo. Según los resultados obtenidos, estar afiliado al régimen subsidiado está asociado con un aumento en la probabilidad de no adherencia al tratamiento. Esto puede ser explicado por la relación que tiene el régimen de afiliación con la ausencia de trabajo formal y los escasos recursos económicos.

En cuanto a la preferencia sexual, los resultados indican que los pacientes heterosexuales parecen tener menor cumplimiento en la toma de sus medicamentos, comparado con los pacientes homo/bisexuales. No está claro de forma general si la preferencia sexual está relacionada con un mayor riesgo de no adherencia. Algunos estudios, como el que adelantaron Neupane *et al.*²⁸, encontraron que en las mujeres es mayor la probabilidad de ser adherentes (OR 10,5; 1,8-60,1), pero esto no se asoció con la preferencia sexual de las personas.

Más allá de que no se encontraron diferencias en la adherencia entre las personas que consumían alcohol y tabaco (luego del análisis multivariante), el consumo de sustancias psicoactivas sí mostró asociación con la no adherencia al tratamiento ARV. Estos resultados difieren a lo encontrado por Vellozo *et al.*²⁹, quienes sí identificaron, a través de una revisión sistemática, un mayor riesgo de no adherencia entre los pacientes consumidores de alcohol (OR 2,47; IC 1,58-3,87). Algo similar ocurre con los resultados de González-Álvarez *et al.*³⁰, quienes identificaron un mayor riesgo de no adherencia entre los pacientes consumidores de alcohol (OR 4,33; IC 1,16-16,21), pero no encontraron diferencias en la adherencia entre pacientes consumidores de cocaína, cannabis y heroína.

La variación en los resultados obtenidos puede obedecer a las diferencias y variabilidad existente en la dinámica del consumo de bebida, tabaco y psicoactivos entre las poblaciones en estudio. Asimismo, es posible que la proporción de uso de alcohol y tabaco sea mayor a lo reportado en el estudio, pero al suministrar los datos, los pacientes podrían evitar entregar información que bajo su percepción no sea adecuada dar a conocer a su médico tratante.

Llama la atención que tanto los antecedentes de ansiedad y depresión, aunque no de forma significativa, parecieran comportarse como factores asociados a la adherencia. Esto último es contrario a los resultados encontrados en una revisión sistemática adelantada en la India¹⁰, donde aquellos pacientes con síntomas depresivos tenían más riesgo de no adherencia al tratamiento ARV. Es importante resaltar que no fue incluida información sobre el nivel de control de los trastornos psíquicos en los pacientes del estudio, ya que sin duda el adecuado control o no de estas comorbilidades afectará de forma directa a la adherencia al tratamiento ARV.

Otros resultados indican que aquellos pacientes que con anterioridad han sido valorados como no adherentes, se asocian con mayor probabilidad a nuevos comportamientos de incumplimiento. Según los resultados descritos en la tabla 4, aquellos pacientes que en algún momento han sido valorados como no adherentes, tienen casi dos veces una mayor probabilidad de continuar presentando problemas de adherencia a futuro.

Finalmente, es importante resaltar cómo los factores que pueden generar inadecuada adherencia al tratamiento ARV son muy diversos. Es necesario un manejo integral y realizar intervenciones dirigidas a las variables que son modificables y sobre aquellos pacientes que tienen mayor riesgo de no adherencia, con un enfoque importante de educación farmacéutica, teniendo en cuenta el impacto de las RAM y la prevención de problemas relacionados con los medicamentos.

Este estudio tiene algunas limitaciones: las tres escalas empleadas en la cualificación del nivel de adherencia de los pacientes representan un método indirecto, y siempre existirá el riesgo de que el paciente, en busca de evitar estigmatización, conteste las preguntas en base a lo que considera más adecuado. Hubiese sido importante incorporar otro tipo de medición, como pueden ser los registros de dispensación, y cruzarlos con los resultados cualitativos de adherencia, con el fin de asegurar aún más que los pacientes clasificados como no adherentes, en realidad lo son. Por otra parte, se pudo incurrir en sesgo de información en la captación de algunas variables importantes como consumo de alcohol, tabaco y sustancias psicoactivas, ya que siempre existe el riesgo de que el paciente omita entregar información adecuada, más aún cuando la información no se tomó en el curso de una investigación, sino durante el proceso normal de atención.

En conclusión, las variables que tuvieron una mayor asociación con la no adherencia al tratamiento ARV son los problemas relacionados con los medicamentos, las RAM, los antecedentes de no adherencia al tratamiento y el consumo de sustancias psicoactivas.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A Helpharma y a la entidad promotora de salud por el aval y acceso a la información para llevar a cabo el estudio.

Conflicto de intereses

Sin conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

Es una investigación que aporta conocimiento nuevo, ya que analiza variables derivadas del seguimiento farmacoterapéutico y su relación con la no adherencia, tales como los problemas relacionados con los medicamentos, e integra estas variables a un modelo multivariado que incluye otros factores de carácter social, demográfico y clínico.

Los resultados de esta investigación permitirán el desarrollo de intervenciones sobre una población de casi 10.000 pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana/sida que permitan gestionar y prevenir la no adherencia al tratamiento antirretroviral. De igual forma, abren la puerta al diseño de un modelo predictor de la no adherencia que permita mejorar los resultados en salud de la población estudiada e intervenir de forma oportuna en aquellos pacientes no adherentes, de tal forma que se puedan evitar desenlaces clínicos negativos asociados al incumplimiento, como pueden ser el fracaso virológico y la resistencia a los antirretrovirales.

Bibliografía

- Organización Mundial de la Salud. VIH/sida [internet] [consultado 23/02/2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-56. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- 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 (Julio-Agosto);44(4):163-73.
- Pan American Health Organization. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. [Internet] 2004 [consultado 23/02/2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/41182>
- May MT, Gompels M, Delpach V, Porter K, Orkin C, Kegg S, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(8):1193-202. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000243
- Hanhoff N, Vu Q, Lang R, Gill MJ. Impact of three decades of antiretroviral therapy in a longitudinal population cohort study. *Antivir Ther*. 2019;24(3):153-65. DOI: 10.3851/IMP3287
- 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
- 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
- Safren SA, Biello KB, Smeaton L, Mimiaga MJ, Walawander A, Lama JR, et al. Psychosocial predictors of non-adherence and treatment failure in a large scale multinational trial of antiretroviral therapy for HIV: data from the ACTG A5175/PEARLS trial. *PLoS One*. 2014;9(8):e104178. DOI: 10.1371/journal.pone.0104178
- Pamesha AE, Chacko IK. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among PLHIV. *Indian J Public Health*. 2019;63(4):367. DOI: 10.4103/ijph.IJPH_376_18
- Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2016;13(11):e1002183. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002183
- Ministerio de Salud y Protección Social, Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Versión para profesionales de salud [internet]. Bogotá D.C. Colombia; 2021 [consultado 30/05/2022]. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmninhpcqjpcgiclfndmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-vih-adultos-version-profesionales-salud.pdf>
- Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino M. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018;59(3):163-72. DOI: 10.30827/ars.v59i3.7387
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(11):67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS Lond Engl*. 2002;16(4):605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
- Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp*. 2006;30(3):171-6. DOI: 10.1016/S1130-6343(06)73968-X
- Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(13):1945-56. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000316
- Spinelli MA, Haberer JE, Chai PR, Castillo-Mancilla J, Anderson PL, Gandhi M. Approaches to Objectively Measure Antiretroviral Medication Adherence and Drive Adherence Interventions. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2020;17(4):301-14. DOI: 10.1007/s11904-020-00502-5
- Costa JM, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2018;21(1):e25066. DOI: 10.1002/jia2.25066
- Suárez-Villa M, Lastre-Amell G, Rodríguez-López J, Rada LN, Navas SR, Brito MR. Adherencia a fármaco-terapia antirretroviral para el tratamiento del VIH/SIDA en la costa Caribe colombiana. *Rev Latinoam Hipertens*. 2018;13(2):20-5.
- Reyes-Flores E, Trejo-Álvarez R, Arguijo-Abrego S, Jiménez-Gómez A, Castillo-Castro A, Hernández-Silva A, et al. Adherencia terapéutica: conceptos, determinantes y nuevas estrategias. *Rev Méd Hondur*. 2016;125-32. DOI: 10.51581/rccm.v23i2.287.
- Urizar CA, Jarolin-Montiel M, Ayala-Servin N, Centurión-Wenninger C, Montiel-Garcete D. Factores asociados a la no adherencia del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH en un hospital de Oaraguay. *Rev Científica Cienc Médica*. 2020;23(2):166-74.
- Barrera-Espinoza RW, Gómez-Gonzales WE, Girón-Vargas A, Arana-Escobar M, Nieva-Villegas LM, Gamarra-Bustillos C, Auqui-Canchari M, et al. Factores asociados a la no adherencia terapéutica a los antirretrovirales en personas con VIH/sida. *Horiz Med (Lima)* 2021;21(4):e1498 [internet]. [consultado 23/02/2022]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000200003
- Ospina Andrea S, Benjumea G Dora M, Amariles M Pedro. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011;29(3):329-40 [internet] [consultado 23/02/2022]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-386X2011000300014&script=sci_abstract&lng=es
- Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(9):1297-307. DOI: 10.1093/cid/ciu046
- Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging*. 2013;30(10):809-19. DOI: 10.1007/s40266-013-0107-7
- Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de calidad de vida (ECV). España; 2019 [internet] [consultado 23/02/2022]. Disponible en: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/calidad-de-vida-ecv/encuesta-nacional-de-calidad-de-vida-ecv-2019>
- Neupane S, Dhungana GP, Ghimire HC. Adherence to antiretroviral treatment and associated factors among people living with HIV and AIDS in CHITWAN, Nepal. *BMC Public Health*. 2019;19(1):720. DOI: 10.1186/s12889-019-7051-3
- Velloza J, Kemp CG, Aunon FM, Ramaiya MK, Creegan E, Simoni JM. Alcohol Use and Antiretroviral Therapy Non-Adherence Among Adults Living with HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Behav*. 2020;24(6):1727-42. DOI: 10.1007/s10461-019-02716-0
- González-Álvarez S, Madoz-Gúrpide A, Parro-Torres C, Hernández-Huerta D, Mangado EO. Relación entre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ y el consumo de alcohol, asociado o no al uso de otras sustancias. *Adicciones*. 2017;31(1):8-17. DOI: 10.20882/adicciones.916



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Related factors to non-adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida

Juan Andrés Arrieta-Martínez¹, Jorge Iván Estrada-Acevedo², Carlos Alberto Gómez³, Juliana Madrigal-Cadavid², Juan Alberto Serna², Paulo Andrés Giraldo², Óscar Quirós-Gómez⁴

¹Fundación Hospital San Pedro, Pasto, Colombia. ²Grupo Farmacoepidemiología y Gestión de Riesgo, +helPharma IPS, Colombia. ³Grupo Generación de valor en Salud, Omnivida, Medellín, Colombia. ⁴Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia.

Author of correspondence

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

Email:
 jmadrigal@helpharma.com

Received 9 July 2021;
 Accepted 1 August 2022.
 Early Access date (10/26/2022).
 DOI: 10.7399/fh.11793

How to cite this paper

Arrieta-Martínez JA, Estrada-Acevedo JI, Gómez CA, Madrigal-Cadavid J, Serna JA, Giraldo PA, et al. Related factors to non-adherence to antiretroviral therapy in HIV/AIDS patients. Farm Hosp. 2022;46(6):319-26.

Abstract

Objective: To identify sociodemographic, clinical, and pharmacological factors associated with nonadherence to antiretroviral treatment in patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome treated between 2017 and 2020 in four cities in Colombia.

Method: An observational, cross-sectional, retrospective study was conducted of a population of patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome treated between 2017 and 2020. The Morisky-Green scale, the simplified medication adherence questionnaire, and the simplified scale to detect adherence problems to antiretroviral treatment were applied to determine patient adherence. A binomial multiple logistic regression was performed to evaluate the factors that best explain nonadherence.

Results: A total of 9,835 patients were evaluated, of whom 74.4% were men, 71.1% were aged between 18 and 44 years, 76.0% had attended at most secondary school, 78.1% were single, and 97.6% resided in an urban area. After applying three different scales to each patient, 10% of the study population were identified as nonadherent to treatment. The risk of nonadherence was significantly higher in patients who presented any drug-related problem or had an adverse reaction to antiretroviral drugs.

Conclusions: The variables most strongly associated with nonadherence

Resumen

Objetivo: Identificar los factores sociodemográficos, clínicos y farmacológicos asociados a la no adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana/sida atendidos entre 2017 y 2020 en diferentes ciudades de Colombia.

Método: Se realizó un estudio observacional, de corte transversal y retrospectivo, con una población de pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana/sida atendidos entre 2017 a 2020. Se aplicaron las escalas Morisky-Green, el cuestionario simplificado de adherencia a la medicación y la escala simplificada para detectar problemas de adherencia al tratamiento antirretroviral, para determinar la adherencia de los pacientes. Se realizó una regresión logística múltiple para evaluar los factores que mejor explican la no adherencia.

Resultados: Se evaluaron 9.835 pacientes, de los cuales el 74,4% eran hombres, el 71,1% tenían una edad entre 18 a 44 años, el 76,0% cursó como máximo hasta secundaria, el 78,1% eran solteros y el 97,6% residían en zona urbana. Se encontró una proporción de no adherencia al tratamiento del 10% después de aplicar tres escalas diferentes a cada paciente. Las personas que presentaron algún problema relacionado con los medicamentos tuvieron un riesgo significativamente mayor de no ser adherentes, al igual que aquellos que tuvieron alguna reacción adversa a los medicamentos antirretrovirales.

KEYWORDS

Medication adherence; HIV; Anti-HIV agents; Drug-related side effects and adverse reactions.

PALABRAS CLAVE

Cumplimiento de la medicación; VIH; Fármacos anti-VIH; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.



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

rence to antiretroviral treatment were drug-related problems, adverse drug reactions, a history of nonadherence to treatment, and psychoactive substance use.

Introduction

Human immunodeficiency virus (HIV) continues to be a global public health problem. According to figures provided by the World Health Organization (WHO), at the end of 2018, there were approximately 38 million people with HIV. Over time, this disease has claimed more than 32 million lives¹. Human immunodeficiency virus is a chronic infection. Resources are aimed at increasing its prevention and improving access to health care. Its control at the individual level depends largely on adherence to antiretroviral treatment (ARV)^{2,3}.

According to the WHO, and based on the definitions of Haynes and Rand⁴, adherence to treatment can be understood as "The degree to which a person's behaviour (taking medication, following a diet, and making lifestyle changes) corresponds to the recommendations agreed upon by a health care provider". In HIV/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients, the rapid rate of virus replication and mutation requires high adherence to drug treatment to reduce the viral load and ensure that drug therapy is effective^{3,5}.

ARV treatment is the most effective intervention in terms of survival and reduced morbidity and mortality in HIV patients⁶. However, a significant percentage of patients still present virological treatment failure^{7,8}, mainly due to nonadherence to therapy. Adherence to ARV treatment can be affected by multiple factors. Several studies have shown how these factors can vary according to the population in which they are studied. In general, low adherence to ARV treatment has been found to be associated with variables such as low educational levels, sexual orientation (homosexual), age (younger people), low income, unemployment, and time on treatment^{9,10}. Similarly, associations have been found between nonadherence to ARV treatment and the use of psychoactive substances such as cannabis, cocaine, methadone, heroin, and alcohol^{10,11}.

In Colombia, the Ministry of Social Protection and Health affirms that pharmaceutical chemists are responsible for evaluating and monitoring adherence to ARV; however, no specific methodology has been defined¹² and pharmacists are responsible for measuring adherence by using different methodologies, such as questionnaires/scales and dispensing records¹³.

Variability in the factors that lead to nonadherence to ARV treatment makes it relevant to evaluate these factors in specific populations and thus identify and focus health interventions on those aspects that can have a positive impact on adherence, thus improving health outcomes for patients.

The objective of this study was to identify the sociodemographic, clinical, and pharmacological factors associated with nonadherence to ARV treatment in HIV patients treated in health care provider institutions in Colombia.

Methods

An observational, cross-sectional, retrospective study was conducted of patients diagnosed with HIV. Between 2017 and 2020, the study included patients with active ARV treatment who had agreed to participate in a pharmacotherapeutic follow-up program in a Colombian health institution in the cities of Medellín, Cali, Bogotá, and Barranquilla. We excluded minors when the individuals responsible for them did not authorize participation in the pharmacotherapeutic follow-up program.

During the pharmacotherapeutic follow-up consultation, pharmacists measured adherence in each patient by administering the Morisky-Green scale¹⁴, the Simplified Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)¹⁵, and the simplified scale to detect problems with adherence (ESPA) to ARV treatment¹⁶. After completing the three scales, patients with a result of nonadherence on at least one of the scales were nonadherent. Three different scales were used to measure adherence to reduce potential information bias because experience has indicated that patients tend to memorize the questionnaires and respond intuitively.

Conclusiones: Los problemas relacionados con el uso de medicamentos, las reacciones adversas a medicamentos, los antecedentes de no adherencia al tratamiento y el consumo de sustancias psicoactivas fueron las variables que más se asociaron con la no adherencia al tratamiento antirretroviral.

A database was used to include and store the variables identified during the medical and pharmaceutical consultations regularly attended by patients. For the purposes of analysis, these variables were first grouped into sociodemographic ones, such as age, sex, educational level, marital status, area of residence, occupation, economic dependence, health regime, sexual preference, children and partner, and socioeconomic level. The latter variable was measured according to housing conditions and environment on a scale of 1 to 6 as defined by the National Administrative Department of Statistics of Colombia, where 1 indicates the worst conditions and 6 is the best conditions. We also included clinical variables (stage at admission, psychoactive substance use, psychological illnesses, emergencies in the last year) and pharmacological variables (time on treatment, ARV regimen, a history of nonadherence, adverse drug reactions [ADRs], polymedication, and drug-related problems [DRPs]). Definitions provided by the WHO were used to classify ADRs. The identification and classification of DRPs and their interventions were based on the Dader method, which defines DRPs as negative clinical outcomes resulting from pharmacotherapy that for many reasons lead to the nonachievement of the therapeutic objective or to the appearance of unwanted effects.

We conducted a univariate analysis. Qualitative variables are expressed as absolute and relative frequencies (simple and cumulative) and quantitative variables are expressed as summary measures, such as central tendency, dispersion, and position (Kolmogorov-Smirnov normality test). We performed contingency tables and the chi-square test and used Odds Ratios (OR) and their respective 95% confidence intervals (95%CI) to measure statistical power.

The variables that showed statistical differences in the bivariate analysis were entered into a multivariate model for explanatory purposes (binary logistic regression: 95% confidence interval; alpha = 0.05). R statistical software was used.

As stated in Act No. 260 of June 2, 2021, this study was approved by the Institutional Ethics Committee for Human Research of University CES. It was also endorsed by the Scientific Management of the insurer and the research committee of the health institution.

Results

The analysis included a total of 9,835 patients with HIV/AIDS on ARV treatment. Of these patients, 74.4% were men, 71.1% were between 18 and 44 years of age, 76.0% had at most secondary education, 78.1% were single, 97.6% resided in urban areas, 72.4% had a medium socioeconomic level (levels 3 and 4), and 82.1% did not have an active partner. Table 1 summarizes the general characteristics of the study population. Most patients received the ARV treatments abacavir/lamivudine plus efavirenz (27.2%) and emtricitabine/tenofovir plus efavirenz (21.8%). Figure 1 shows the different treatments in the study population.

In total, 10.0% of patients were classified as nonadherent. This population was sociodemographically characterized by being male (69.9%), less than 45 years of age (80.7%), without a partner (79.9%), having a medium socioeconomic level of at least 3 (67.9%), being economically independent (87.0%), affiliated to the contributory health regimen (95.0%), and having homo/bisexual sexual tendencies (63.1%) (Table 2).

Regarding the clinical and pharmacological variables, the nonadherent patients differed in terms of having an HIV diagnosis (not yet classified as AIDS) at admission (67.1%), not consuming alcohol (65.8%), not smoking tobacco (85.1%), and denying the consumption of psychoactive substances (88.9%). Of the nonadherent patients, 100% had a history of nonadherence, 50% had presented with medication-related problems (Figure 2), and 12.4% had presented with adverse reactions (Table 3).

The multivariate analysis found significant associations between nonadherence and DRPs, ADRs, a history of nonadherence, health affiliation regime, age (at most 45 years), sexual preference (heterosexual), psychoac-

Table 1. General characteristics of the HIV patient population on antiretroviral treatment (2017-2020)

Variable		n	(%)
Sex	Male	7,317	74.40
	Female	2,518	25.60
Age, years	At least 65	292	2.97
	45 to 64	2,507	25.49
	18 to 44	6,995	71.12
	At most 18	41	0.42
Educational level	University	783	7.96
	Technical/technology	1,570	15.96
	Secondary school or lower	7,482	76.08
Marital status	Single/widowed/separated	8,078	82.14
	Partnered/married	1,757	17.86
Socioeconomic level*	High	303	3.08
	Medium	7,126	72.46
	Low	2,406	24.46
Alcohol consumption	Yes	2,640	26.84
	No	7,195	73.16
Tobacco consumption	Yes	871	8.86
	No	8,964	91.14
Psychoactive substance consumption	Yes	565	5.74
	No	9,270	94.26
Bipolar affective disorder	Yes	132	1.34
	No	9,703	98.66
Depression	Yes	431	4.38
	No	9,404	95.62
Anxiety	Yes	276	2.81
	No	9,559	97.19
Pharmacological group	2 ITIAN + 1 ITINN	6,332	64.38
	2 ITIAN + 1 IP	2,332	23.71
	Other	1,171	11.91
Adverse drug reactions	No	9,521	96.81
	Yes	314	3.19
Polymedication	No	8,675	88.21
	Yes	1,160	11.79
Forgetting to collect medications	No	9,120	92.73
	Yes	715	7.27
Problems related to the use of medications	No	8,799	89.47
	Yes	1,036	10.53

*Socioeconomic levels groups: 1-2, low; 3-4, medium; level, and 5-6, high.

ITIAN: Nucleotide analogue reverse-transcriptase inhibitor; ITINN: non-nucleotide reverse-transcriptase inhibitor; IP: protease inhibitor.

tive substance use, socioeconomic level (2 or lower), and polymedication. The latter variable was a "protective factor" for adherence (adjusted OR: 0.68; CI: 0.49-0.94). Of note, table 4 shows that the ratio of nonadherence to adherence is 8 times higher in patients with DRPs than in those without DRPs (adjusted OR: 8.11; CI: 6.47-10.17). Adverse reactions and history of nonadherence also acted as risk factors (adjusted OR: 1.86; CI: 1.46-2.38 and adjusted OR: 2.01; CI: 1.41-2.85, respectively).

Discussion

In total, 10% of the study population were identified as nonadherent. This percentage is lower than the percentages reported by Sung-Hee Kim *et al.*¹⁷ (47%, 38%, and 33% in North America, Europe, and South America, respectively). However, it should be noted that most of the studies referred to in their work used viral load and dispensing records to measure adherence. Although some of the scales used to measure adherence have not been

Figure 1. Distribution of the study population according to antiretroviral scheme.

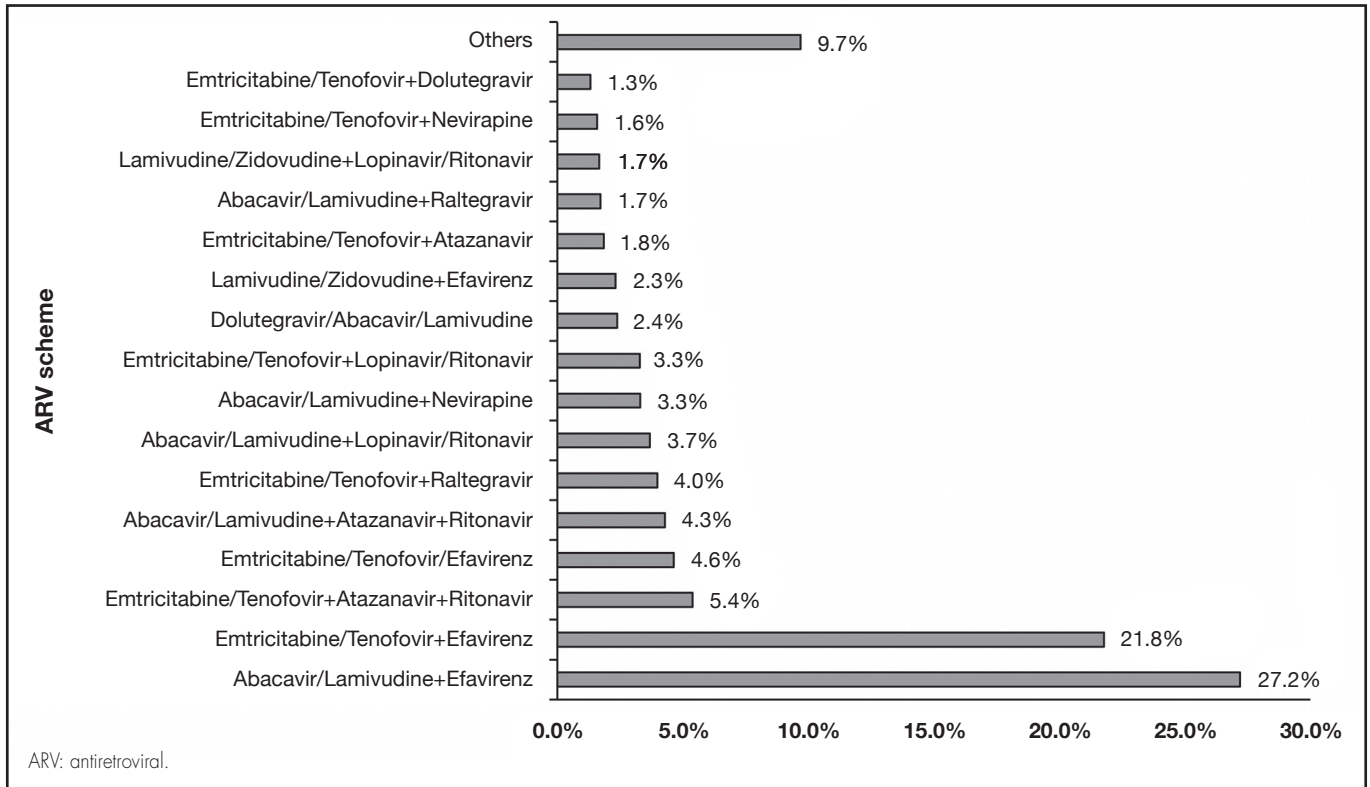


Figure 2. Main medication-related problems identified during pharmacotherapeutic monitoring.

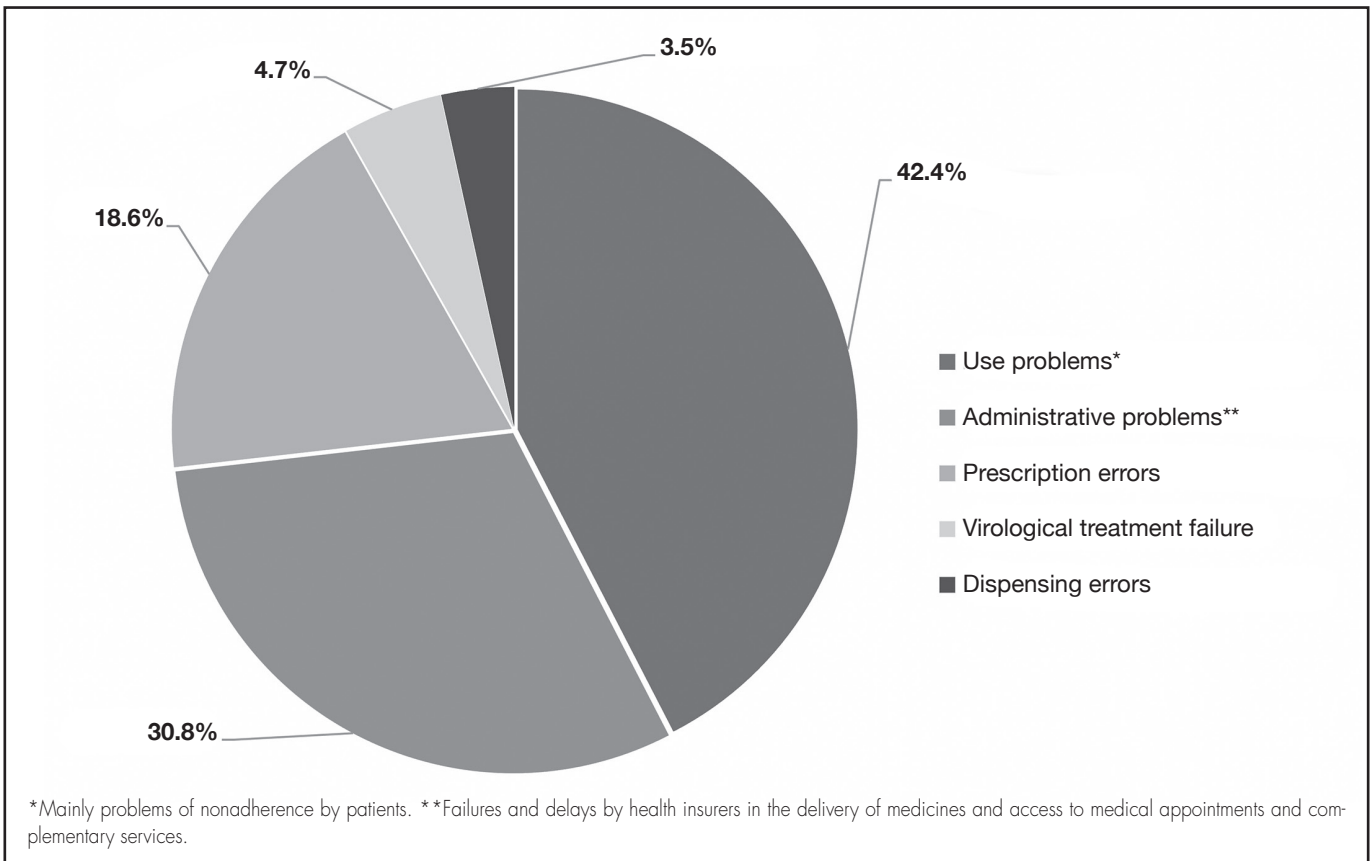


Table 2. Sociodemographic characteristics associated with nonadherence in HIV patients on antiretroviral treatment (2017-2020)

Sociodemographic characteristics	Nonadherent	Adherent	χ^2	P-value
	n (%)	n (%)		
Sex				
Male	685 (69.90)	6,632 (74.90)	11.30	< 0.01
Female	295 (30.10)	2,223 (25.10)		
Age				
At least 45 years	189 (19.29)	2,610 (29.47)	44.49	< 0.01
At most 44 years	791 (80.71)	6,245 (70.53)		
Education				
At least technical	227 (23.16)	2,126 (24.01)	0.30	0.58
At most secondary	753 (76.84)	6,729 (75.99)		
Marital status				
Partnered	197 (20.10)	1,560 (17.62)	3.54	0.05
Nonpartnered	783 (79.90)	7,295 (82.38)		
Area of residence				
Urban	953 (97.24)	8,646 (97.64)	0.43	0.51
Rural	27 (2.76)	209 (2.36)		
Social level				
At least level 3	665 (67.86)	6,764 (76.38)	34.27	< 0.01
At most level 2	315 (32.14)	2,091 (23.62)		
Economic dependence				
No	835 (86.98)	7,838 (90.52)	11.81	< 0.01
Yes	125 (13.02)	821 (9.48)		
Health regime				
Contributory	928 (94.98)	8,596 (97.41)	17.83	< 0.01
Subsidized	49 (5.02)	229 (2.59)		
Sexual preference				
Homo/Bisexual	436 (63.10)	4,703 (73.51)	33.37	< 0.01
Heterosexual	255 (36.90)	1,695 (26.49)		
Children				
Yes	9 (0.97)	118 (1.43)	0.98	0.32
No	920 (99.03)	8,135 (98.57)		
Carer				
Yes	232 (24.14)	1,681 (20.12)	8.34	< 0.01
No	729 (75.86)	6,678 (79.88)		

validated in HIV patients, it should be noted that they are widely used given the high cost or lack of availability of other methods¹⁸.

A systematic review and meta-analysis of 53 studies conducted in Latin America and the Caribbean¹⁹ showed that overall adherence to treatment was 70%: thus, the percentage of nonadherent patients was higher in those studies than in our study. Suárez *et al.*²⁰ evaluated adherence to ARV treatment in patients in the Caribbean region of Colombia. They used the Morisky-Green test as a measure and found that 89.0% were nonadherent. Adherence levels are highly variable and depend mainly on the population studied (variability between regions) and the measurement instrument used²¹.

The presence of adverse reactions represents a strong barrier to adherence to ARV treatment. Associations were found between nonadherence to ARV therapy and adverse drug reactions and DRPs. These results are consistent with recent findings obtained by Urizar *et al.*²², who found that patients receiving ARV treatment in a hospital in Paraguay were eight times more likely to be nonadherent to treatment when adverse reactions occurred. Similarly, Pérez and Viana²³ found that the risk of nonadherence to ARV treatment was four times higher in patients who had adverse drug reactions.

In this study, DRPs were the most relevant factor associated with nonadherence. This result is significant given that few studies have evaluated the association between nonadherence to ARV treatment and the presence of DRPs. In general, the most frequently evaluated variable has been the presence of adverse drug reactions; however, Ospina *et al.*²⁴ conducted a review in 2011 and found that, regarding medication, safety problems (including adverse drug reactions) only form a small percentage of all the potential problems that can occur during medication use.

Overall, the available evidence suggests that treatment adherence worsens as the number of pills the patients must take increases²⁵. According to our results, and contrary to expectations, it is striking that polymedication (taking more than five drugs, including ARVs) was found to be a protective factor for adherence. The reasons for this situation remain unclear; however, polymedicated patients are generally older, which may explain adherence in this group of patients.

Significant associations were also found between nonadherence and other sociodemographic factors (being less than 45 years of age and low income). The results suggest that young people are at increased risk of nonadherence. This situation may be related to social behaviour and the

Table 3. Clinical and pharmacological characteristics associated with nonadherence in HIV patients on antiretroviral treatment (2017-2020)

Variables	Nonadherent		Adherent		χ^2	P-value
	n (%)		n (%)			
Diagnosis at admission	HIV	658 (67.14)	6,222 (7.27)	3.94	0.04	
	AIDS	322 (32.86)	2,633 (29.73)			
Alcohol consumption	No	645 (65.82)	6,550 (73.97)	29.45	< 0.01	
	Yes	335 (34.18)	2,305 (26.03)			
Tobacco consumption	No	834 (85.10)	8,130 (91.81)	48.39	< 0.01	
	Yes	146 (14.90)	725 (8.19)			
PAS consumption	No	871 (88.88)	8,399 (94.85)	57.03	< 0.01	
	Yes	109 (11.12)	456 (5.15)			
Bipolar affective disorder	No	962 (98.16)	8,741 (98.71)	1.61	0.20	
	Yes	18 (1.84)	114 (1.29)			
Schizophrenia	No	959 (97.86)	8,567 (96.75)	3.21	0.07	
	Yes	21 (2.14)	288 (3.25)			
Depression	No	946 (96.53)	8,458 (95.62)	1.92	0.16	
	Yes	34 (3.47)	397 (4.38)			
Anxiety	No	960 (97.96)	8,599 (97.11)	2.03	0.15	
	Yes	20 (2.04)	256 (2.89)			
History of nonadherence	No	0 (0.00)	7,471 (84.37)	886.38	< 0.01	
	Yes	980 (10.0)	1,384 (15.63)			
Adverse reactions	No	859 (87.65)	8,662 (97.82)	291.84	< 0.01	
	Yes	121 (12.35)	193 (2.18)			
Polymedication	No	887 (9.51)	7,788 (87.95)	5.31	0.02	
	Yes	93 (9.49)	1,067 (12.05)			
ARV treatment time	At least 2 y	620 (63.40)	5,334 (6.38)	3.23	0.07	
	1-2 y	358 (36.60)	3,500 (39.62)			
Emergencies	No	374 (38.16)	3,471 (39.20)	0.36	0.54	
	Yes	606 (61.84)	5,383 (6.80)			
PRM	No	480 (48.98)	8,319 (93.95)	1884.40	< 0.01	
	Yes	500 (51.02)	536 (6.05)			

ARV: antiretroviral; HIV: human immunodeficiency virus; PAS: psychoactive substances; PRM: problems related to medication.

Table 4. Variables that explain nonadherence in patient with HIV/AIDS under antiretroviral treatment (2017-2020)

Variables	Raw OR (95%CI)	Adjusted OR* (95%CI)
Female sex	1.28 (1.10-1.48)	1.13 (0.92-1.40)
Age (at most 45 years)	1.66 (1.42-1.95)	1.54 (1.21-1.95)
Socioeconomic level (at most level 2)	1.53 (1.33-1.77)	1.24 (1.02-1.53)
Economic dependence (yes)	1.43 (1.17-1.75)	1.12 (0.84-1.49)
Health regimen (subsidised)	1.98 (1.45-2.72)	1.61 (1.02-2.54)
Sexual preference (heterosexual)	1.62 (1.37-1.91)	1.51 (1.22-1.86)
Diagnosis at admission (AIDS)	1.16 (1.02-1.33)	0.99 (0.80-1.22)
Carer (yes)	0.79 (0.69-0.93)	0.95 (0.75-1.20)
Alcohol consumption	1.48 (1.28-1.70)	1.13 (0.92-1.40)
Tobacco consumption	1.96 (1.62-2.38)	1.19 (0.88-1.61)
Psychoactive substance consumption	2.31 (1.85-2.87)	1.49 (1.07-2.07)
Polymedication (yes)	0.77 (0.61-0.96)	0.68 (0.49-0.94)
History of nonadherence	6.73 (5.86-7.73)	1.86 (1.46-2.38)
Adverse reactions	6.32 (4.98-8.02)	2.01 (1.41-2.85)
Duration ARV treatment (1-2 years)	0.72 (0.61-0.85)	0.88 (0.71-1.06)
PRM	16.17 (13.88-18.83)	8.11 (6.47-10.17)

*Adjusted ORs with significant associations are shown in bold.

ARV: antiretroviral; CI: confidence interval; OR: odds ratio; PRM: problems related to medication.

young patients' environment, which may be less strict in terms of the importance of adherence to taking medications. This result is very similar to that found in a systematic review conducted by Ghidei *et al.*²⁶, who found that older patients were at a lower risk of nonadherence. Income level is widely recognized as a factor that can act as a strong barrier to patient access to medical appointments and medications^{9,11}.

In Colombia, people access health services through affiliation with the General Social Security Health System. In 2018, according to data provided by the national health survey, 93.5% of Colombians were affiliated with the system: 58.0% were affiliated through the contributory regimen (employed people contribute resources to the health system) and the remaining 42.0% were affiliated through the subsidized regimen (unemployed people receive coverage by the state)²⁷. The affiliation regimen is related to the income of the individuals; in general, people affiliated with the subsidized regimen have scarce economic resources and are not actively employed. According to our results, there is an association between being affiliated with the subsidized regimen and an increased risk of nonadherence to treatment. This may be explained by the relationship between the affiliation regimen and the lack of formal work and scarce economic resources.

The results also suggest that adherence to medication is lower in heterosexual patients than in homo/bisexual patients. It remains unclear if there is an association between sexual preference and an increase in nonadherence. Neupane *et al.*²⁸ found that adherence was higher among women than among men (OR: 10.5; CI: 1.8-60.1), although no association was found with sexual preference.

No differences in adherence were found between people who consumed alcohol and tobacco (after multivariate analysis); however, an association was found between the consumption of psychoactive substances and nonadherence to ARV treatment. These results differ from those obtained by Velloza *et al.*²⁹, who conducted a systematic review and found that patients who consumed alcohol were at a higher risk of nonadherence (OR: 2.47; CI: 1.58-3.87). Similar results were obtained by González-Álvarez *et al.*³⁰ They found that the risk of nonadherence was higher among alcohol-consuming patients (OR: 4.33; CI: 1.16-16.21), whereas they found no differences in adherence among cocaine-, cannabis- and heroin-consuming patients.

These disparities in the results may be due to differences and variability in the dynamics of the consumption of alcohol, tobacco, and psychoactive substances among the study populations. It may be the case that the percentage of alcohol and tobacco use is higher than that reported in the study, given that patients may avoid providing information that they feel is inappropriate to disclose to their treating physicians.

It is noteworthy that a history of anxiety and depression appeared to be factors associated with adherence, although without reaching statistical significance. This result contrasts with those found in a systematic review conducted in India¹⁰, which found that patients with depressive symptoms were at an increased risk of nonadherence to ARV treatment. It is noteworthy that no information was included on the level of control of psychological disorders in the study patients, given that the management or otherwise of these comorbidities directly affects adherence to ARV treatment.

Other results suggest that patients who have previously been assessed as nonadherent are more likely to be associated with new nonadherence behaviour. According to the results shown in Table 4, patients who at some

points have been assessed as nonadherent are almost twice as likely to continue to present adherence problems in the future.

Finally, it is important to highlight the diversity of factors that can lead to inadequate adherence to ARV treatment. There is a need for comprehensive management and interventions directed at modifiable variables and at patients who are at increased risk of nonadherence, with pharmaceutical education being a high priority given the impact of adverse drug reactions and the need for the prevention of DRPs.

This study has some limitations. The three scales used to measure levels of adherence are indirect methods and there will always be a risk that patients, in the attempt to avoid stigmatization, will answer the questions based on what they consider to be the most appropriate response. It would have been useful to have incorporated other types of measurement, such as dispensing records and cross-checking them against the qualitative results of adherence to further ensure that patients classified as nonadherent are in fact nonadherent. On the other hand, there may have been information bias regarding some relevant variables, such as alcohol, tobacco, and psychoactive substance use, because there is always a risk that patients may fail to provide adequate information, especially when, in this case, such information was collected during the normal care process rather than during a study.

In conclusion, the variables that were most strongly associated with nonadherence to ARV treatment were DRPs, adverse drug reactions, a history of nonadherence to treatment, and psychoactive substance use.

Funding

No funding.

Acknowledgments

We would like to thank Helpharma and the health care sponsor for their support and access to the information needed to conduct the study.

Conflicts of interest

No conflicts of interest.

Contribution to the scientific literature

This study provides new information by analysing variables derived from pharmacotherapeutic follow-up and their relationship with nonadherence —such as problems related to medication— and integrates these variables into a multivariate model that includes other social, demographic, and clinical factors.

The results may help in the development of interventions to prevent and manage nonadherence to antiretroviral treatment in a population of almost 10,000 patients with human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. They may also open the door to designing a predictive model of nonadherence, which will help to improve health outcomes in the population studied and apply timely interventions in nonadherent patients. Thus, it will be possible to avoid the negative clinical outcomes associated with nonadherence, such as virological treatment failure and resistance to antiretroviral drugs.

Bibliography

- Organizacion Mundial de la Salud. VIH/sida [internet] [accessed 02/23/2022]. Available at: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
- Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Survival of HIV-positive patients starting antiretroviral therapy between 1996 and 2013: a collaborative analysis of cohort studies. *Lancet HIV*. 2017;4(8):e349-56. DOI: 10.1016/S2352-3018(17)30066-8
- 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 (Julio-Agosto);44(4):163-73.
- Pan American Health Organization. Adherencia a los tratamientos a largo plazo: pruebas para la acción. [Internet] 2004 [accessed 02/23/2022]. Available at: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/41182>
- May MT, Gompels M, Delpech V, Porter K, Orkin C, Kegg S, *et al*. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS Lond Engl*. 2014;28(8):1193-202. DOI: 10.1097/QAD.000000000000243
- Hanhoff N, Vu Q, Lang R, Gill MJ. Impact of three decades of antiretroviral therapy in a longitudinal population cohort study. *Antivir Ther*. 2019;24(3):153-65. DOI: 10.3851/IMP3287

7. 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
8. 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
9. Safren SA, Biello KB, Smeaton L, Mimiaga MJ, Walawander A, Lama JR, et al. Psychosocial predictors of non-adherence and treatment failure in a large scale multi-national trial of antiretroviral therapy for HIV: data from the ACTG A5175/PEARLS trial. *PLoS One.* 2014;9(8):e104178. DOI: 10.1371/journal.pone.0104178
10. Paramesha AE, Chacko LK. Predictors of adherence to antiretroviral therapy among PLHIV. *Indian J Public Health.* 2019;63(4):367. DOI: 10.4103/ijph.IJPH_376_18
11. Shubber Z, Mills EJ, Nachega JB, Vreeman R, Freitas M, Bock P, et al. Patient-Reported Barriers to Adherence to Antiretroviral Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2016;13(11):e1002183. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002183
12. Ministerio de Salud y Protección Social, Empresa Nacional Promotora del Desarrollo Territorial e Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Guía de Práctica Clínica basada en la evidencia científica para la atención de la infección por VIH/SIDA en personas adultas, gestantes y adolescentes. Versión para profesionales de salud [internet]. Bogotá D.C. Colombia; 2021 [accessed 05/30/2022]. Available at: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpccoajpcglclefindmkaj/https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/ET/gpc-vih-adultos-version-profesionales-salud.pdf>
13. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino M. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm.* 2018;59(3):163-72. DOI: 10.30827/ars.v59i3.7387
14. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24(1):67-74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007
15. Knobel H, Alonso J, Casado JL, Collazos J, González J, Ruiz I, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. *AIDS Lond Engl.* 2002;16(4):605-13. DOI: 10.1097/00002030-200203080-00012
16. Ventura-Cerdá JM, Mínguez-Gallego C, Fernández-Villalba EM, Alós-Almiñana M, Andrés-Soler J. Escala simplificada para detectar problemas de adherencia (ESPA) al tratamiento antirretroviral. *Farm Hosp.* 2006;30(3):171-6. DOI: 10.1016/S1130-6343(06)73968-X
17. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS Lond Engl.* 2014;28(13):1945-56. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000316
18. Spinelli MA, Haberer JE, Chai PR, Castillo-Mancilla J, Anderson PL, Gandhi M. Approaches to Objectively Measure Antiretroviral Medication Adherence and Drive Adherence Interventions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2020;17(4):301-14. DOI: 10.1007/s11904-020-00502-5
19. Costa JM, Torres TS, Coelho LE, Luz PM. Adherence to antiretroviral therapy for HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc.* 2018;21(1):e25066. DOI: 10.1002/jia2.25066
20. Suárez-Villa M, Lastre-Amell G, Rodríguez-López J, Rada LN, Navas SR, Brito MR. Adherencia a fármaco-terapia antirretroviral para el tratamiento del VIH/SIDA en la costa Caribe colombiana. *Rev Latinoam Hipertens.* 2018;13(2):20-5.
21. Reyes-Flores E, Trejo-Álvarez R, Arguijo-Abrego S, Jiménez-Gómez A, Castillo-Castro A, Hernández-Silva A, et al. Adherencia terapéutica: conceptos, determinantes y nuevas estrategias. *Rev Méd Hondur.* 2016;125-32. DOI: 10.51581/rccm.v23i2.287.
22. Urizar CA, Jarolin-Montiel M, Ayala-Servin N, Centurión-Wenninger C, Montiel-Garce D. Factores asociados a la no adherencia del tratamiento antirretroviral en pacientes con VIH en un hospital de Oaraguay. *Rev Científica Cienc Médica.* 2020;23(2):166-74.
23. Barrera-Espinoza RW, Gómez-Gonzales WE, Girón-Vargas A, Arana-Escobar M, Nieva-Villegas LM, Gamarra-Bustillos C, Auqui-Canchari M, et al. Factores asociados a la no adherencia terapéutica a los antirretrovirales en personas con VIH/sida. *Horiz Med (Lima)* 2021;21(4):e1498 [internet]. [accessed 02/23/2022]. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000200003
24. Ospina Andrea S, Benjumea G Dora M, Amariles M Pedro. Problemas de proceso y resultado relacionados con los medicamentos: evolución histórica de sus definiciones. *Rev. Fac. Nac. Salud Pública* 2011;29(3):329-40 [internet] [accessed 02/23/2022]. Available at: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0120-386X2011000300014&script=sci_abstract&lng=es
25. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE, et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis.* 2014;58(9):1297-307. DOI: 10.1093/cid/ciu046
26. Ghidei L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, et al. Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging.* 2013;30(10):809-19. DOI: 10.1007/s40266-013-0107-7
27. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta nacional de calidad de vida (ECV). España; 2019 [internet] [accessed 02/23/2022]. Available at: <https://www.dane.gov.co/index.php/estadisticas-por-tema/salud/calidad-de-vida-ecv/encuesta-nacional-de-calidad-de-vida-ecv-2019>
28. Neupane S, Dhungana GP, Ghimire HC. Adherence to antiretroviral treatment and associated factors among people living with HIV and AIDS in CHITWAN, Nepal. *BMC Public Health.* 2019;19(1):720. DOI: 10.1186/s12889-019-7051-3
29. Velloza J, Kemp CG, Aunon FM, Ramaiya MK, Creegan E, Simoni JM. Alcohol Use and Antiretroviral Therapy Non-Adherence Among Adults Living with HIV/AIDS in Sub-Saharan Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AIDS Behav.* 2020;24(6):1727-42. DOI: 10.1007/s10461-019-02716-0
30. González-Álvarez S, Madoz-Gürpide A, Parro-Torres C, Hernández-Huerta D, Mangado EO. Relación entre la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH+ y el consumo de alcohol, asociado o no al uso de otras sustancias. *Adicciones.* 2017;31(1):8-17. DOI: 10.20882/adicciones.916



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España

Analysis of the costs associated with the follow-up of HIV patients discontinuing antiretroviral treatment due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity in Spain

Ángeles Castro¹, Pilar Díaz², Pere Domingo³, Cristina García-Yubero⁴, Juan E. Losa-García⁵, Antonio Castro⁶, Neus Vidal-Vilar⁷, Susana Aceituno⁷

¹Hospital Universitario A Coruña, A Coruña. España. ²Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. España. ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. España. ⁴Hospital Infanta Sofía, Madrid. España. ⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). España. ⁶Gilead Sciences, Madrid. España. ⁷Outcomes¹⁰, S. L., Castellón de la Plana. España.

Autor para correspondencia

Neus Vidal Vilar
Outcomes¹⁰. Universitat Jaume I
Parque Tecnológico y Empresarial
ESPAITEC
Ed. Espaitec 2, 3.ª planta
Avda. Sos Baynat, s/n
12071 Castellón de la Plana (Castellón).
España.

Correo electrónico:
nvidal@outcomes10.com

Recibido el 8 de marzo de 2022;
aceptado el 27 de junio de 2022.
Early Access date (09/30/2022).
DOI: 10.7399/fh.13038

Cómo citar este trabajo

Castro A, Díaz P, Domingo P, García-Yubero C, Losa-García JE, Castro A, et al. Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España. Farm Hosp. 2022;46(6):327-34.

Resumen

Objetivo: Estimar el uso de recursos y costes asociados al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación del tratamiento antirretroviral actual debido a falta de efectividad o toxicidad inaceptable y cambio a un nuevo tratamiento antirretroviral, comparado con el seguimiento habitual de los pacientes con tratamiento antirretroviral, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se identificó el uso de recursos (pruebas clínicas, visitas médicas, visitas a la farmacia hospitalaria) asociado al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tres perfiles de pacientes (estable, discontinuación y cambio por falta de efectividad, discontinuación y cambio por toxicidad inaceptable), a partir de las guías de práctica clínica y un panel de expertos multidisciplinar (n = 5). Los expertos consensuaron los principales eventos adversos que conducían a la discontinuación, agrupándolos en: alteraciones gastrointestinales, renales, óseas, musculoesqueléticas, dermatológicas, hepáticas y del perfil lipídico, trastornos neuropsiquiátricos y sexuales. Los costes unitarios se identificaron a partir de bases de datos oficiales

Abstract

Objective: To assess the use of resources and the costs associated with following up patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an antiretroviral treatment and initiation of a new one due to a lack of effectiveness or unacceptable toxicity, as compared to the costs involved in the routine follow-up of patients on antiretroviral treatment, from the Spanish National Health System perspective.

Method: The use of resources (clinical tests, medical visits, and hospital pharmacy visits) associated with following three profiles of patients infected with the human immunodeficiency virus (stable ones, those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to a lack of effectiveness, and those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to unacceptable toxicity) was identified, based on clinical practice guidelines and the findings of a multidisciplinary expert panel (n = 5). The experts agreed on the main adverse events leading to discontinuation, classifying them into gastrointestinal, renal, osseous, musculoskeletal, dermatological, hepatic, lipid profile-related, neuropsychiatric and sexual alterations. Unit costs were identified from official healthcare costs databases. The cost

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Seguimiento; Servicio de Farmacia Hospital; Toxicidad; Coste sanitario.

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Follow-Up Studies; Pharmacy Service, Hospital; Toxicity; Health Care Costs.



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

de costes sanitarios y de la literatura. Se estimó el coste (€, 2020) del seguimiento en cada perfil de paciente, sin incluir el coste derivado del tratamiento antirretroviral, en un horizonte temporal de dos años.

Resultados: El coste por paciente a dos años se estimó en 4.148 € (pruebas: 2.293 €; visitas: 1.855 €) para el seguimiento del paciente estable. El seguimiento del paciente tras discontinuación por falta de efectividad y cambio de tratamiento antirretroviral se estimó en 5.434 € (pruebas: 2.777 €; visitas: 2.657 €). El coste del seguimiento tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y cambio de tratamiento antirretroviral varió en función del evento adverso que motivó el cambio, oscilando entre 4.690 € para las alteraciones del perfil lipídico, y 5.304 € para las alteraciones musculoesqueléticas. En este perfil de pacientes, las pruebas variaron entre 2.403 € y 3.017 € y las visitas entre 2.287 € y 2.842 €.

Conclusiones: El coste asociado al seguimiento del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación y cambio a un nuevo tratamiento antirretroviral es mayor comparado con el seguimiento habitual, sin tener en cuenta el coste farmacológico. La tasa de discontinuación del tratamiento antirretroviral es un factor relevante a la hora de seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente.

Introducción

En España, desde el año 2003, se han notificado un total de 56.748 nuevos casos de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las tasas anuales de nuevos diagnósticos por 100.000 habitantes oscilaron entre 12,81 en 2008 y 5,94 en 2019, asociándose este descenso con el tratamiento antirretroviral (TAR)¹. En un estudio publicado recientemente se ha calculado que el TAR en España ha requerido una inversión desde su introducción en 1987 hasta 2018 de 6.185 millones de euros, además el gasto en 2019 del tratamiento TAR se estimó en 677 millones de euros, lo que supone un 2,86% del gasto total del Sistema Nacional de Salud (SNS) en productos farmacéuticos y sanitarios². El coste anual de los TAR teniendo en cuenta el coste farmacológico, los eventos adversos derivados del tratamiento, así como los estudios de resistencia y las pruebas HLA B*5710 necesarias, puede oscilar entre 6.788 € y 10.649 € por paciente³.

El TAR ha disminuido la morbimortalidad, además de la transmisión de la infección, y ha hecho posible que estos pacientes tengan una esperanza de vida similar a la de la población general³. Según las recomendaciones del Grupo de Estudio de SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y el Plan Nacional sobre el SIDA (PNS)⁴, el TAR debe iniciarse en todos los pacientes con infección por VIH. En el momento de iniciar el TAR, es importante valorar de forma individual los fármacos que deben formar parte del régimen inicial, debido a sus diferencias en eficacia, toxicidad, resistencias, tropismo, interacciones, etc., además de seleccionarse el esquema terapéutico que mejor se adapte al estilo de vida y comorbilidades, valorando el riesgo de mala adherencia⁴. Las pautas de inicio recomendadas en la actualidad consisten en una combinación de tres (terapia triple) o dos fármacos (terapia doble), siendo el objetivo del tratamiento reducir la carga viral plasmática a menos de 50 copias/ml. Las terapias triples de inicio recomendadas como preferentes en el tratamiento de los pacientes con VIH son bicitgravir/emtricitabina (FTC)/tenofovir alafenamida (TAF); dolutegravir (DTG)/abacavir/lamivudina (3TC); DTG + FTC/TAF; y raltegravir (400 mg dos veces al día o 1.200 mg una vez al día) + FTC/TAF. La única pauta doble recomendada actualmente consiste en la combinación DTG/3TC (un inhibidor de la integrasa [INI]) y un inhibidor transcriptasa inversa análogo de nucleósido/tido [ITANI]). No obstante, esta terapia presenta una serie de restricciones respecto a su uso, ya que no está recomendada en pacientes con una cifra basal de CD4+ menor de 200/μl, y no debe utilizarse en pacientes con hepatitis crónica por el virus de la hepatitis B (VHB)⁴.

Una vez el paciente recibe TAR, existen diferentes motivos para cambiarlo, incluyendo falta de eficacia, mala tolerabilidad, toxicidad, comorbilidades, interacciones farmacológicas, disminución del número de comprimidos o de dosis diarias, requerimientos dietéticos, embarazo y coste del propio TAR⁵. Pese a que la simplificación del TAR supone la mayor parte de los cambios, le siguen la toxicidad y el fracaso terapéutico entre las causas más frecuentes de cambio del TAR en España^{6,7}.

En este sentido, con el objetivo de comparar los resultados en vida real en relación con la interrupción del tratamiento con triple terapia con

(€, 2020) of following up each patient profile was estimated, excluding the cost of the antiretroviral treatment itself, with a time horizon of two years.

Results: The per-patient cost of following up stable patients over two years was estimated at €4,148 (tests: €2,293; visits: €1,855). Patient follow-up after discontinuation of an existing antiretroviral treatment and initiation of a different one due to a lack of effectiveness was estimated at €5,434 (tests: €2,777; visits: €2,657). The cost of follow-up after discontinuation of an existing regimen and initiation of a new one due to unacceptable toxicity varied according to the adverse event prompting the switch, ranging from €4,690 for lipid profile dysregulation, to €5,304, for musculoskeletal alterations. In this patient profile, the cost of tests ranged from €2,403 to €3,017, and that of visits from €2,287 to €2,842.

Conclusions: The cost associated with following up of patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an existing antiretroviral regimen and initiation of a new one is higher than that of routine follow-up, without taking the cost of drugs into account. The treatment discontinuation rate is a relevant factor when selecting the most appropriate therapy for each patient.

INI frente a la terapia doble basada en DTG y/o inhibidores de la proteasa potenciados (IP/p) en nuestro entorno, se llevó a cabo un análisis de los pacientes pertenecientes a la cohorte VACH (cohorte prospectiva integrada por más de 14.833 pacientes con VIH confirmado en seguimiento en 23 hospitales españoles)⁸. Los resultados mostraron un mayor riesgo de discontinuación por cualquier causa, así como un mayor riesgo de discontinuación por fracaso virológico de los pacientes en tratamiento con terapia doble. En esta línea, otro subanálisis de esta cohorte que incluía a pacientes que cambiaron su tratamiento a terapia doble con DTG o que cambiaron a terapia triple con INI, concluyó que el riesgo de discontinuación por fracaso del tratamiento en una terapia doble fue 2,3 veces mayor que en una terapia triple⁹.

En un entorno con recursos limitados, se hace necesario gestionar adecuadamente el presupuesto destinado al TAR⁴. Algunos análisis farmacoeconómicos^{3,10} realizados en España han evaluado la relación coste-efectividad de las distintas terapias o el impacto económico de la optimización del TAR recomendado por GeSIDA; sin embargo, desde nuestro conocimiento, no se ha analizado el uso de recursos y costes sanitarios que implica el proceso de discontinuación y cambio de TAR, siendo relevante también para la toma de decisiones.

El objetivo principal del estudio fue la estimación del uso de recursos y costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH tras la discontinuación y cambio de TAR debido a falta de efectividad o toxicidad inaceptable (evento adverso cuya gravedad supera el beneficio del tratamiento), comparado con el seguimiento habitual de los pacientes con TAR, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

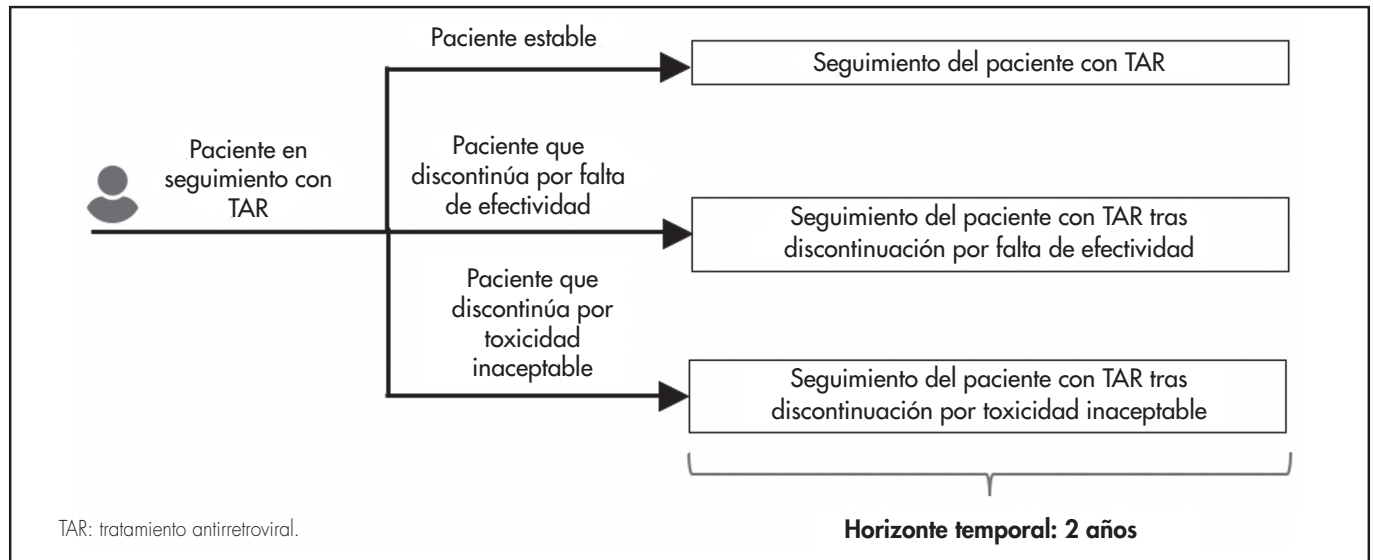
Métodos

A partir de una revisión de la literatura y un panel de expertos multidisciplinar formado por tres clínicos especializados en enfermedades infecciosas y dos farmacéuticas hospitalarias, se realizó una estimación del uso de recursos asociado al seguimiento de un paciente estable y al cambio de TAR debido a una discontinuación. El análisis se basó en tres perfiles hipotéticos de pacientes con VIH en seguimiento con TAR (Figura 1): paciente estable, paciente que discontinúa por falta de efectividad y cambia a un nuevo TAR y paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable y cambia a un nuevo TAR. El horizonte temporal considerado para la estimación del uso de recursos fue hasta los dos años desde la discontinuación.

Uso de recursos y costes

Se consideraron únicamente los costes directos sanitarios, incluyendo costes relativos a las pruebas clínicas, visitas médicas y visitas a la farmacia hospitalaria relacionadas con el manejo del paciente con TAR y con el seguimiento de los eventos adversos (no se ha tenido en cuenta el coste del propio evento ni el coste del TAR). Para ello, se revisaron las recomendaciones para el manejo del paciente establecidas por GeSIDA^{4,5}, identificando los principales recursos sanitarios asociados al seguimiento (pruebas clíni-

Figura 1. Esquema del análisis.



cas y visitas médicas) en los tres perfiles de pacientes planteados. El uso de estos recursos (cantidad y frecuencia), así como la frecuencia de las visitas a la farmacia hospitalaria en un periodo de dos años, fue estimado por el panel de expertos (Tabla 1).

Adicionalmente, para aquellos pacientes que discontinúan por toxicidad inaceptable, el panel de expertos identificó los eventos adversos más comunes por categorías según su tipología: alteraciones gastrointestinales, alteraciones renales, alteraciones óseas, trastornos neuropsiquiátricos, alteraciones musculoesqueléticas, trastornos sexuales, alteraciones dermatológicas, alteraciones del perfil lipídico y alteraciones hepáticas, así como el uso de recursos asociado a las pruebas clínicas y visitas médicas necesarias (Tabla 2). Los costes unitarios se extrajeron de la base de datos de costes sanitarios eSalud¹¹. En el caso de los costes derivados de una visita a la farmacia hospitalaria, fueron extraídos de la literatura¹² (Tabla 1).

Análisis de costes

Se calculó y comparó el coste asociado al seguimiento del paciente con TAR estable con el coste del seguimiento del paciente tras discontinuación y cambio de TAR por falta de efectividad y el coste del seguimiento de un paciente tras discontinuación y cambio de TAR por toxicidad inaceptable

para cada evento adverso considerado, distinguiendo el coste derivado de pruebas clínicas y el coste derivado de visitas médicas.

Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar cómo afectaría la modificación de los valores de uso de recursos (que podrían presentar diferencias entre hospitales, en función del manejo de los pacientes) y costes incluidos en el análisis, se ha llevado a cabo un análisis de sensibilidad en el cual se ha hecho variar en un 25% el coste total de seguimiento del paciente con TAR estable y del paciente que discontinúa (por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable).

Resultados

Paciente estable

El coste total del seguimiento de un paciente estable con TAR hasta los dos años de seguimiento se estimó en 4.148 €, de los cuales 2.293 € correspondían a pruebas clínicas y 1.481 € a visitas médicas y 374 € a visitas a la farmacia hospitalaria (Figura 2).

Figura 2. Coste asociado al seguimiento de un paciente estable comparado con el coste asociado al seguimiento de un paciente tras discontinuación por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable.

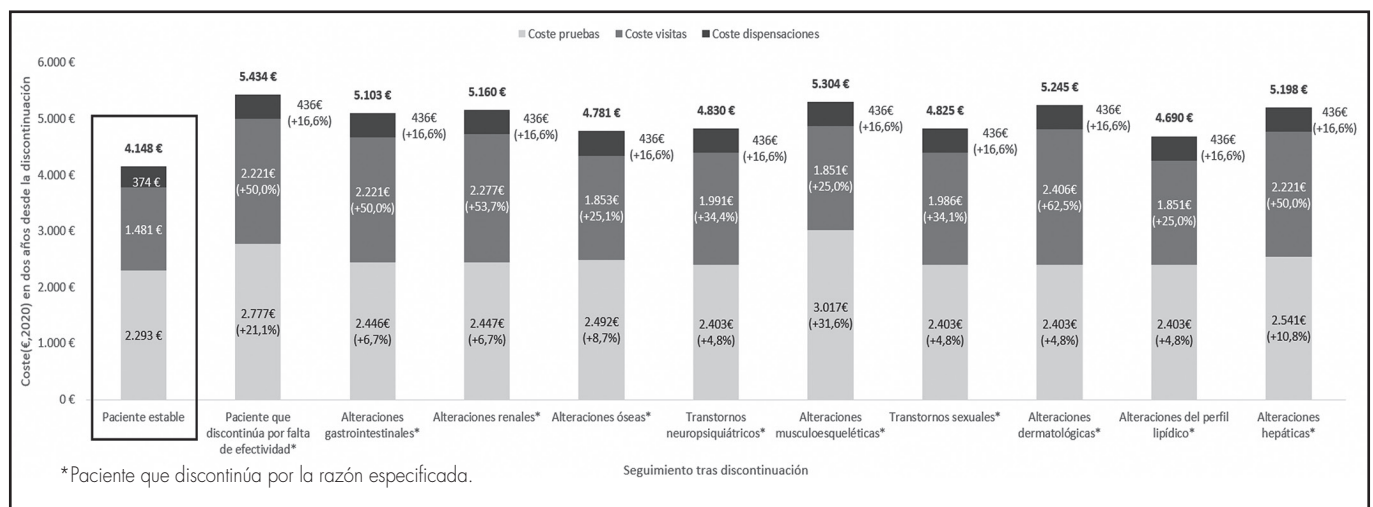


Tabla 1. Uso de recursos asociado al seguimiento del paciente

Prueba	Coste unitario ^{11,12} (€, 2020)	Porcentaje de pacientes	Frecuencia para un paciente con TAR estable	Frecuencia para un paciente con TAR tras discontinuación por falta de efectividad	Frecuencia para un paciente con TAR tras discontinuación por toxicidad inaceptable
Determinación de linfocitos T CD4+ (número total y porcentaje)	17,80 €	100%	Cada 6 meses	A los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Carga viral del VIH	110,90 €	100%	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Hemograma	6,55 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Bioquímica sanguínea que incluya perfil hepático, renal (con FGe) y lipídico	61,86 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Glucemia	1,29 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Perfil metabólico óseo (Ca, P y Vitamina D)	-		Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual	Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual	Cada 6 meses, excepto la vitamina D, que se realiza de forma anual
P y Ca	4,42 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Vitamina D	44,99 €	100%	Anual	Anual	Anual
Análisis elemental de orina y sedimento y bioquímica en muestra aislada de orina: proteinuria y cociente proteína/creatinina	41,86 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
Cribado de ETS (Incluye VHA, VHC)	163,12 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Citología anal	62,40 €	100%	Anual	Anual	Anual
Citología vaginal en mujeres	42,39 €	24%* (mujeres con VIH)	Anual	Anual	Anual
Ecografía hepática en coinfectados VHC	67,76 €	29,9%* (coinfectados con VHC) 17,1%* (coinfectados con VHC y cirróticos)	Anual para los coinfectados con VHC (2 pruebas) Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos (4 pruebas)	Anual para los coinfectados con VHC Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos	Anual para los coinfectados con VHC Cada 6 meses para los coinfectados con VHC y cirróticos
Ecografía abdominal	69,59 €	100%	Cada 2 años	Cada 2 años	Cada 2 años
Densitometría	68,49 €	55%* (pacientes > 50 años)	Cada 2 años	Cada 2 años	Cada 2 años
Determinación de linfocitos T CD8+ y cociente CD4+/CD8+	66,11 €	100%	Cada 6 meses	A los 3 meses y cada 6 meses posteriormente	Cada 6 meses
Estudio genotípico de resistencia	173,11 €	100%	No se realiza	Una única vez (cuando se detecta el fracaso)	No se realiza
HLA B*5701	116,02 €	100%	No se realiza	Solo se realizaría en el caso de no tenerla hecha previamente	No se realiza
Evaluación clínica	370,13 €	100%	Cada 6 meses	Cada 6 meses	Cada 6 meses
Visita al especialista VIH	370,13 €	100%	No se realiza	Al mes y a los 3 meses	Dependerá del EA
Visita a la farmacia hospitalaria	31,17 €	100%	Cada 2 meses	Al cambio, al mes, a los 2 meses, y cada 2 meses posteriormente	Al cambio, al mes, a los 2 meses, y cada 2 meses posteriormente

Ca: calcio; P: fósforo; EA: evento adverso; ETS: enfermedades de transmisión sexual; FGe: filtrado glomerular estimado; TAR: tratamiento antirretroviral; VHA: virus de la hepatitis A; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

*El porcentaje de pacientes ha sido extraído de la encuesta hospitalaria de pacientes con infección por el VIH¹⁸.

Tabla 2. Uso de recursos asociado al seguimiento de los eventos adversos

Evento adverso	Frecuencia del evento adverso	Prueba para su seguimiento	Coste unitario ^{II} (€, 2020)	Frecuencia
Alteraciones gastrointestinales				
Diarrea	15%	Coprocultivo	34,38 €	Una única vez
Dispepsia	60%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Náuseas	15%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Vómitos	5%	Test <i>Helicobacter pylori</i>	34,01 €	Una única vez
Dolor epigástrico persistente	5%	Endoscopia	218,05 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones gastrointestinales)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones renales				
Disminución filtrado glomerular	60%	Ecografía renal	59,69 €	Una única vez
Tubulopatías	25%	Aclaramiento en orina 24 horas	0,14 €	Al mes, a los 3 meses y cada 6 meses posteriormente
		Interconsulta nefrología	186,93 €	
Litiasis	5%	Determinación de ácido úrico en sangre	1,17 €	Una única vez
		Interconsulta a nefrología	186,93 €	Una única vez
Proteinuria	5%	Análisis orina 24 horas	26,07 €	Una única vez
Fosfatúria	5%	Reabsorción tubular de fosfato y vitamina D	70,49 €	Anualmente
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones renales)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones óseas				
Osteopenia	10%	Densitometría	68,49 €	1 vez
Osteoporosis	4%	Densitometría	68,49 €	Anualmente
Déficit vitamina D	85%	Niveles de vitamina D	44,99 €	Cada 6 meses, niveles vitamina D
Fractura	1%	Radiografía	23,59 €	Una única vez
		Derivación a traumatología	151,20 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones óseas)			370,13 €	Una única vez
Trastornos neuropsiquiátricos				
Insomnio	35%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Cefaleas	20%	Interconsulta a neurología	148,44 €	Una única vez
Ansiedad	25%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Depresión	10%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Irritabilidad	10%	Interconsulta a psiquiatría	138,27 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con trastornos neuropsiquiátricos)			370,13 €	Una única vez
Alteraciones musculoesqueléticas				
Calambres musculares	100%	Estudio electrofisiología	613,97 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones musculoesqueléticas)			370,13 €	Una única vez
Trastornos sexuales				
Disfunciones sexuales	100%	Interconsulta a urología	135,48 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con trastornos sexuales)			370,13 €	Una única vez
Alteraciones dermatológicas				
Exantema	40%	Interconsulta a dermatología	92,69 €	Anualmente
Prurito	60%	Interconsulta a dermatología	92,69 €	Anualmente
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones dermatológicas)			370,13 €	Anualmente
Alteraciones del perfil lipídico				
Dislipemia	100%	Visitas adicionales especialista VIH	370,13 €	Una única vez
Alteraciones hepáticas				
Hiperttransaminasemia	75%	Ecografía hepática	67,76 €	Una única vez
		Serología VHB y VHC	94,08 €	Una única vez
Esteatosis hepática	25%	Ecografía hepática	67,76 €	Una única vez
Visitas adicionales especialista VIH (todos los pacientes con alteraciones hepáticas)			370,13 €	Anualmente

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Paciente que discontinúa por falta de efectividad

El coste total del seguimiento de un paciente con TAR hasta los dos años de seguimiento tras la discontinuación por falta de efectividad y el cambio a un nuevo TAR se incrementó en un 31,0% respecto al coste total del seguimiento habitual del paciente con TAR. Se calculó en 5.434 €, de los cuales 2.777 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 21,1% respecto al paciente estable), 2.221 € a visitas médicas (incremento del 50,0% respecto al paciente estable) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) (Figura 2).

Paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable

El coste total del seguimiento hasta los dos años de seguimiento tras la discontinuación por toxicidad y el cambio a un nuevo TAR varió en función de la naturaleza del evento adverso (Figura 2).

El incremento en el coste total del seguimiento de un paciente con TAR tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y el cambio a un nuevo TAR comparado con el coste total del seguimiento habitual del paciente estable osciló entre un 13,1% asociado a las alteraciones del perfil lipídico y un 27,9% asociado a las alteraciones musculoesqueléticas.

El coste total del seguimiento de un paciente con TAR tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y el cambio a un nuevo TAR se estimó entre 4.690 € correspondientes a las alteraciones del perfil lipídico, de los cuales 2.403 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 4,8% respecto al paciente estable), 1.851 € correspondían a visitas médicas (incremento del 25,0% respecto al paciente estable) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) y 5.304 € asociados a las alteraciones musculoesqueléticas, de los cuales 3.017 € correspondían a pruebas clínicas (incremento del 31,6%), 1.851 € correspondían a visitas médicas (incremento del 25,0%) y 436 € a visitas a la farmacia hospitalaria (incremento del 16,6% respecto al paciente estable) (Figura 2). En la tabla suplementaria 1 se presentan los costes adicionales para cada uno de los eventos adversos considerados, distinguiendo si se debía al seguimiento de la discontinuación o al propio evento adverso.

Análisis de sensibilidad

Tras la variación del 25% en los costes totales de seguimiento de los pacientes, con el fin de evaluar posibles diferencias en el manejo de los pacientes entre distintos hospitales, se observó que el coste total del seguimiento de un paciente estable con TAR hasta los dos años de seguimiento podría variar entre 3.111 € y 5.185 €. En el caso de un paciente que cambia de tratamiento por falta de efectividad, este coste variaría entre 4.076 € y 6.793 €. Entre los pacientes que discontinúan por toxicidad inaceptable, el coste variaría entre 3.518 €, correspondiente a las alteraciones del perfil lipídico, y 6.630 €, correspondiente a las alteraciones musculoesqueléticas.

Discusión

Los resultados obtenidos en este análisis muestran que el uso de recursos y los costes asociados al seguimiento de los pacientes con VIH tras la discontinuación y el cambio a un nuevo TAR son mayores que los del seguimiento habitual, debido principalmente al incremento de las visitas médicas. En el caso de un paciente que discontinúa por falta de efectividad, el gasto asociado a las visitas médicas ascendió en un 50% respecto al paciente estable, mientras que en un paciente que discontinúa por toxicidad inaceptable el incremento en el coste asociado a las visitas médicas osciló entre un 25% asociado a alteraciones musculoesqueléticas y alteraciones del perfil lipídico y un 63% asociado a alteraciones dermatológicas. En el caso de las visitas a la farmacia hospitalaria, se observó un incremento de cerca del 17% en todos los perfiles de pacientes, al considerarse dos visitas adicionales a este servicio como consecuencia del cambio de tratamiento.

A través del análisis de sensibilidad llevado a cabo se observa que los costes totales derivados del manejo de un paciente con VIH que cambia de tratamiento por falta de efectividad o toxicidad inaceptable podrían llegar a ser más del doble en relación con los de un paciente estable (teniendo en cuenta un manejo conservador en el caso del paciente estable, y el

seguimiento más exhaustivo en el escenario del paciente que cambia de tratamiento).

Las nuevas pautas de TAR han supuesto mejoras en eficacia y tolerabilidad; sin embargo, los cambios de TAR, sobre todo durante el primer año, son frecuentes (alrededor del 30% de los pacientes)^{13,14}, siendo las principales causas la mala tolerabilidad, las interacciones farmacológicas, la aparición de nuevas comorbilidades, los requerimientos dietéticos, el deseo del paciente, decisiones no especificadas del médico, los costes del propio tratamiento y el fracaso virológico¹⁵. Debido al impacto negativo en la adherencia al tratamiento y en la eficacia virológica, el TAR inicial debería durar un periodo prolongado sin cambios¹⁵. No obstante, cuando se hace un cambio de TAR, se debe realizar un seguimiento del paciente más exhaustivo⁴.

Los cambios actuales de tratamiento recomendados para aquellos pacientes con supresión virológica tienen en cuenta los fármacos antirretrovirales (FAR) que contiene el tratamiento del paciente y se agrupan en cambio a terapias triples que incluyen: cambio de ITIAN, cambio a regímenes basados en inhibidor transcriptasa inversa no nucleósido (ITINN) y cambio a regímenes basados en INI; y cambios de tratamiento a terapias con menos de tres FAR que pueden ser terapias duales con IP/p + 3TC, terapia dual con DGT + rilpivirina (RPV) y terapia dual con DGT + (3TC)⁴. Para aquellos pacientes con fracaso virológico se recomienda instaurar un TAR con tres o al menos dos FAR activos, incluyendo, si es posible, al menos un fármaco de nueva familia⁴.

En línea con estas recomendaciones, dos análisis realizados a partir de datos de vida real, extraídos de una cohorte de pacientes españoles, han mostrado un mayor riesgo de discontinuación por fracaso virológico cuando el paciente es tratado con terapia doble frente a terapia triple (análisis 1: *hazard ratio* [HR] = 2,06 [1,54; 2,77] para toda la población, HR = 2,78 [1,71; 4,51] para pacientes con terapias dobles o triples que contienen DTG, y HR = 1,86 [1,15; 3,02] para pacientes en supresión virológica al inicio [ARN del VIH < 50 copias/ml]⁸; análisis 2: pacientes que cambian su tratamiento a terapia doble con DTG o terapia triple con INI: HR = 2,3 [1,3; 4,1]⁹). Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados a nivel internacional, entre los que encontramos el estudio OPERA, estudio observacional de la base de datos OPERA (que contiene datos de 79.803 pacientes con VIH en Estados Unidos recogidos entre 2010 y 2016), donde también se observa un riesgo de discontinuación significativamente superior en terapia doble frente a terapia triple (HR = 1,51 [1,41; 1,61])⁶.

Aunque el coste farmacológico supone el mayor desembolso en el tratamiento de pacientes con VIH^{3,17}, es relevante tener en cuenta si otros recursos asociados al seguimiento del paciente pueden evitarse. Teniendo en cuenta que los pacientes que realizan el cambio a terapia doble tienen un riesgo de fracaso virológico casi dos veces superior al de los pacientes que realizan un cambio a terapia triple (entre HR = 1,86 y HR = 2,78), este estudio puede ayudar en la toma de decisiones en cuanto a la elección del TAR, puesto que el coste de seguimiento tras interrupción y cambio a un nuevo TAR, ya sea por falta de efectividad o por toxicidad inaceptable, supone un incremento respecto al seguimiento habitual, por lo que resulta relevante tener este incremento de recursos en consideración.

Este trabajo presenta limitaciones, principalmente debidas al propio diseño del estudio, al tratarse de una estimación de costes basada en la revisión de la literatura y consulta a expertos. Por una parte, existe un cierto grado de simplificación del análisis, ya que no se tiene en cuenta diferentes perfiles de pacientes con VIH en TAR que requieran un manejo y seguimiento diferencial en función de sus necesidades. No obstante, el análisis se ha basado en el uso de recursos para un paciente estándar con VIH tratado con TAR siguiendo las recomendaciones de las guías^{4,5}. Por otra parte, no se ha tenido en cuenta el coste farmacológico del TAR, puesto que se asumió que el manejo del paciente estable o tras una discontinuación no difiere en función del tipo de tratamiento, sirviendo el análisis para cualquiera de las combinaciones disponibles. Del mismo modo, no se han considerado los costes asociados a la medicación concomitante de las toxicidades para centrar el análisis en los costes derivados de pruebas y visitas. Finalmente, respecto a los costes, no se han tenido en cuenta costes indirectos asociados a pérdidas de productividad del paciente, debido a que la perspectiva analizada ha sido la del SNS español.

A pesar de las limitaciones indicadas, el análisis realizado proporciona una aproximación al coste asociado a la discontinuación del TAR que puede contribuir a la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

En conclusión, este análisis pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta las tasas de discontinuación del TAR a la hora de elegir la terapia más adecuada en los pacientes con VIH, ya que además de las consecuencias clínicas, es un factor influyente en el uso de recursos y costes sanitarios.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por Gilead Sciences.

Conflictos de interés

Ángeles Castro declara no tener ningún conflicto de intereses. Pilar Díaz declara haber recibido apoyo de Gilead Sciences por su participación en el presente manuscrito, y honorarios de consultoría o pagos por conferencias, presentaciones, oradores, burós, redacción de manuscritos o eventos educativos de Gilead Sciences y MSD, así como pagos por participar como experta y apoyo para asistir a reuniones y/o viajes de Gilead Sciences anteriores a la realización del estudio. Pere Domingo ha recibido subvenciones de Gilead Sciences, Janssen & Cilag, y Viiv

Healthcare, y honorarios de consultoría o pagos por conferencias, presentaciones, oradores, burós, redacción de manuscritos o eventos educativos de Gilead Sciences, Janssen & Cilag, y Viiv Healthcare, MSD, Theratechnologies y Roche anteriores a la realización del estudio. Juan E. Losa-García declara no tener ningún conflicto de intereses. Antonio Castro es empleado de Gilead Sciences. Neus Vidal-Vilar y Susana Aceituno trabajan para Outcomes¹⁰, una entidad de investigación independiente, y han recibido honorarios por su contribución al desarrollo del proyecto y la redacción del manuscrito.

Presentación en congresos

- Organización: International Health Economics Association Congress.
- Lugar: Organización online.
- Fecha: 12-15 julio 2021.

Aportación a la literatura científica

La discontinuación y cambio del tratamiento antirretroviral aumenta el consumo de recursos y costes para el Sistema Nacional de Salud. Este factor se debería de tener en cuenta en la elección de dicho tratamiento.

Bibliografía

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019 [internet] [consultado 03/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
2. Pérez-Ellás MJ, Podzameczer Palter D, Ventayol Bosch P, Jarrin I, Castro A, Rubio-Rodríguez D, *et al.* Clinical and economic benefit of 32 years of antiretroviral treatment for people living with HIV in Spain: Has it been an efficient intervention? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;S0213-005X(21)00190-7. DOI: 10.1016/j.eimc.2021.05.011
3. Pérez-Molina JA, Martínez E, Blasco AJ, Arribas JR, Domingo P, Iribarren JA, *et al.* Analysis of the costs and cost-effectiveness of the guidelines recommended by the 2018 GESIDA/Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(3):151-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.04.010
4. Gesida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [internet] [consultado 06/2020]. Disponible en: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>
5. Gesida. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH (2018) [internet] [consultado 06/2020]. Disponible en: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_DC_Control_y_Monitorizacion_b23_01_18.pdf
6. Pedrol E, Viciano P, Arranz J, Tasiás M, Deig E, Pasquau J, *et al.* Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011). Estudio SWITCH AUDIT. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(2):93-7.
7. Martin MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, *et al.* Analysis of the duration of and reasons for changing the first combination of antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224-30. DOI: 10.1016/S2173-5085(10)70016-2
8. Teira R, Díaz-Cuervo H, Aragão F, Marguet S, De la Fuente B, Muñoz MJ, *et al.* Real world effectiveness of standard of care triple therapy versus two-drug combinations for treatment of people living with HIV. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249515-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0249515
9. Teira R, Díaz Cuervo H, Aragao F, Castañón M, Romero A, Roca B, *et al.* Shorter time to treatment failure in PLHIV switched to dolutegravir plus either rilpivirine or lamivudine compared to integrase inhibitor-based triple therapy in a large Spanish cohort - VACH. Presentado en: 17th European AIDS Conference, 6-9 noviembre 2019, Basel.
10. Ribera E, Martínez-Sesmero JM, Sánchez-Rubio J, Rubio R, Pasquau J, Poveda JL, *et al.* Economic impact of optimising antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected adults with suppressed viral load in Spain, by implementing the grade A-1 evidence recommendations of the 2015 GESIDA/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):157-64. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.02.006
11. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [internet]. Barcelona: Oblikue Consulting [consultado 18/06/2020]. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
12. Caro González L, Herranz Alonso A, Pernia S, Mur Mur A, Sánchez Fresneda MN, Sarobe González C, *et al.* Facturación interna de los productos finales elaborados por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2002;26(5):266-74.
13. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, *et al.* First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):416-22. DOI: 10.1157/13125638
14. Gómez-Lobón A, Delgado Sánchez O, Peñaranda Vera M, Ventayol Bosch P, Martín Pena ML, Riera Jaume M. Seguimiento del primer año de tratamiento antirretroviral en pacientes naive en un hospital de tercer nivel. *Infectio*. 2017;21(3):168-75. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.674>
15. Riera M, Von Wichmann MA, Álvarez-Cascos A, Blanco JR, Camino X, Delgado E. Indicadores de calidad asistencial de Gesida para la atención de personas que viven con el VIH [internet]. Madrid: GeSIDA. Disponible en: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/11/indice_calidad_Guia_GeSIDA.pdf
16. Pierone G, Henegar C, Fusco J, Vannappagari V, Aboud M, Ragone L, *et al.* Two-drug antiretroviral regimens: an assessment of virologic response and durability among treatment-experienced persons living with HIV in the OPERA® Observational Database. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(12):e25418. DOI: 10.1002/jia2.25418
17. Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, Arribas JR, Crespo M, Domingo P, *et al.* Costs and cost-efficacy analysis of the 2016 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(2):88-99. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.013
18. Dirección General de salud pública, calidad e innovación. Ministerio de Sanidad. Encuesta hospitalaria de pacientes con VIH. Resultados 2019 [internet]. Disponible en: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20\(2\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20(2).pdf)

Tabla suplementaria 1. Costes adicionales (€, 2020) asociados a la discontinuación por toxicidad inaceptable según tipo de evento adverso en 2 años desde el cambio

Costes	Alteraciones gastrointestinales	Alteraciones renales	Alteraciones óseas	Trastornos neuropsiquiátricos	Alteraciones musculoesqueléticas	Trastornos sexuales	Alteraciones dermatológicas	Alteraciones perfil lipídico	Alteraciones hepáticas
Pruebas adicionales debidas a la discontinuación	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €	110 €
Pruebas adicionales debidas al evento adverso	43 €	44 €	89 €	0 €	614 €	0 €	0 €	0 €	138 €
Visitas adicionales al especialista de VIH	740 €	740 €	370 €	370 €	370 €	370 €	740 €	370 €	740 €
Visitas adicionales otros a especialistas	0 €	56 €	2 €	140 €	0 €	135 €	185 €	0 €	0 €
Visitas adicionales a la farmacia hospitalaria	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €	62 €
Total	955 €	1.012 €	633 €	682 €	1.156 €	677 €	1.097 €	542 €	1.050 €

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Analysis of the costs associated with the follow-up of HIV patients discontinuing antiretroviral treatment due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity in Spain

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España

Ángeles Castro¹, Pilar Díaz², Pere Domingo³, Cristina García-Yubero⁴, Juan E. Losa-García⁵, Antonio Castro⁶, Neus Vidal-Vilar⁷, Susana Aceituno⁷

¹Hospital Universitario A Coruña, A Coruña. Spain. ²Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, Tenerife. Spain. ³Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona. Spain. ⁴Hospital Infanta Sofía, Madrid. Spain. ⁵Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón (Madrid). Spain. ⁶Gilead Sciences, Madrid. Spain. ⁷Outcomes¹⁰, S. L., Castellón de la Plana. Spain.

Author of correspondence

Neus Vidal Vilar
Outcomes¹⁰. Universitat Jaume I
Parque Tecnológico y Empresarial
ESPAITEC
Ed. Espaitec 2, 3.ª planta
Avda. Sos Baynat, s/n
12071 Castellón de la Plana (Castellón).
Spain.

Email:
nvidal@outcomes10.com

Received 8 March 2022;
Accepted 27 June 2022.
Early Access date (09/30/2022).
DOI: 10.7399/fh.13038

How to cite this paper

Castro A, Díaz P, Domingo P, García-Yubero C, Losa-García JE, Castro A, et al. Analysis of the costs associated with the follow-up of HIV patients discontinuing antiretroviral treatment due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity in Spain. *Farm Hosp.* 2022;46(6):327-34.

Abstract

Objective: To assess the use of resources and the costs associated with following up patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an antiretroviral treatment and initiation of a new one due to a lack of effectiveness or unacceptable toxicity, as compared to the costs involved in the routine follow-up of patients on antiretroviral treatment, from the Spanish National Health System perspective.

Method: The use of resources (clinical tests, medical visits, and hospital pharmacy visits) associated with following three profiles of patients infected with the human immunodeficiency virus (stable ones, those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to a lack of effectiveness, and those discontinuing an existing antiretroviral treatment and being switched to a new one due to unacceptable toxicity) was identified, based on clinical practice guidelines and the findings of a multidisciplinary expert panel ($n = 5$). The experts agreed on the main adverse events leading to discontinuation, classifying them into gastrointestinal, renal, osseous, musculoskeletal, dermatological, hepatic, lipid profile-related, neuropsychiatric and sexual alterations. Unit costs were identified from official healthcare costs databases. The cost

Resumen

Objetivo: Estimar el uso de recursos y costes asociados al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación del tratamiento antirretroviral actual debido a falta de efectividad o toxicidad inaceptable y cambio a un nuevo tratamiento antirretroviral, comparado con el seguimiento habitual de los pacientes con tratamiento antirretroviral, desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud español.

Método: Se identificó el uso de recursos (pruebas clínicas, visitas médicas, visitas a la farmacia hospitalaria) asociado al seguimiento de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tres perfiles de pacientes (estable, discontinuación y cambio por falta de efectividad, discontinuación y cambio por toxicidad inaceptable), a partir de las guías de práctica clínica y un panel de expertos multidisciplinar ($n = 5$). Los expertos consensuaron los principales eventos adversos que conducían a la discontinuación, agrupándolos en: alteraciones gastrointestinales, renales, óseas, musculoesqueléticas, dermatológicas, hepáticas y del perfil lipídico, trastornos neuropsiquiátricos y sexuales. Los costes unitarios se identificaron a partir de bases de datos oficiales

KEYWORDS

HIV; Antiretroviral therapy; Follow-Up Studies; Pharmacy Service, Hospital; Toxicity; Health Care Costs.

PALABRAS CLAVE

VIH; Tratamiento antirretroviral; Seguimiento; Servicio de Farmacia Hospital; Toxicidad; Coste sanitario.



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.

(€, 2020) of following up each patient profile was estimated, excluding the cost of the antiretroviral treatment itself, with a time horizon of two years.

Results: The per-patient cost of following up stable patients over two years was estimated at €4,148 (tests: €2,293; visits: €1,855). Patient follow-up after discontinuation of an existing antiretroviral treatment and initiation of a different one due to a lack of effectiveness was estimated at €5,434 (tests: €2,777; visits: €2,657). The cost of follow-up after discontinuation of an existing regimen and initiation of a new one due to unacceptable toxicity varied according to the adverse event prompting the switch, ranging from €4,690 for lipid profile dysregulation, to €5,304, for musculoskeletal alterations. In this patient profile, the cost of tests ranged from €2,403 to €3,017, and that of visits from €2,287 to €2,842.

Conclusions: The cost associated with following up of patients infected with the human immunodeficiency virus after discontinuation of an existing antiretroviral regimen and initiation of a new one is higher than that of routine follow-up, without taking the cost of drugs into account. The treatment discontinuation rate is a relevant factor when selecting the most appropriate therapy for each patient.

Introduction

A total of 56,758 new cases of infection with the human immunodeficiency virus (HIV) have been reported in Spain since 2003. Annual rates of new diagnoses per 100,000 inhabitants fell from 12.81 in 2008 to 5.94 in 2019, a reduction associated with the use of antiretroviral therapy (ART)¹. According to a recently published study, the implementation of ART in Spain required an investment of €6,185 billion from its introduction in 1987 to 2018. Moreover, the cost of ART in 2019 was estimated at €677 million, which represents 2.86% of the total spend of the National Health System on pharmaceutical and medicinal products². Taking into account the pharmaceutical cost, the cost of the adverse events resulting from treatment and that of resistance studies and of the required HLA B*5710 tests, the total cost of ART typically ranges between €6,788 and €10,649 per patient³.

Implementation of ART has decreased morbidity and mortality as well as HIV infection transmission rates, making it possible for patients to enjoy a life expectancy similar to that of the general population³. According to the recommendations of the AIDS Study Group (GeSIDA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and to the Spanish National AIDS Plan (PNS)⁴, ART should be administered to every HIV patient. Prior to initiation of ART, it is essential to individually determine which agents should be part the initial regimen given their different efficacy, toxicity, resistance, tropism, interactions, etc., profiles. In addition, the selected regimen should be adapted to the patient's lifestyle and comorbidities, with a particular focus on promoting adherence⁴. Currently, the most often recommended initial regimens are aimed at reducing plasma viral load to less than 50 copies/ml and usually comprise a combination of two (double therapy) or three (triple therapy) drugs. The preferred recommended initial triple therapies are as follows: bictegravir/emtricitabine (FTC)/tenofovir alafenamide (TAF); dolutegravir (DTG)/abacavir/lamivudine (3TC); DTG + FTC/TAF; and raltegravir (400 mg twice a day or 1,200 mg once a day) + FTC/TAF. The only double therapy currently recommended is a combination of DTG/3TC (an integrase inhibitor [INI] and a nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitor [NRTI]). However, this therapy is associated with a series of restrictions as it is not recommended for patients with a baseline CD4+ count below 200/ μ L and it cannot be used in subjects with chronic hepatitis B virus (HBV) infection⁴.

Once the patient has been started on a given ART regimen, there are several reasons why it may be necessary to switch them to a different one, including lack of efficacy, poor tolerability, toxicity, comorbidities, drug-drug interactions, the need to reduce the number of daily doses or tablets, dietary requirements, pregnancy, and the cost of ART itself⁵. Although most switches are motivated by a desire to simplify the therapy, factors such as toxicity or therapeutic failure are also frequent reasons for switching ART therapies in Spain^{6,7}.

de costes sanitarios y de la literatura. Se estimó el coste (€, 2020) del seguimiento en cada perfil de paciente, sin incluir el coste derivado del tratamiento antiretroviral, en un horizonte temporal de dos años.

Resultados: El coste por paciente a dos años se estimó en 4.148 € (pruebas: 2.293 €; visitas: 1.855 €) para el seguimiento del paciente estable. El seguimiento del paciente tras discontinuación por falta de efectividad y cambio de tratamiento antiretroviral se estimó en 5.434 € (pruebas: 2.777 €; visitas: 2.657 €). El coste del seguimiento tras la discontinuación por toxicidad inaceptable y cambio de tratamiento antiretroviral varió en función del evento adverso que motivó el cambio, oscilando entre 4.690 € para las alteraciones del perfil lipídico, y 5.304 € para las alteraciones musculoesqueléticas. En este perfil de pacientes, las pruebas variaron entre 2.403 € y 3.017 € y las visitas entre 2.287 € y 2.842 €.

Conclusiones: El coste asociado al seguimiento del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tras discontinuación y cambio a un nuevo tratamiento antiretroviral es mayor comparado con el seguimiento habitual, sin tener en cuenta el coste farmacológico. La tasa de discontinuación del tratamiento antiretroviral es un factor relevante a la hora de seleccionar la terapia más adecuada para cada paciente.

In this regard, with a view to comparing the real world results of discontinuing INI-based triple therapy as compared with DTG and/or boosted protease inhibitors (bPIs) double therapy in Spain, an analysis was carried out of patients in the VACH group (a prospective cohort comprising over 14,833 HIV patients followed up at 23 Spanish hospitals)⁸. Results showed a higher risk of all-cause discontinuation, as well as a higher risk of discontinuation caused by virologic failure in patients treated with double therapy. Along the same lines, another subanalysis of the same cohort that included patients switched to DTG-based double therapy or to INI-based triple therapy concluded that the risk of discontinuation of double therapy due to treatment failure was 2.3 times higher than that associated with triple therapy⁹.

In an environment of limited resources, judicious management of the resources allocated to ART is paramount⁴. A few pharmacoeconomic studies carried out in Spain^{3,10} have evaluated the cost-effectiveness of the different therapies and the economic impact of the optimization of ART recommended by GeSIDA. However, to the best of our knowledge no studies have focused on the use of resources and the healthcare costs associated with discontinuation of an existing ART regimen and switching to a different one. Such an analysis would provide for more effective decision-making.

The main purpose of this study is to quantify the use of resources and calculate the costs associated with following up HIV patients following discontinuation of an ART regimen and initiation of a new one due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity (i.e., an adverse event whose severity outweighs the benefits of treatment), as compared with the usual follow-up of patients on ART, from the perspective of the Spanish National Health System.

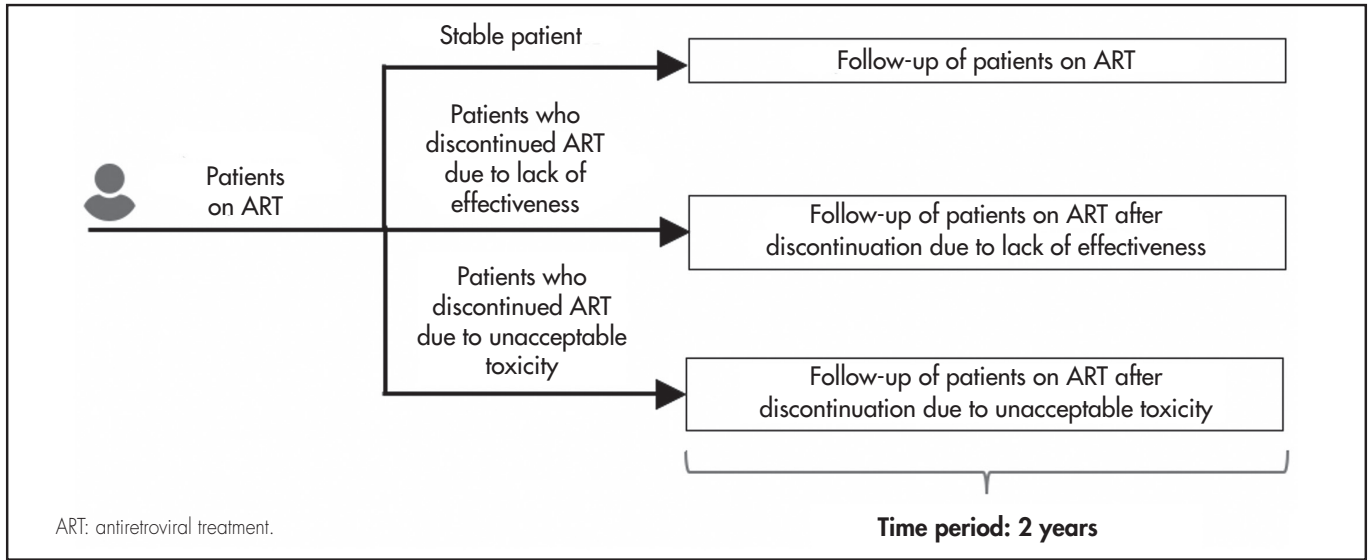
Methods

Drawing on the existing literature, a multidisciplinary expert panel comprising three clinicians specializing in infectious diseases and two hospital pharmacists carried out an estimation of the consumption of resources associated with following up a stable patient and switching their ART regimen as a result of treatment discontinuation. The analysis was based on three hypothetical profiles of HIV patients on ART (Figure 1): stable patient; patient who discontinues their treatment due to lack of effectiveness and is switched to a new ART; and patient who discontinues their treatment due to unacceptable toxicity and is switched to a different ART. Use of resources was calculated over a two-year period from discontinuation.

Resource consumption and costs

The analysis only considered direct healthcare costs, including the costs associated with clinical tests, medical visits and hospital pharmacy visits related to the management of the ART and to the follow-up of adverse events (the cost of the adverse events or of the ART themselves was not taken into consideration). The analysis, based on the patient management recommendations made by GeSIDA^{4,5}, identified the main healthcare resources asso-

Figure 1. Procedure used for the analysis.



ciated with following up the three classes of HIV patients considered (clinical tests and medical visits). The frequency with which these resources were used as well as the amount of resources used, together with the frequency of hospital pharmacy visits over the two-year period, were all estimated by the expert panel (Table 1).

Additionally, for patients who discontinued ART due to unacceptable toxicity, the panel identified the most common adverse events according to their nature: gastrointestinal disorders, renal dysfunction, bone alterations, neuropsychiatric disorders, musculoskeletal alterations, sexual disorders, skin problems, lipid profile dysregulation, and liver dysfunction. They also analyzed the consumption of resources associated with the clinical tests and medical visits required (Table 2). Unit costs were extracted from the eSalud costing database¹¹. The costs of hospital pharmacy visits were obtained from the literature (Table 1)¹².

Cost analysis

For each adverse event considered, a comparison was made between the cost associated with stable patients on ART, the cost of following up patients who discontinued an existing ART and were switched to a new one due to lack of effectiveness and the cost of following up a patient further to

discontinuation of an existing ART and initiation of a new one due to unacceptable toxicity. A distinction was made between the cost of clinical tests and that corresponding to medical visits.

Sensitivity analysis

With a view to determining the potential effect of modifying the level of resource consumption (which could be different across different hospitals depending on individual patient management policies) and the costs included in the assessment, a sensitivity analysis was performed where the total costs of following up stable and discontinuing patients (due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity) were made to vary by 25%.

Results

Stable patients

The total cost inherent in following up a stable patient on ART for up to two years was estimated at €4,148, of which €2,293 corresponded to clinical tests, €1,481 to medical visits, and €374 to visits to the hospital's pharmacy (Figure 2).

Figure 2. Cost associated with following up a stable patient as compared with the cost involved in following up a patient after discontinuation due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity.

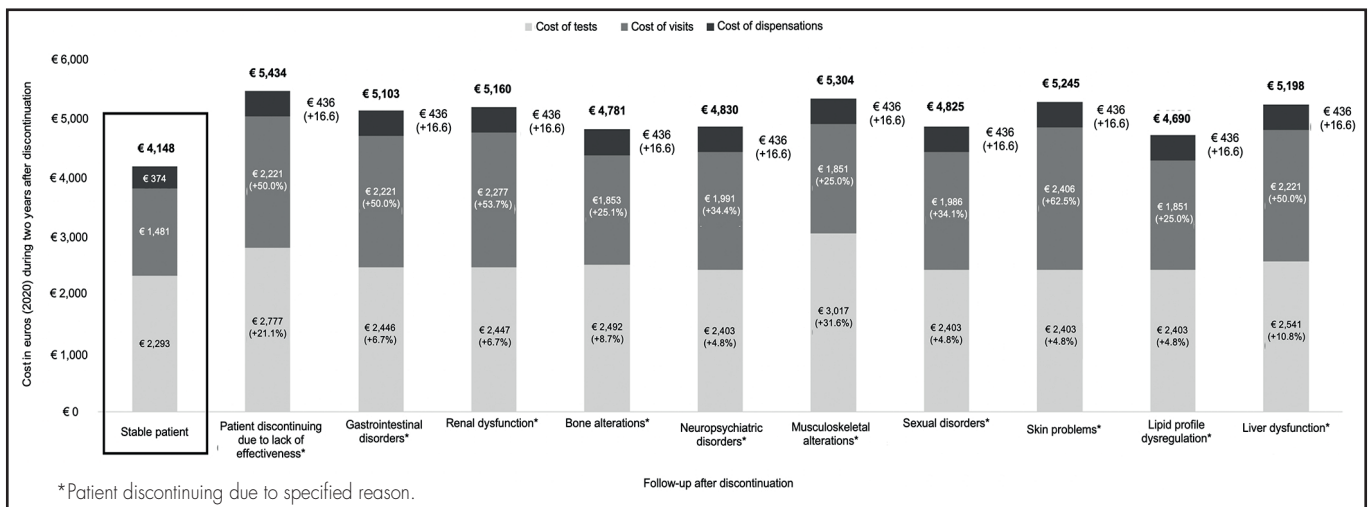


Table 1. Use of resources associated with patient follow-up

Test	Unit cost ^{11,12} (€, 2020)	Percentage of patients	Frequency for stable patients on ART	Frequency for patients on ART after discontinuation due to lack of effectiveness	Frequency for patients on ART after discontinuation due to unacceptable toxicity
CD4+ T cell count (total quantity and percentage)	€17.80	100%	Every 6 months	At 3 months and every 6 months thereafter	Every 6 months
HIV viral load	€110.90	100%	Every 6 months	At one month, at 3 months and every 6 months thereafter	Every 6 months
Hemogram	€6.55	100%	Every 6 months	Every 6 months	At 1 month, at 3 months and every 6 months thereafter
Biochemical blood analysis including determination of liver, kidney (with eGFR) and lipid status	€61.86	100%	Every 6 months	Every 6 months	At 1 month, at 3 months and every 6 months thereafter
Blood sugar	€1.29	100%	Every 6 months	Every 6 months	Every 6 months
Bone metabolic profile (Ca, P & vitamin D)	-		Every 6 months, except for vitamin D which is evaluated on a yearly basis	Every 6 months, except for vitamin D which is evaluated on a yearly basis	Every 6 months, except for vitamin D which is evaluated on a yearly basis
P & Ca	€4.42	100%	Every 6 months	Every 6 months	Every 6 months
Vitamin D	€44.99	100%	Yearly	Yearly	Yearly
Elementary urine and urinary sediment testing and biochemical analysis of an isolated urine sample: proteinuria and protein / creatinine ratio	€41.86	100%	Every 6 months	Every 6 months	At 1 month, at 3 months and every 6 months thereafter
Screening for STD (including HAV & HCV)	€163.12	100%	Every 6 months	Every 6 months	Every 6 months
Anal cytology	€62.40	100%	Yearly	Yearly	Yearly
Smear test (in women)	€42.39	24%* (women with HIV)	Yearly	Yearly	Yearly
Liver ultrasound in subjects also infected with HCV	€67.76	29.9%* (coinfected with HCV) 17.1%* (coinfected with HCV and with a diagnosis of cirrhosis)	Yearly for patients coinfecting with HCV (2 tests) Every 6 months for patients coinfecting with HCV and with a diagnosis of cirrhosis (4 tests)	Yearly for patients coinfecting with HCV Every 6 months for patients coinfecting with HCV and with a diagnosis of cirrhosis	Yearly for patients coinfecting with HCV Every 6 months for patients coinfecting with HCV and with a diagnosis of cirrhosis
Abdominal ultrasound	€69.59	100%	Every 2 years	Every 2 years	Every 2 years
DEXA scan	€68.49	55%* (patients > 50 years)	Every 2 years	Every 2 years	Every 2 years
CD8+ T cell count and CD4+/CD8+ratio calculation	€66.11	100%	Every 6 months	At 3 months and every 6 months thereafter	Every 6 months
Genotypic resistance testing	€173.11	100%	Not performed	Only once (when failure is detected)	Not performed
HLA B*5701	€116.02	100%	Not performed	Performed only if it was not performed before	Not performed
Clinical examination	€370.13	100%	Every 6 months	Every 6 months	Every 6 months
Visit to an HIV specialist	€370.13	100%	Not performed	At 1 and at 3 months	Depends on AE
Visit to the hospital's pharmacy	€31.17	100%	Every 2 months	On switching, at 1 month, at 2 months and every 2 months thereafter	On switching, at 1 month, at 2 months and every 2 months thereafter

ART: antiretroviral treatment; Ca: calcium; gGFR: estimated glomerular filtration rate; HAV: hepatitis A virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus; P: phosphorus; STD: sexually transmitted disease.

*The percentage of patients has been extracted from a hospital-based survey of patients infected with HIV¹⁸.

Table 2. Use of resources associated with adverse event follow-up

Adverse event	Frequency of the adverse event	Follow-up tests required	Unit cost ^{II} (€,2020)	Frequency
Gastrointestinal disorders				
Diarrhea	15%	Fecal culture	€34.38	Only once
Dyspepsia	60%	<i>Helicobacter pylori</i> test	€34.01	Only once
Nausea	15%	<i>Helicobacter pylori</i> test	€34.01	Only once
Vomiting	5%	<i>Helicobacter pylori</i> test	€34.01	Only once
Persistent epigastric pain	5%	Endoscopy	€218.05	Only once
Additional visits to the HIV specialist (all patients with gastrointestinal disorders)			€370.13	Yearly
Renal dysfunction				
Decreased GFR	60%	Renal ultrasound	€59.69	Only once
Renal tubular disorders	25%	24-hour urine creatinine clearance test	€0.14	At one month, at 3 months and every 6 months thereafter
		Referral to nephrologist	€186.93	
Lithiasis	5%	Uric acid blood test	€1.17€	Only once
		Referral to nephrologist	€186.93	Only once
Proteinuria	5%	24-hour urine analysis	€26.07	Only once
Phosphaturia	5%	Tubular phosphate and vitamin D reabsorption	€70.49	Yearly
Additional visits to HIV specialist (all patients with renal dysfunction)			€370.13	Yearly
Bone alterations				
Osteopenia	10%	DEXA scan	€68.49	Only once
Osteoporosis	4%	DEXA scan	€68.49	Yearly
Vitamin D deficiency	85%	Vitamin D levels	€44.99	Every 6 months, vitamin D levels
Fracture	1%	X-ray	€23.59	Only once
		Referral to orthopedic surgeon	€151.20	Only once
Additional visits to HIV specialist (all patients with bone alterations)			€370.13	Only once
Neuropsychiatric disorders				
Insomnia	35%	Referral to psychiatrist	€138.27	Only once
Headache	20%	Referral to neurologist	€148.44	Only once
Anxiety	25%	Referral to psychiatrist	€138.27	Only once
Depression	10%	Referral to psychiatrist	€138.27	Only once
Irritability	10%	Referral to psychiatrist	€138.27	Only once
Additional visits to HIV specialist (all patients with neuropsychiatric disorders)			€370.13	Only once
Musculoskeletal alterations				
Muscle cramps	100%	Electrophysiological study	€613.97	Only once
Additional visits to HIV specialist (all patients with musculoskeletal alterations)			€370.13	Only once
Sexual disorders				
Sexual dysfunction	100%	Referral to urologist	€135.48	Only once
Additional visits to HIV specialist (all patients with sexual disorders)			€370.13	Only once
Skin problems				
Exanthema	40%	Referral to dermatologist	€92.69	Yearly
Itching	60%	Referral to dermatologist	€92.69	Yearly
Additional visits to HIV specialist (all patients with skin problems)			€370.13	Yearly
Lipid profile dysregulation				
Dyslipidemia	100%	Additional visits to the HIV specialist	€370.13	Only once
Liver dysfunction				
Hypertransaminasemia	75%	Liver ultrasound	€67.76	Only once
		HBV and HCV testing	€94.08	Only once
Liver steatosis	25%	Liver ultrasound	€67.76	Only once
Additional visits to HIV specialist (all patients with liver dysfunction)			€370.13	Yearly

GFR: glomerular filtration rate; HBV: hepatitis B virus; HCV: hepatitis C virus; HIV: human immunodeficiency virus.

Patients discontinuing ART due to lack of effectiveness

The total cost of following up a patient on ART for up to two years from discontinuation of one regimen and initiation of a new one due to lack of effectiveness was found to be 31.0% higher than the usual cost of following up a stable patient on ART. The cost was calculated to be €5,434, of which €2,777 corresponded to clinical tests (21.1% more than for stable patients), €2,221 to medical visits (50.0% more than for stable patients), and €436 to visits to the hospital's pharmacy (16.6% more than for stable patients) (Figure 2).

Patients discontinuing ART due to unacceptable toxicity

The total cost of following up a patient for up to two years after toxicity-related discontinuation and initiation of a new ART varied depending on the nature of the adverse event experienced (Figure 2).

The total increase in the cost of following up a patient discontinuing an existing ART regimen and initiating a new one due to unacceptable toxicity as compared with the usual follow-up costs for stable patients ranged between 13.1%, when the adverse event was associated with a lipid profile dysregulation, to 27.9%, when the adverse event was a musculoskeletal alteration.

The total cost of following up a patient on ART following discontinuation of an existing ART and initiation of a new one due to unacceptable toxicity was estimated to stand between €4,690, when the adverse event was a dysregulation of the patient's lipid profile, and €5,304, when the problem was a musculoskeletal alteration. Of the €4,690 spent on lipid profile dysregulations, €2,403 corresponded to clinical tests (4.8% more than for stable patients), €1,851 to medical visits (25.0% more than for stable patients), and €436 to visits to the hospital's pharmacy (16.6% more than for stable patients). Of the €5,304 spent on musculoskeletal alterations, €3,017 corresponded to clinical tests (31.6% more than for stable patients), €1,851 to medical visits (25.0% more than for stable patients), and €436 to visits to the hospital's pharmacy (16.6% more than for stable patients) (Figure 2). Supplementary table 1 provides a detailed account of the additional costs associated with each of the adverse events analyzed, distinguishing between the costs corresponding to the discontinuation and those related to the adverse event itself.

Sensitivity analysis

Varying total follow-up costs by 25% in order to evaluate potential differences in the management of patients by different hospitals showed that the total cost of following a stable patient treated with ART for up to two years ranged between €3,111 and €5,185. In the case of patients switched to a different treatment due to lack of effectiveness, the cost ranged between €4,076 and €6,793. As regards patients who discontinued their treatment due to unacceptable toxicity, the cost ranged from €3,518, when lipid profile dysregulations were present, to €6,630 for musculoskeletal alterations.

Discussion

The results of this analysis demonstrate that the consumption of resources and the costs associated to following up HIV patients after discontinuation of an existing ART and initiation of a new one are higher than those corresponding to stable HIV patients, mainly due to the higher number of medical visits required. In the case of patients discontinuing ART due to lack of effectiveness, the amount spent on medical visits was 50% higher than that for stable patients, whereas in patients discontinuing ART due to unacceptable toxicity, the increase ranged from 25% when patients experienced musculoskeletal alterations and lipid profile dysregulations, and 63% when they experienced skin problems. As far as hospital pharmacy visits are concerned, an increase of nearly 17% was observed across all patient groups. Two additional visits to the hospital's pharmacy were considered to result from the change in treatment.

The sensitivity analysis performed showed that the total costs associated with managing an HIV patient whose ART is switched due to lack of effectiveness or unacceptable toxicity could be twice as high as those correspon-

ding to stable patients (considering that stable patients are usually treated conservatively whereas patients whose treatment regimen is modified tend to be managed more comprehensively).

Although the advent of new ART regimens has resulted in improved efficacy and tolerability, switching ART regimens is not unusual particularly during the first year (around 30% of patients)^{3,14}. Changes in treatment are often motivated by poor tolerability, drug-drug interactions, appearance of new comorbidities, dietary requirements, the patient's wishes, unspecified doctor's decisions, the cost of treatment and virologic failure¹⁵. Given its negative impact on adherence and virologic efficacy, the initial ART regimen should be administered unchanged for a considerable period of time¹⁵. Moreover, when changes are made to an ART regimen a more comprehensive patient follow-up should be made⁴.

The current therapeutic modifications recommended for virologically suppressed patients, take into account the antiretroviral drugs included in the patient's regimen, and are grouped into switch to triple therapies (that include change of the NRTI, switch to regimens based on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors [NNRTIs] or switch to an INI-based regimen), or a change to regimens with less than three antiretrovirals (which may be dual therapies made up of a bPI + 3TC, DGT + rilpivirine (RPV), or DGT+ (3TC)⁴). In the case of virologically suppressed patients, an ART regimen with three, or at least two, active antiretrovirals is recommended including, if possible, a next-generation agent⁴.

Two real-world analyses based on a Spanish cohort found that, when the above recommendations are followed, there is a higher risk of discontinuation due to virologic failure when patients are treated with dual vs. triple therapy (analysis 1: HR = 2.06 [1.54; 2.77] for the entire population, HR = 2.78 [1.71; 4.51] for patients on dual or triple therapy based on DTG, and HR = 1.86 [1.15; 3.02] for virologically suppressed patients at initiation [HIV RNA <50 copies/mL]⁸; analysis 2: patients switched to dual DTG-based therapy or triple INI-based therapy: HR = 2.3 [1.3; 4.1]⁹. These results are in line with those of other international studies including the observational OPERA trial, based on the OPERA database, which contains data from 79,803 HIV patients in the United States gathered between 2010 and 2016). The OPERA trial also found a significantly higher discontinuation rate in patients on double therapy as compared with those on triple therapy (HR = 1.51 [1.41; 1.61])⁶.

Although the pharmacological cost is the most significant outlay in the treatment of HIV patients^{3,17}, it should be investigated whether other expenses associated with patient follow-up may be avoided. Taking into consideration that the virologic failure risk of patients switched to dual therapy is twice higher than that of patients switched to triple therapy (HR between 1.86 and 2.78), this study may contribute to more judicious choice of the most appropriate ART regimen as the cost of follow-up after discontinuation of an existing ART and initiation of a new ART due to either lack of effectiveness or unacceptable toxicity is higher than that of following up stable patients. This increased use of resources should be taken into consideration.

This article is not without limitations. These are mainly related to the fact that costs were estimated based on a review of the literature and consultations with experts. Moreover, the analysis is somewhat oversimplified as it did not consider HIV patients on ART who require specific management and follow-up adapted to their needs. Nonetheless, the analysis was based on the resources consumed in the course of treating a standard HIV patient with ART, following the recommendations in the guidelines^{4,5}. Furthermore, no consideration was given to the pharmacological cost of ART as it was hypothesized that the management of stable or discontinuing patient does not vary as a function of the type of treatment administered and, therefore, the analysis could be applied to any of the combinations available. Also, as our goal was to focus our analysis on the cost of tests and visits, the costs associated with the concomitant medication prescribed to address the toxicities observed was not part of the analysis. Finally, the indirect costs related to loss of productivity were ignored as the focus was on taking the perspective of the Spanish National Health System.

In spite of the aforementioned limitations, our analysis provides an approximate idea of the cost associated to discontinuation of ART, which may help make better decisions in routine clinical practice.

In conclusion, our study brings to the fore the importance of considering the rates of discontinuation of ART when electing the most appropriate ART regimen for HIV patients as, apart from the clinical consequences associated with such choices, ART regimen selection is a key factor for the consumption of resources, significantly influencing in many cases the overall cost of ART.

Funding

This study was funded by Gilead Sciences.

Conflict of interest

Ángeles Castro declared no conflict of interest. Pilar Díaz declared to have received financial support from Gilead Sciences for her participation in the present study as well consultancy and speaker's fees, and stipends for participating in conferences, bureaus, educational events and the preparation of manuscripts for Gilead Sciences and MSD. She also declared to have received fees for participating as an expert and financial support for attending meetings and/or travelling to events organized by Gilead Sciences prior to the preparation of this study. Pere Domingo declared to have received grants from Gilead Sciences, Janssen & Cilag, and ViiV Healthcare as well as consultancy and speaker's fees, and stipends for par-

ticipating in conferences, bureaus, educational events and the preparation of manuscripts for Gilead Sciences, Janssen & Cilag, and ViiV Healthcare, MSD, Theratechnologies, and Roche prior to the preparation of this study. Juan E. Losa-García declared no have no conflict of interest. Antonio Castro is a Gilead Sciences staff member. Neus Vidal-Vilar and work for Outcomes'10, an independent research organization, and have received fees for their contribution to the development of this project and to the preparation of the manuscript.

Presentation at congresses

- Organization: International Health Economics Association Congress.
- Venue: Online.
- Date: 12-15 July 2021.

Contribution to the scientific literature

Discontinuation of an existing antiretroviral regimen and initiation of a different one increases resource consumption and costs for the National Health System. This should be taken into consideration every time a given antiretroviral therapy is selected.

Bibliography

1. Vigilancia epidemiológica del VIH y SIDA en España 2019 [internet] [accessed 03/2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enflesiones/enftransmisibles/sida/vigilancia/Informe_VIH_SIDA_20201130.pdf
2. Pérez-Eliás MJ, Podzamczar Palter D, Ventayol Bosch P, Jarrin I, Castro A, Rubio-Rodríguez D, *et al.* Clinical and economic benefit of 32 years of antiretroviral treatment for people living with HIV in Spain: Has it been an efficient intervention? *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2021;S0213-005X(21)00190-7. DOI: 10.1016/j.eimce.2021.05.011
3. Pérez-Molina JA, Martínez E, Blasco AJ, Arribas JR, Domingo P, Iribarren JA, *et al.* Analysis of the costs and cost-effectiveness of the guidelines recommended by the 2018 GESIDA/Spanish National AIDS Plan for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2019;37(3):151-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.04.010
4. Gesida. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana [internet] [accessed 06/2020]. Available at: <http://gesida-seimc.org/category/guias-clinicas/>
5. Gesida. Documento de consenso de GESIDA sobre control y monitorización de la infección por el VIH (2018) [internet] [accessed 06/2020]. Available at: http://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2018/01/gesida_DC_Control_y_Monitorizacion_b23_01_18.pdf
6. Pedrol E, Viciano P, Aranz J, Tasiás M, Deig E, Pasquau J, *et al.* Causas que justifican el cambio del tratamiento antirretroviral en personas con infección por el VIH en España (años 2010-2011). Estudio SWITCH AUDIT. *Rev Esp Quimioter*. 2014;27(2):93-7.
7. Martín MT, Rovira M, Massanes M, Del Cacho E, Carcelero E, Tuset M, *et al.* Analysis of the duration of and reasons for changing the first combination of antiretroviral therapy. *Farm Hosp*. 2010;34(5):224-30. DOI: 10.1016/S2173-5085(10)70016-2
8. Teira R, Díaz-Cuervo H, Aragão F, Marguet S, De la Fuente B, Muñoz MJ, *et al.* Real world effectiveness of standard of care triple therapy versus two-drug combinations for treatment of people living with HIV. *PLoS One*. 2021;16(4):e0249515-e. DOI: 10.1371/journal.pone.0249515
9. Teira R, Díaz-Cuervo H, Aragao F, Castaño M, Romero A, Roca B, *et al.* Shorter time to treatment failure in PLHIV switched to dolutegravir plus either rilpivirine or lamivudine compared to integrase inhibitor-based triple therapy in a large Spanish cohort - VACH. Presented at: 17th European AIDS Conference, 6-9 noviembre 2019, Basel.
10. Ribera E, Martínez-Sesmero JM, Sánchez-Rubio J, Rubio R, Pasquau J, Poveda JL, *et al.* Economic impact of optimising antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus-infected adults with suppressed viral load in Spain, by implementing the grade A-1 evidence recommendations of the 2015 GESIDA/National AIDS Plan. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(3):157-64. DOI: 10.1016/j.eimce.2018.02.006
11. Gisbert R, Brosa M. Base de datos de costes sanitarios y ratios coste-efectividad españoles: eSalud [internet]. Barcelona: Oblikue Consulting [accessed 18/06/2020]. Available at: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>
12. Caro González I, Herranz Alonso A, Pernia S, Mur Mur A, Sánchez Fresneda MN, Sarobe González C, *et al.* Facturación interna de los productos finales elaborados por el Servicio de Farmacia Hospitalaria. *Farm Hosp*. 2002;26(5):266-74.
13. De la Torre J, Santos J, Perea-Milla E, Pérez I, Moreno F, Palacios R, *et al.* First antiretroviral therapy regimen in HIV-infected patients. Durability and factors associated with therapy changes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2008;26(7):416-22. DOI: 10.1157/13125638
14. Gómez-Lobón A, Delgado Sánchez O, Peñaranda Vera M, Ventayol Bosch P, Martín Pena ML, Riera Jaume M. Seguimiento del primer año de tratamiento antirretroviral en pacientes naive en un hospital de tercer nivel. *Infectio*. 2017;21(3):168-75. <http://dx.doi.org/10.22354/in.v21i3.674>
15. Riera M, Von Wichmann MA, Álvarez-Cascos A, Blanco JR, Camino X, Delgado E. Indicadores de calidad asistencial de Gesida para la atención de personas que viven con el VIH [internet]. Madrid: GeSIDA. Available at: https://gesida-seimc.org/wp-content/uploads/2020/11/indice_calidad_Guia_GeSIDA.pdf
16. Pierone G, Henegar C, Fusco J, Vannappagari V, Aboud M, Ragone L, *et al.* Two-drug antiretroviral regimens: an assessment of virologic response and durability among treatment-experienced persons living with HIV in the OPERA® Observational Database. *J Int AIDS Soc*. 2019;22(12):e25418. DOI: 10.1002/jia2.25418
17. Rivero A, Pérez-Molina JA, Blasco AJ, Arribas JR, Crespo M, Domingo P, *et al.* Costs and cost-efficacy analysis of the 2016 GESIDA/Spanish AIDS National Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(2):88-99. DOI: 10.1016/j.eimc.2016.06.013
18. Dirección General de salud pública, calidad e innovación. Ministerio de Sanidad. Encuesta hospitalaria de pacientes con VIH. Resultados 2019 [internet]. Available at: [https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20\(2\).pdf](https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublica-RENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/VIH/pdfs%20y%20protocolo/Informe%20Encuesta%20hospitalaria%202004_2019_def%20(2).pdf)

Supplementary table 1. Additional costs (€,2020) associated with discontinuation due to unacceptable toxicity for the different types of adverse event studied over a period of two years from switching

Costs	Gastrointestinal disorders	Renal dysfunction	Bone alterations	Neuropsychiatric disorders	Musculoskeletal alterations	Sexual disorders	Skin problems	Lipid profile dysregulation	Liver dysfunction
Additional tests due to discontinuation	€110	€110	€110	€110	€110	€110	€110	€110	€110
Additional tests due to the AE	€43	€44	€89	€0	€614	€0	€0	€0	€138
Additional visits to the HIV specialist	€740	€740	€370	€370	€370	€370	€740	€370	€740
Additional visits to other specialists	€0	€56	€2	€140	€0	€135	€185	€0	€0
Additional visits to the hospital's pharmacy	€62	€62	€62	€62	€62	€62	€62	€62	€62
Total	€955	€1,012	€633	€682	€1,156	€677	€1,097	€542	€1,050

AE: adverse events; HIV: human immunodeficiency virus.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias

Stability of insulin eye drops in the treatment of refractory corneal ulcers

Andrea Cuartero-Martínez^{1,2}, Gonzalo Hermelo-Vidal¹, Ana Castro-Balado^{1,2,3},
Ángeles Gómez-García⁴, Miguel González-Barcia^{1,3}, Francisco José Otero-Espinar²,
Anxo Fernández-Ferreiro^{1,3}, Cristina Mondelo-García^{1,3}

¹Grupo de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela. España. ²Departamento de Farmacología, Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela. España. ³Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela. España. ⁴Servicio de Análisis clínicos, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela. España.

Autor para correspondencia

Cristina Mondelo García
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Travesía Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela. España.
Correo electrónico:
cristina.mondelo.garcia@sergas.es

Recibido el 3 de junio de 2022;
aceptado el 12 de julio de 2022.
Early Access date (10/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13293

Cómo citar este trabajo

Cuartero-Martínez A, Hermelo-Vidal G, Castro-Balado A, Gómez-García Á, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, et al. Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias. *Farm Hosp.* 2022;46(6):335-9.

Resumen

Objetivo: Determinar y comparar la estabilidad físico-química y microbiológica de dos colirios de insulina 25 UI/ml elaborados con suero fisiológico o *balanced salt solution* bajo diferentes condiciones de conservación durante 120 días.

Método: Los colirios se elaboraron por triplicado con insulina Actrapid® 100 UI/ml y *balanced salt solution* o suero fisiológico como vehículo, y fueron conservados a temperatura ambiente (25 °C), en nevera (2-8 °C) o congelador (-20 °C) durante 120 días. Se determinó la concentración de insulina mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución, la osmolalidad y el pH a días 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 y 120. Asimismo, se extrajeron muestras para estudios microbiológicos en los días 0, 15, 30, 60, 90 y 120.

Resultados: La formulación elaborada con suero fisiológico mantuvo la concentración de insulina por encima del 90% con respecto a la inicial tras 120 días de estudio en todas las condiciones de temperatura. En el caso del colirio elaborado con *balanced salt solution*, la concentración se mantuvo estable en ambiente y congelador tras 120 días, aunque en nevera descendió por debajo del 90% a día 90 de estudio. Los valores de osmolalidad y pH se mantuvieron constantes en ambas formulaciones y condiciones de conservación. No se observó crecimiento microbiológico en ninguna de las muestras retiradas.

Abstract

Objective: To determine and compare the physicochemical and microbiological stability of two 25 IU/mL insulin eye drop formulations made with normal saline and a balanced salt solution, respectively, stored for 120 days under various conditions.

Method: Eye drops were compounded in triplicate with 100 IU/mL Actrapid® insulin and either normal saline or a balanced salt solution as vehicles, and they were stored alternatively at room temperature (25 °C), in a refrigerator (2-8 °C) or in a freezer (-20 °C) for 120 days. Insulin concentrations were determined by ultra-high resolution liquid chromatography, and osmolality and pH values were measured at days 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 and 120. Likewise, samples were extracted for microbiological studies on days 0, 30, 60, 90 and 120.

Results: The formulation made with normal saline maintained insulin concentrations above 90% of the baseline level after 120 days across all temperature conditions. In the case of the balanced salt solution-based eye drops, insulin concentration when stored at room temperature or in the freezer remained stable after 120 days, although insulin concentration when stored in the refrigerator fell below 90% on day 90 of the study. Osmolality and pH values remained constant in both formulations and across all storage conditions. No microbiological growth was observed in any of the samples.

PALABRAS CLAVE

Insulina; Úlceras corneales; Estabilidad; Formulación magistral; Oftalmología; Soluciones oftálmicas.

KEYWORDS

Insulin; Corneal ulcers; Stability; Pharmaceutical compounding; Ophthalmology; Ophthalmic Solutions.



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

Conclusiones: El colirio de insulina 25 UI/ml elaborado con suero fisiológico es estable 120 días, conservado tanto a temperatura ambiente como en nevera o congelador, protegido de la luz. Con *balanced salt solution* permanece estable 120 días a temperatura ambiente y congelador, reduciéndose el periodo de validez a 90 días en el caso de la conservación en nevera.

Introducción

Las úlceras corneales se originan como consecuencia de la rotura o defecto del epitelio corneal con inflamación subyacente, dando lugar en ocasiones a la necrosis del estroma y constituyendo una causa importante de morbilidad ocular a nivel mundial¹. Entre los síntomas asociados destacan irritación, sensación de cuerpo extraño, edema conjuntival, hiperemia y visión borrosa². Es fundamental un diagnóstico temprano y el inicio precoz de un tratamiento adecuado, ya que pueden provocar pérdida de visión al originar opacidad corneal y defectos epiteliales persistentes³.

Los defectos epiteliales persistentes se definen como alteraciones de la córnea que no mejoran después de 2 semanas de tratamiento convencional. Esta ausencia de epitelización de la superficie corneal se puede producir por múltiples causas, tales como infecciones, medicamentos, alteraciones en la adhesión epitelial o traumatismos^{4,5}.

El tratamiento de este tipo de lesiones comienza con una lubricación intensiva, retirada de tratamientos que ocasionen toxicidad epitelial, antibióticos profilácticos, así como el empleo de vendajes oclusivos o lentes de contacto terapéuticos^{5,7}. En caso de refractariedad, se puede recurrir a la administración oftálmica de suero autólogo o plasma rico en plaquetas⁸.

En los últimos años se ha incrementado la búsqueda de factores de crecimiento para la cicatrización de heridas corneales, dada la presencia de receptores para estas moléculas en células epiteliales de la córnea^{9,10}. Recientemente, el factor de crecimiento epidérmico, el factor de crecimiento nervioso y la insulina han mostrado ser útiles en el tratamiento de este tipo de lesiones por sus propiedades promotoras del crecimiento epitelial¹¹.

El empleo de insulina en las úlceras corneales fue propuesto por primera vez por Aynsley en 1945 en la reepitelización de úlceras refractarias al tratamiento habitual¹². Actualmente, el uso tópico de insulina en úlceras corneales se centra fundamentalmente en pacientes diabéticos, tanto en defectos epiteliales corneales postoperatorios como en defectos epiteliales no quirúrgicos^{13,14}. En pacientes no diabéticos, se ha descrito el empleo de insulina en el tratamiento de úlceras corneales neurotróficas refractarias a tratamiento convencional y en defectos epiteliales persistentes tras la resección de un neurinoma^{15,16}. En lo que concierne a la seguridad de la insulina, no se han descrito efectos secundarios ni alteración en los niveles sanguíneos de glucosa, presión intraocular o epitelio corneal como consecuencia de su administración a largo plazo^{17,18}.

En situaciones de vacío terapéutico es frecuente recurrir a la reformulación de medicamentos para su adaptación a una vía de administración diferente a la original. Actualmente, no se dispone de ningún colirio comercial de insulina en nuestro país, por lo que debe recurrirse a la formulación magistral partiendo de una solución inyectable de insulina humana de acción rápida para administración subcutánea o intravenosa.

Hasta la fecha no se ha publicado ningún artículo científico sobre la estabilidad de las formulaciones de insulina oftálmicas empleadas en el tratamiento de los defectos epiteliales persistentes, por lo que este trabajo se postula como el primero en su campo. El objetivo es determinar la estabilidad de dos tipos de colirio de insulina 25 UI/ml elaborados con suero salino fisiológico (SSF) o *balanced salt solution* (BSS®) bajo diferentes condiciones de conservación durante 120 días.

Métodos

Preparación de colirios de insulina

Se procedió a la elaboración del colirio de insulina 25 UI/ml con dos vehículos diferentes. Para ello, se empleó insulina Actrapid® [100 UI/ml] (Novo Nordisk®, Bagsvaerd, Dinamarca), conteniendo entre sus excipientes meta-cresol (m-cresol). Como vehículo se adicionó BSS® (Alcon Laboratories®, Texas, Estados Unidos) o SSF (Grifols®, Barcelona, España).

Conclusions: 25 IU/ml insulin eye drops made with normal saline remain stable for 120 days whether they are stored at room temperature, in a refrigerator or in a freezer, provided that they are protected from light. When made with a balanced salt solution, they remain stable for 120 days at room temperature and in a freezer, their shelf life being reduced to 90 days in the case of storage in a refrigerator.

Se elaboraron 200 ml de cada formulación, adicionando 50 ml de insulina Actrapid® a 150 ml de BSS® o SSF en un Vacuflasc® de 250 ml. Se elaboraron tres lotes de cada vehículo. Posteriormente, se procedió a la homogeneización de las soluciones durante 30 segundos mediante agitación y a su envasado en viales de 5 ml de vidrio topacio tipo 1. Todo el proceso se realizó en condiciones asépticas bajo flujo laminar horizontal y se consideró el día de elaboración de las formulaciones como el día 0 del estudio.

Condiciones de conservación

Las condiciones de conservación fueron: temperatura ambiente (25 °C), refrigeración (entre 2 y 8 °C) o congelación (-20 °C). Para asegurar que las condiciones de temperatura se mantuvieran constantes durante todo el estudio, los viales conservados a temperatura ambiente se almacenaron en una cámara climática ICH L (Memmert GmbH + Co®, Schwabach, Alemania) que mantiene constantes la temperatura (25 °C) y la humedad (60%), mientras que la nevera y el congelador se encontraban equipados con una sonda de temperatura Siemens®. Todos los viales se conservaron protegidos de la luz.

Caracterización físico-química

Determinación y cuantificación de insulina

La determinación y cuantificación de la insulina se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución (UHPLC) utilizando un ACQUITY UPLC H Class Plus® (Waters) en fase reversa con detector de matriz de fotodiodos (PDA) en los días 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 y 120. El método analítico empleado se validó en cuanto a linealidad, exactitud, precisión y límites de detección y cuantificación. Se realizó una recta de calibrado lineal para ambos diluyentes en un rango de concentraciones de 0,3-10,0 UI/ml ($R^2 = 0,999$). Los límites de detección y cuantificación fueron 0,15 UI/ml y 0,30 UI/ml, respectivamente, para ambos diluyentes. Asimismo, se comprobó que el método cumple con los criterios de precisión y exactitud. Todo ello, de acuerdo con los criterios de validación analítica estipulados por la European Medicines Agency¹⁹.

Se empleó una columna ACQUITY UHPLC BEH C18 1,7 µm (2,1 x 50,0 mm), temperatura de la columna de 35 °C, temperatura de la muestra de 8 °C, velocidad de flujo de 0,5 ml/min y volumen de muestra inyectado de 10 µl. Para la fase móvil se empleó ácido fórmico (AF) 0,1% en agua (Milli-Q calidad UHPLC Merck Millipore®, Madrid, España) y AF 0,1% en acetonitrilo (ACN) (VWR Chemicals®, Pensilvania, Estados Unidos). El método cromatográfico empleado fue en gradiente, empezando con una proporción de 80% de AF 0,1% en agua y un 20% de AF 0,1% en ACN, alcanzando en el minuto 6 una composición de 30-70%, respectivamente. Para cuantificar la insulina, fue necesaria una dilución 1:10 de las muestras y su posterior filtrado a través de filtros Acrodisc® de 13 mm de baja adsorción a proteínas (0,2 µm). El procesamiento de los datos obtenidos se realizó a través de Empower® 3 software. Bajo esas condiciones, el tiempo de retención de la insulina se sitúa entre 2,1 minutos a una longitud de onda de 220 nm (Figura 1).

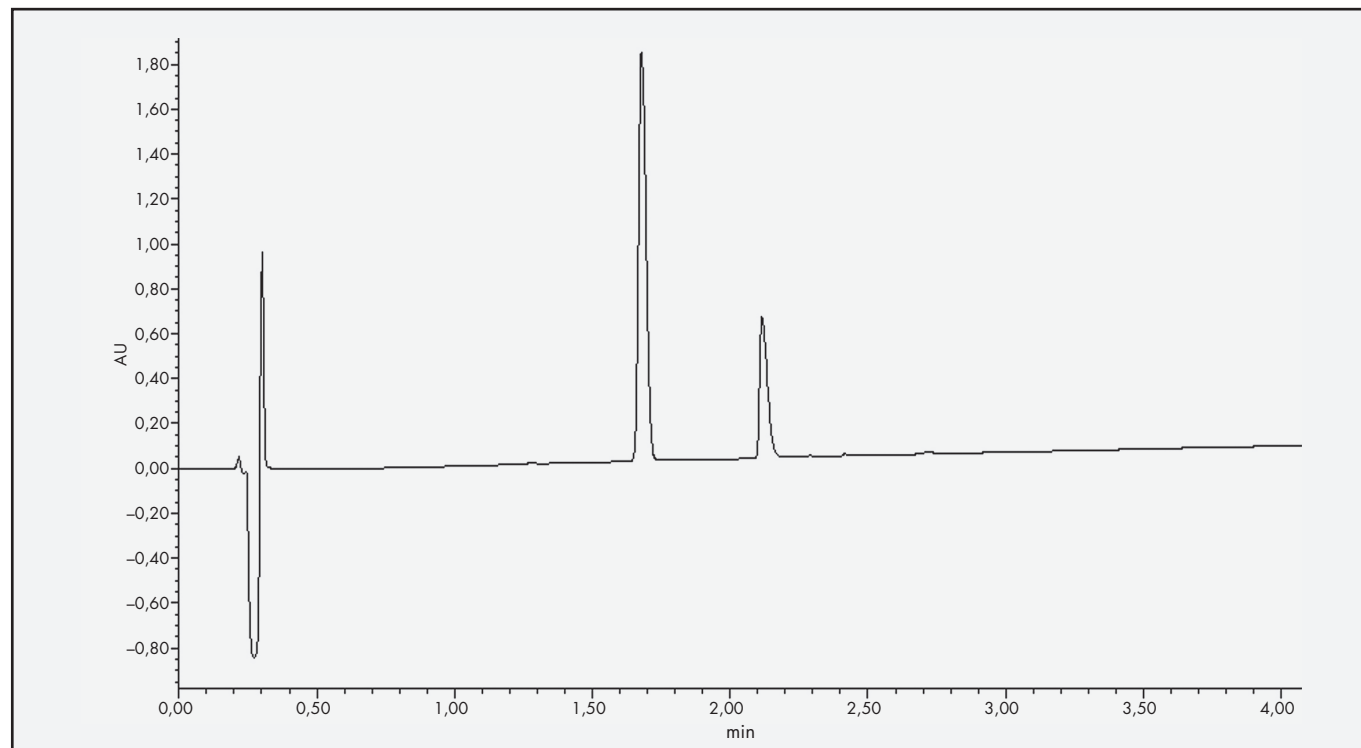
Determinación de osmolalidad y pH

La determinación de la osmolalidad se llevó a cabo con un osmómetro crioscópico (OsmoSpecial 1, Astori Tecnica®, Poncarale, Italia), depositando en un tubo eppendorf® una alícuota de 150 µl de cada muestra. Las medidas de pH se realizaron con un pHmeter Basic 20 (Crison®, Barcelona, España). Ambas variables se determinaron en los días 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 y 120.

Estabilidad microbiológica

Se retiraron 3 ml de cada una de las formulaciones y condiciones de conservación a tiempos 0, 15, 30, 60, 90 y 120. Los medios de cul-

Figura 1. Cromatograma de insulina en suero salino fisiológico obtenido con el método de cromatografía líquida de ultra alta resolución. Tras el frente de disolvente (minuto 0,3), se observa un primer pico correspondiente con meta-cresol (minuto 1,6). El segundo pico corresponde a la insulina (minuto 2,1).



tivo empleados para evaluar la esterilidad de las formulaciones fueron caldo tioglicolato (Merck®, Darmstadt, Alemania), agar sangre Columbia (Merck®, Darmstadt, Alemania) y agar Sabouraud (Merck®, Darmstadt, Alemania). Se incubaron en una estufa a 37 °C en condiciones anaerobias. El tiempo empleado en la incubación del tioglicolato fue de 10 días, y del agar sangre y agar Sabouraud de 48 horas. Una vez completado el tiempo de incubación en estufa, las placas con agar Sabouraud se volvieron a incubar durante 13 días en condiciones de aerobiosis.

Rango de variación y análisis estadístico

La caducidad de las formulaciones se ha establecido de acuerdo con las normas dictadas por el Codex Farmacéutico²⁰, estableciendo el periodo de validez cuando el porcentaje de principio activo del mismo está comprendido entre el 90 y el 110% con respecto a la concentración inicial^{21,23}. Para los valores de osmolalidad y pH, cambios fuera de los límites aceptados en las formulaciones oftálmicas se consideraron inaceptables, así como la existencia de crecimiento microbiano en las muestras evaluadas^{21,24}.

Resultados

Cuantificación de insulina

La concentración de insulina determinada a cada uno de los tiempos para las formulaciones con SSF y con BSS® se encuentran detalladas en la figura 2, expresadas en forma de porcentaje con respecto a la concentración inicial (25 UI/ml).

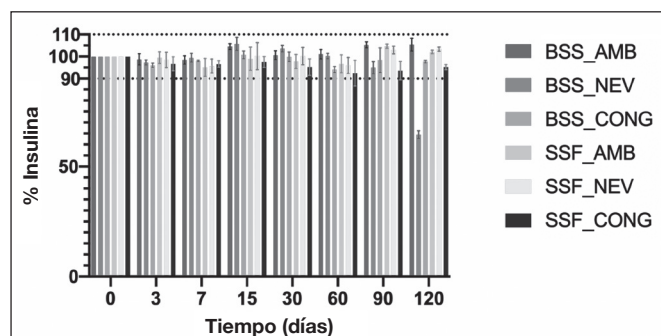
En la formulación elaborada con BSS® la concentración de insulina detectada descendió por debajo del 90% a los 120 días en el caso de la conservación en refrigeración. Sin embargo, se mantuvieron dentro del rango aceptado hasta los 120 días a temperatura ambiente y en congelación. Por el contrario, la formulación elaborada con SSF presentó concentraciones de insulina dentro del rango aceptado hasta los 120 días en las tres condiciones de temperatura estudiadas (ambiente, refrigeración y congelación), asegurando su estabilidad físico-química durante todo el periodo de estudio.

Determinación de osmolalidad y pH

El pH se ha mantenido constante sin variaciones significativas durante todo el estudio (Figura 3). Con respecto a la formulación en BSS®, el valor de pH promedio considerando todas las condiciones de temperatura fue de $7,21 \pm 0,21$, mientras que el valor de pH obtenido para la formulación de insulina en SSF fue de $7,05 \pm 0,20$.

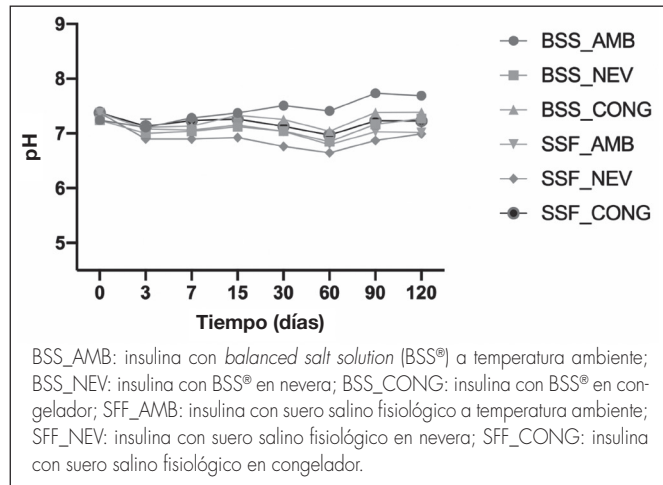
Con respecto a la osmolalidad, no se han detectado variaciones relevantes durante el periodo de estudio (Figura 4). En el caso de la formulación de insulina en BSS®, la osmolalidad obtenida fue de $296,01 \pm 9,04$ mOsm/kg, considerando las tres condiciones de conservación. En la formulación en SSF se observó una tendencia similar, pero

Figura 2. Porcentaje de insulina (media y desviación estándar) en las formulaciones a las diferentes temperaturas de conservación frente al tiempo.



BSS_AMB: insulina con *balanced salt solution* (BSS®) a temperatura ambiente; BSS_NEV: insulina con BSS® en nevera; BSS_CONG: insulina con BSS® en congelador; SSF_AMB: insulina con suero salino fisiológico a temperatura ambiente; SSF_NEV: insulina con suero salino fisiológico en nevera; SSF_CONG: insulina con suero salino fisiológico en congelador.

Figura 3. Medidas de pH (media y desviación estándar) en las formulaciones de insulina a las diferentes temperaturas de conservación frente al tiempo.



en este caso los valores de osmolalidad fueron relativamente más bajos, con un valor de $288,46 \pm 9,02$ mOsm/kg.

Estabilidad microbiológica

No se ha observado crecimiento microbiológico en ninguna de las muestras analizadas en las distintas condiciones y tiempos evaluados. De este modo, se puede confirmar que no hubo contaminaciones en el proceso de elaboración y conservación de las formulaciones.

Discusión

En ocasiones, el arsenal terapéutico convencional empleado para el abordaje de defectos epiteliales persistentes resulta insuficiente, por lo que es necesario recurrir a alternativas terapéuticas con propiedades promotoras del crecimiento epitelial, como es el caso de la insulina. La ausencia de una presentación comercial de colirio de insulina hace necesaria su elaboración como fórmula magistral. Hasta la fecha, diversos estudios han mostrado su eficacia²⁵, aunque no se acompañan de datos de estabilidad físico-química ni microbiológica.

En lo que respecta a la concentración del colirio de insulina, la literatura científica reporta concentraciones muy variables que oscilan desde 1 UI/ml

hasta 50 UI/ml^{15,25}. En este sentido, se ha seleccionado la concentración de 25 UI/ml en base al artículo publicado en 2017 por Fai S et al.¹³. Debido a que la insulina no está incluida como principio activo en el Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas²⁶, se debe partir de una solución inyectable de insulina humana de acción rápida diseñada para ser administrada por vía subcutánea o intravenosa. Los requerimientos que deben cumplir las preparaciones inyectables de insulina están descritos en las diferentes Farmacopeas^{21,23}. Estas preparaciones deben contener entre el 90 y el 110% de la cantidad de insulina inicial, ser lo más isotónicas posibles y presentar un pH comprendido entre 6,9 y 7,8. Teniendo esto en cuenta, los criterios de isotonicidad, esterilidad y pH que requieren las formulaciones oftálmicas ya se solventan empleando esta preparación inyectable como base²⁴.

En lo que concierne a la osmolalidad de las preparaciones oftálmicas, a pesar de que el fluido lacrimal presenta valores alrededor de $300,5 \pm 7,2$ mOsm/kg, el ojo permite un amplio rango de valores de presión osmótica²⁴, existiendo colirios comercializados con amplias variaciones de osmolalidad que van desde 260 a 330 mOsm/kg²⁷. Con respecto al pH, el fluido lacrimal se encuentra entre los valores de 7,4 y 7,7. Sin embargo, el ojo neutraliza con relativa rapidez soluciones con un amplio margen de pH (3,5-10,5); no obstante, cuanto más se aleje el pH de la solución administrada del valor fisiológico de las lágrimas, más tardará en alcanzarse la neutralización²⁴.

En el caso de nuestras formulaciones, el pH y la osmolalidad se encuentran dentro de los rangos establecidos y apenas sufren variaciones a lo largo del periodo de estudio. No obstante, en la osmolalidad se observa una ligera tendencia ascendente que podría estar vinculada con la degradación de insulina, hecho que podría ser objeto de futuros estudios.

Otro importante aspecto que considerar es la presencia de determinados excipientes. Concretamente, la insulina Actrapid® 100 UI/ml contiene como excipiente m-cresol, el cual se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad e irritación, lo que podría suponer un problema a nivel ocular²⁷. Este excipiente actúa como estabilizante de la molécula de insulina en su forma hexamérica, impidiendo su agregación^{28,29}. Se ha descrito que el m-cresol en una concentración del 5% produjo toxicidad ocular grave en animales, mientras que al 1% no se observaron daños a nivel ocular³⁰. No obstante, el m-cresol se emplea como conservante antimicrobiano a concentraciones más bajas, entre 0,15-0,30%. Concretamente, en Actrapid® 100 UI/ml, el m-cresol supone un 0,3%, por lo que no supondría un problema de seguridad el empleo de esta presentación para la elaboración de la formulación magistral²⁹.

En lo que respecta a las limitaciones de este trabajo, cabe resaltar que el estudio de estabilidad se limita a la concentración de 25 UI/ml, la cual representa solo una de las diferentes concentraciones recogidas en la literatura. Asimismo, la máxima temperatura ambiente evaluada son 25 °C, la cual se puede ver fácilmente superada en determinadas áreas geográficas. Por otro lado, el mecanismo de degradación que hace que la insulina en BSS® sea menos estable en nevera que a temperatura ambiente debería ser objeto de futuros estudios.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo muestran por primera vez la estabilidad de dos formulaciones oftálmicas de colirio de insulina 25 UI/ml en SSF y BSS®. Ambos colirios son estables durante 120 días en todas las condiciones de conservación, a excepción del elaborado con BSS® y conservado en nevera, cuya estabilidad es de 90 días.

Financiación

Sin financiación.

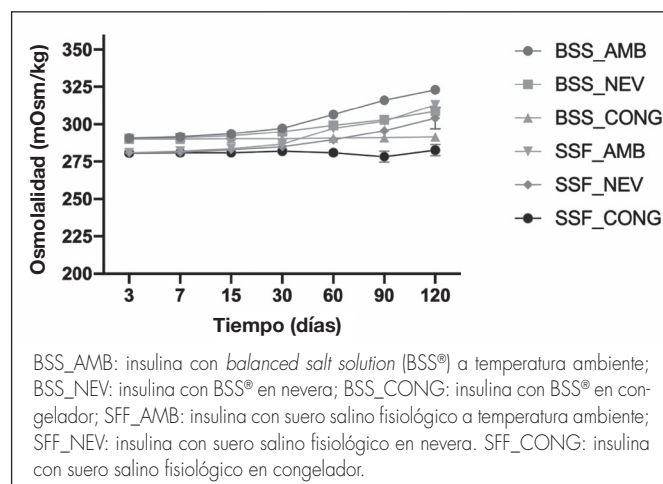
Agradecimientos

Ana Castro Balado, Anxo Fernández-Ferreiro y Cristina Mondelo-García agradecen al Instituto de Salud Carlos III la financiación de sus respectivos contratos: CM21/00114, JR18/00014 y JR20/00026.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Figura 4. Osmolalidad (media y desviación estándar) en las formulaciones de insulina a las diferentes temperaturas de conservación frente al tiempo.



Aportación a la literatura científica

Este trabajo constituye el primer estudio en el que se evalúa la estabilidad físico-química y microbiológica de insulina oftálmica elaborada como formulación magistral. Por tanto, se trata de un importante

punto de inflexión para que este colirio pueda ser elaborado por los servicios de farmacia, garantizando su adecuada estabilidad y que, de este modo, su empleo en defectos epiteliales persistentes pueda implementarse en práctica clínica habitual.

Bibliografía

- Kern TJ. Ulcerative keratitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(3):643-66. DOI: 10.1016/s0195-5616(90)50055-8
- Liu J, Li L, Li X. Effectiveness of Cryopreserved Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulceration: A Meta-Analysis. *Cornea.* 2019;38(4):454-62. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001866
- Farahani M, Patel R, Dwarakanathan S. Infectious corneal ulcers. *Dis-Mon DM.* 2017;63(2):33-7. DOI: 10.1016/j.disamonth.2016.09.003
- Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of Corneal Scarring in Persistent Epithelial Defects After PRK and Other Corneal Injuries. *J Refract Surg.* 2018;34(1):59-64. DOI: 10.3928/1081597X-20171128-01
- Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN, Ronquillo YC, Hoopes PC, et al. Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J.* 2019;8(3):163-76.
- Ziaei M, Greene C, Green CR. Wound healing in the eye: Therapeutic prospects. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:162-76. DOI: 10.1016/j.dir.2018.01.006
- Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2014;8:571-9. DOI: 10.2147/OPHT.S45921
- Wróbel-Dudzińska D, Alio J, Rodriguez A, Suchodola-Ratajczak E, Kosior-Jarecka E, Rymgayłto-Jankowska B, et al. Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Neurotrophic Corneal Ulcer. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3538764. DOI: 10.1155/2018/3538764
- Ding J, Wirosko B, Sullivan DA. Human growth hormone promotes corneal epithelial cell migration in vitro. *Cornea.* 2015;34(6):686-92. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000418
- Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJA, Velloso LA. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(4):963-7.
- Díaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegúndez-Fernández JA, García-Caride S, Puebla-García V, Peña-Urbina P, et al. Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(5):2280-6. DOI: 10.1177/1120672120958307
- Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 1945;29(7):361-3. DOI: 10.1136/bjo.29.7.361
- Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MLC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* 2017;6(5):418-24. DOI: 10.22608/APO.201780
- Bastion MLC, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia.* 2013;68(3):208-16.
- Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fabelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp.* 2020;44(6):297-9. DOI: 10.7399/th.11521
- Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2019;94(2):100-4. DOI: 10.1016/j.oftal.2018.06.003
- Yang S, Zhang Y, Zhang Z, Dan J, Zhou Q, Wang X, et al. Insulin Promotes Corneal Nerve Repair and Wound Healing in Type 1 Diabetic Mice by Enhancing Wnt/ β -Catenin Signaling. *Am J Pathol.* 2020;190(11):2237-50. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.006
- Bartlett JD, Slusser TG, Turner-Henson A, Singh KP, Atchison JA, Pillion DJ. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):101-7. DOI: 10.1089/jop.1994.10.101
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. [Internet]. European Medicines Agency; 2015 [consultado 31/05/2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
- Lund W. *The Pharmaceutical CODEX: Principles & Practice of Pharmaceutics.* 12.ª ed. New Delhi, India: CBS Publishers & Distributors; 2009.
- Real Farmacopea Española. 3.ª ed. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2005. p. 1899-902.
- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10.ª ed. Vol. II. México: Publicaciones e Impresiones de Calidad; 2011. p. 2402-6.
- British Pharmacopoeia. Londres: The Stationary Office; 2009. p. 9134-44.
- Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro, A. *Formulación Magistral Oftálmica Antiinfecciosa.* Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.
- Díaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Rego-Lorca D, Puebla-García V, Pérez-García P, Benítez-Del-Castillo JM, et al. Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2022;100(4):e912-9. DOI: 10.1111/año.14997
- Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet] [consultado 02/06/2022]. Disponible en: <https://labofar.oemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>
- Ficha técnica Dorzolamida/Timolol Cifra 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet] [consultado 15/07/2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79544/FT_79544.html
- Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6.ª ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. p. 203-5.
- Modi KD, Gadge PV, Jain P, Pawar S, Shah RD, Ingole SA, et al. Clinical challenges with excipients in insulin formulations and role of concentrated insulin. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2019;8(4):821-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20191125>
- Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol.* 2006;25 (Suppl 1):29-127. DOI: 10.1080/10915810600716653



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Stability of insulin eye drops in the treatment of refractory corneal ulcers

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias

Andrea Cuartero-Martínez^{1,2}, Gonzalo Hermelo-Vidal¹, Ana Castro-Balado^{1,2,3}, Ángeles Gómez-García⁴, Miguel González-Barcia^{1,3}, Francisco José Otero-Espinar², Anxo Fernández-Ferreiro^{1,3}, Cristina Mondelo-García^{1,3}

¹Clinical Pharmacology Group, Instituto de Investigación Sanitaria Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain. ²Department of Pharmacology, Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain. ³Pharmacy Department, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain. ⁴Laboratory Services, Área Sanitaria de Santiago de Compostela e Barbanza (SERGAS), Santiago de Compostela, Spain.

Author of correspondence

Cristina Mondelo García
Servicio de Farmacia
Hospital Clínico Universitario
Santiago de Compostela
Travesía Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela, Spain.

Email:
cristina.mondelo.garcia@sergas.es

Received 3 June 2022;
Accepted 12 July 2022.
Early Access date (10/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13293

How to cite this paper

Cuartero-Martínez A, Hermelo-Vidal G, Castro-Balado A, Gómez-García Á, González-Barcia M, Otero-Espinar FJ, et al. Stability of insulin eye drops in the treatment of refractory corneal ulcers. *Farm Hosp.* 2022;46(6):335-9.

Abstract

Objective: To determine and compare the physicochemical and microbiological stability of two 25 IU/mL insulin eye drop formulations made with normal saline and a balanced salt solution, respectively, stored for 120 days under various conditions.

Method: Eye drops were compounded in triplicate with 100 IU/mL Actrapid[®] insulin and either normal saline or a balanced salt solution as vehicles, and they were stored alternatively at room temperature (25 °C), in a refrigerator (2-8 °C) or in a freezer (-20 °C) for 120 days. Insulin concentrations were determined by ultra-high resolution liquid chromatography, and osmolality and pH values were measured at days 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 and 120. Likewise, samples were extracted for microbiological studies on days 0, 30, 60, 90 and 120.

Results: The formulation made with normal saline maintained insulin concentrations above 90% of the baseline level after 120 days across all temperature conditions. In the case of the balanced salt solution-based eye drops, insulin concentration when stored at room temperature or in the freezer remained stable after 120 days, although insulin concentration when stored in the refrigerator fell below 90% on day 90 of the study. Osmolality and pH values remained constant in both formulations and across all storage conditions. No microbiological growth was observed in any of the samples.

Resumen

Objetivo: Determinar y comparar la estabilidad físico-química y microbiológica de dos colirios de insulina 25 UI/ml elaborados con suero fisiológico o *balanced salt solution* bajo diferentes condiciones de conservación durante 120 días.

Método: Los colirios se elaboraron por triplicado con insulina Actrapid[®] 100 UI/ml y *balanced salt solution* o suero fisiológico como vehículo, y fueron conservados a temperatura ambiente (25 °C), en nevera (2-8 °C) o congelador (-20 °C) durante 120 días. Se determinó la concentración de insulina mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución, la osmolalidad y el pH a días 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 y 120. Asimismo, se extrajeron muestras para estudios microbiológicos en los días 0, 15, 30, 60, 90 y 120.

Resultados: La formulación elaborada con suero fisiológico mantuvo la concentración de insulina por encima del 90% con respecto a la inicial tras 120 días de estudio en todas las condiciones de temperatura. En el caso del colirio elaborado con *balanced salt solution*, la concentración se mantuvo estable en ambiente y congelador tras 120 días, aunque en nevera descendió por debajo del 90% a día 90 de estudio. Los valores de osmolalidad y pH se mantuvieron constantes en ambas formulaciones y condiciones de conservación. No se observó crecimiento microbológico en ninguna de las muestras retiradas.

KEYWORDS

Insulin; Corneal ulcers; Stability; Pharmaceutical compounding; Ophthalmology; Ophthalmic Solutions.

PALABRAS CLAVE

Insulina; Úlceras corneales; Estabilidad; Formulación magistral; Oftalmología; Soluciones oftálmicas.



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: 25 IU/mL insulin eye drops made with normal saline remain stable for 120 days whether they are stored at room temperature, in a refrigerator or in a freezer, provided that they are protected from light. When made with a balanced salt solution, they remain stable for 120 days at room temperature and in a freezer, their shelf life being reduced to 90 days in the case of storage in a refrigerator.

Introduction

Corneal ulcers, which arise as a result of a rupture or a defect in the corneal epithelium, can cause an underlying inflammation and often give rise to necrosis of the corneal stroma.

The condition is a common cause of ocular morbidity at a world level¹. Associated symptoms include irritation, foreign body sensation, conjunctival edema, hyperemia and blurred vision². Early diagnosis and early initiation of appropriate treatment are essential as lack of treatment may lead to vision loss due to corneal opacity, as well as persistent epithelial defects³.

Persistent epithelial defects are defined as corneal alterations not showing signs of improvement following two weeks of conventional treatment. This absence of epithelialization of the corneal surface may result from multiple causes such as infections, adverse drug reactions, poor epithelial adhesion or trauma^{4,5}. Treatment of this kind of lesion should start with intensive lubrication, the withdrawal of treatments leading to epithelial toxicity, prophylactic antibiotic therapy as well as the use of occlusive bandages and therapeutic contact lenses^{5,7}. In the event of refractoriness, recourse can be made to ophthalmic administration of autologous serum or platelet-rich plasma⁸.

The last few years have seen an increasing interest in the search of growth factors capable of promoting corneal wound healing, given the presence of receptors for these molecules in the epithelial cells of the cornea^{9,10}. Recent studies have shown the effectiveness of the epidermal growth factor, the nerve growth factor and insulin for treating this kind of lesion due to their epithelial growth promoting properties¹¹.

The use of insulin in corneal ulcers was first proposed by Aynsley in 1945 in a study on the reepithelialization of ulcers refractory to standard treatment¹². Topical use of insulin in corneal ulcers is currently reserved mainly to diabetic patients with either postoperative corneal epithelial defects or nonsurgical epithelial defects^{13,14}. In the case of non-diabetic patients, the use of insulin has been described for the treatment of neurotrophic corneal ulcers refractory to conventional treatment and in persistent corneal defects following resection of a neurinoma^{15,16}. As regards the safety of insulin, no side effects or alterations to blood sugar levels, intraocular pressure or the corneal epithelium have been reported as a result of its long-term administration^{17,18}. When no other treatment is available, it is not uncommon to resort to the reformulation of existing medicines to adapt them to an administration route different from the one approved in the drugs' summary of product characteristics (SmPC). As there are currently no commercially available insulin-based eye drops in Spain, extemporaneous preparations must be used, based on a fast-acting human insulin solution, intended for subcutaneous or intravenous injection.

Given that no scientific studies have been published to date on the stability of the ophthalmic insulin formulations used to treat persistent epithelial defects, this study can be considered the first of its kind. Its purpose is to determine the stability of two kinds of 25 IU/mL insulin eye drops: one using normal saline (NS) and the other using a balanced salt solution (BSS[®]) preserved during 120 days in different storage conditions.

Methods

Preparation of the insulin eye drops

A 25 IU/mL insulin-based eye drop preparation was compounded with two different vehicles. The insulin used was Actrapid[®] [100 IU/mL] (Novo Nordisk[®], Bagsværd, Denmark), which contains meta-cresol (m-cresol) as an excipient. The vehicle used was either balanced salt solution BSS[®] (Alcon Laboratories[®], Texas, USA) or NS (Grifols[®], Barcelona, Spain).

Conclusiones: El colirio de insulina 25 UI/ml elaborado con suero fisiológico es estable 120 días, conservado tanto a temperatura ambiente como en nevera o congelador, protegido de la luz. Con *balanced salt solution* permanece estable 120 días a temperatura ambiente y congelador, reduciéndose el periodo de validez a 90 días en el caso de la conservación en nevera.

200 mL of each formulation was compounded by adding 50 mL Actrapid[®] insulin to 150 mL of BSS[®] or NS in a 250 mL Vacuflasc[®]. Three batches of each vehicle were prepared. The solutions were homogenized by shaking them for 30 seconds and later introduced into 5 mL type 1 amber glass vials. The whole process was conducted in aseptic conditions under horizontal laminar flow, the day when the formulations were compounded being considered day 0 of the study.

Conservation conditions

Conservation conditions were as follows: room temperature (25 °C), refrigeration (2 °C to 8 °C) or frozen storage (-20 °C). To ensure that temperature remained constant throughout the study, vials stored at room temperature were kept in an ICH L climate chamber (Memmert GmbH + Co[®], Schwabach, Germany), which maintains stable temperature (25 °C) and humidity (60%) conditions. Moreover, the fridge and the freezer were equipped with a Siemens[®] temperature sensor. All vials were protected from light.

Physicochemical characterization

Insulin determination and quantification

Determination and quantification of insulin were carried out by reverse phase ultra-high performance liquid chromatography (UHPLC) using an ACQUITY UPLC H Class Plus[®] (Waters) with a photo-diode array (PDA) detector at days 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 and 120. The analytical method used was validated for linearity, accuracy, precision and detection and quantification limits. A linear calibration curve was obtained for both diluents over a concentration range of 0.3-10.0 IU/mL ($R^2 = 0.999$). The detection and quantification limits were 0.15 IU/mL and 0.30 IU/mL, respectively, for both diluents. An analysis was also made to ensure that the method met standard accuracy and precision criteria. Compliance with the analytical validation standards of the European Medicines Agency was also ascertained¹⁹.

An ACQUITY UHPLC BEH C18 column (2.1 x 50.0 mm, 1.7 μm) was used at a temperature of 35 °C. The temperature of the sample was 8 °C, the flow rate 0.5 mL/min and the injected volume of the sample 10 μL. The mobile phase comprised the use of 0.1% formic acid (FA) in water (Milli-Q[®] UHPLC Systems, Merck Millipore[®], Madrid, Spain) and 0.1% FA in acetonitrile (ACN) (VWR Chemicals[®], Pennsylvania, USA). The chromatographic method used was a gradient elution, starting with 80% 0.1% FA in water and 20% 0.1% FA in ACN and reaching a 30-70% proportion of the respective components at minute 6. Quantification of the insulin required a 1:10 dilution of the samples and their subsequent filtration by 13 mm low protein adsorption Acrodisc[®] filters (0.2 μm). The data obtained was processed using Empower[®] 3 software. Under such conditions, insulin retention time stood at 2.1 minutes at a wavelength of 220 nm (Figure 1).

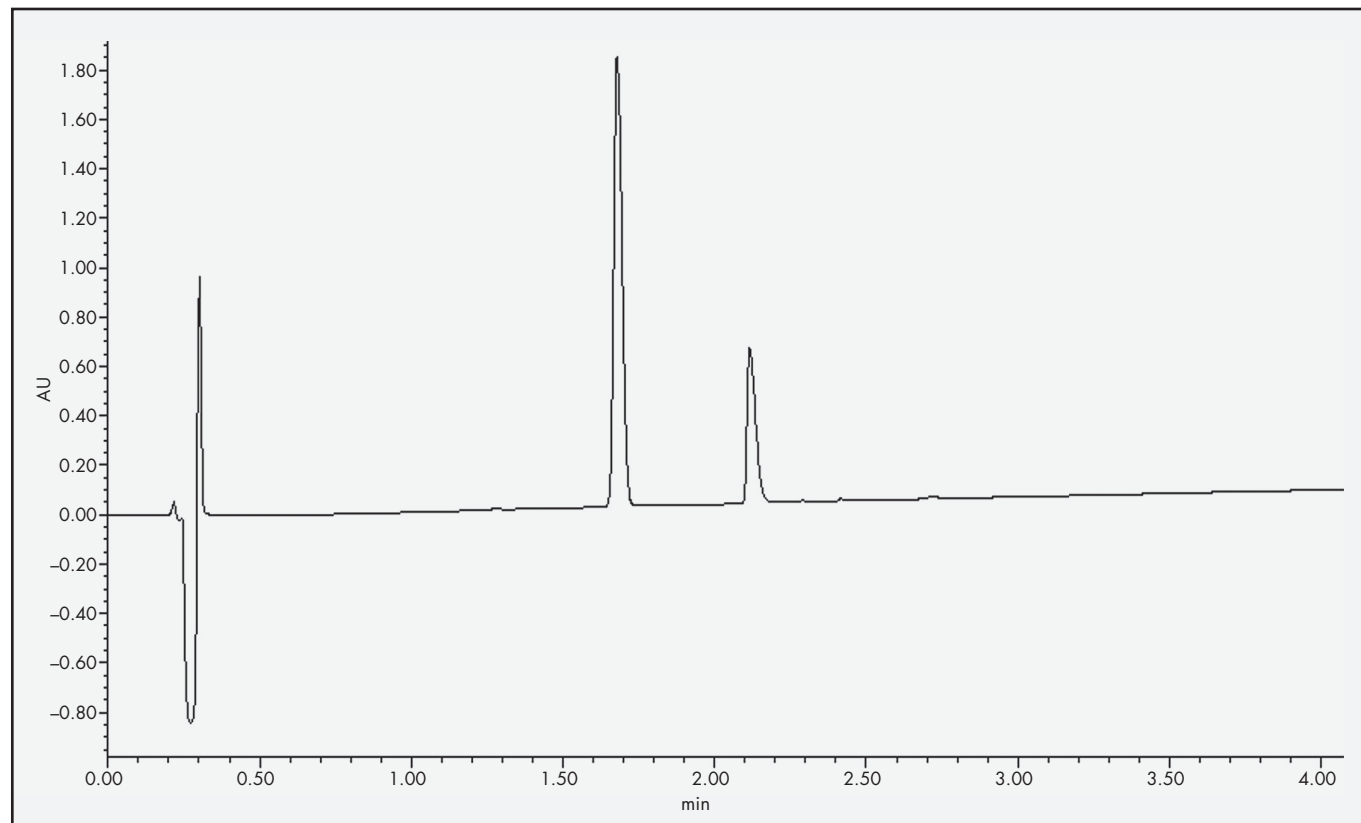
Osmolality and pH determination

Osmolality was determined using a cryoscopic osmometer (Osmo-Special 1, Astori Tecnica[®]; Poncarale, Italy) where a 150 μL aliquot of each sample was introduced. pH measurements were carried out with a Basic 20 pHmeter (Crison[®], Barcelona, Spain). Both variables were determined at days 0, 3, 7, 15, 30, 60, 90 and 120.

Microbiological stability

Three mL were removed from each formulation at days 0, 15, 30, 60, 90 and 120. The culture media used to evaluate sterility of the formulations

Figure 1. Insulin in normal saline obtained with the ultra-high performance chromatography method (UHPLC). After the rise of the solvent front (minute 0.3), a first peak can be seen, which corresponds to elution of *m*-cresol (minute 1.6). The second peak corresponds to the insulin (minute 2.1).



were thioglycolate broth (Merck®, Darmstadt, Germany), Columbia blood agar (Merck®, Darmstadt, Germany) and Sabouraud agar (Merck®, Darmstadt, Germany). Samples were incubated in a stove at 37 °C in anaerobic conditions. The thioglycolate was incubated for 10 days, whereas the blood and Sabouraud agars were incubated for 48 hours. Once stove incubation was completed, the plates with Sabouraud agar were incubated again for 13 days in aerobic conditions.

Variation range and statistical analysis

The shelf-life of formulations was established in accordance with the provisions of the Pharmaceutical Codex²⁰. The active pharmaceutical ingredient was considered stable if the compounded formulation retained 90-110% of the initial concentration^{21,23}. As far as osmolality and pH values were concerned, any variation outside the limits accepted for ophthalmic formulations was considered unacceptable, as was the presence of microbial contamination in the analyzed samples^{21,24}.

Results

Insulin quantification

Figure 2 shows the insulin concentration of the NS and BSS® formulations measured at each time point, expressed as percentages of the initial concentration (25 IU/mL).

Although the insulin concentration of the BSS® formulation fell below 90% at 120 days in the refrigerated samples, concentration at 120 days remained within the accepted range in the samples kept at room temperature or in frozen storage. Conversely, the NS formulation showed insulin concentration within the accepted range until the 120th day in all the conservation temperatures analyzed (room temperature, refrigeration and frozen storage), with physicochemical stability being guaranteed for the entire study period.

pH and osmolality quantification

pH remained constant, without significant variations, throughout the study (Figure 3). In eye drops elaborated with the BSS® formulation, the mean pH value in the different temperature conditions was 7.21 ± 0.21 , whereas the mean pH value obtained for eye drops elaborated with the NS formulation was 7.05 ± 0.20 .

As regards osmolality, no significant variations were detected during the study period (Figure 4). The osmolality of the BSS® formulation was 296.01 ± 9.04 mOsm/kg considering the three storage conditions.

Figure 2. Insulin concentrations (mean and standard deviation) in the two formulations at the different conservation temperatures analyzed against time.

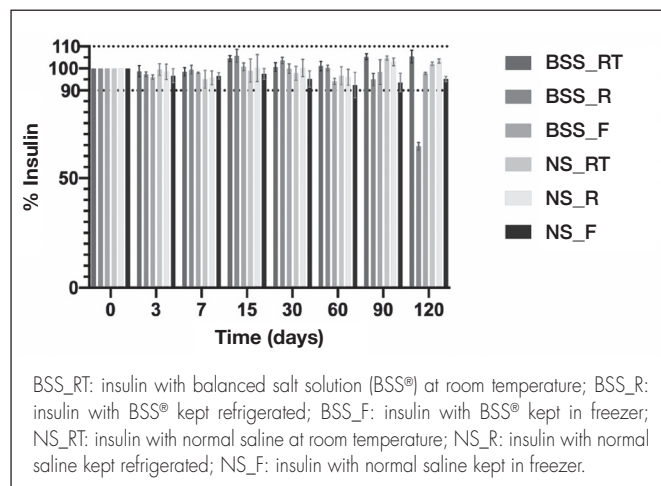
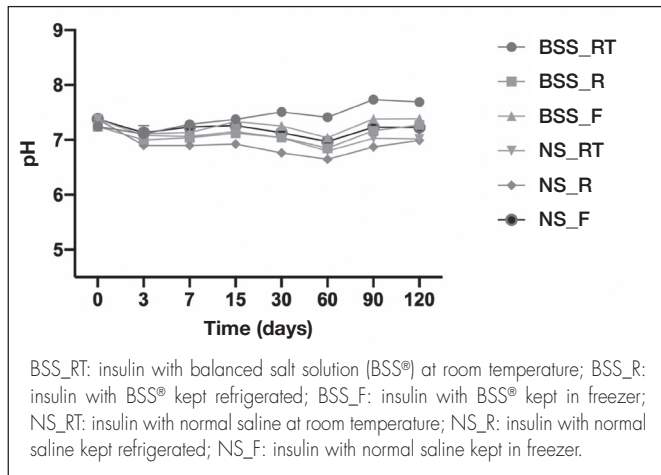


Figure 3. pH values (mean and standard deviation) for the two formulations at the different conservation temperatures analyzed against time.



Although the NS formulation showed a similar trend, osmolality values were relatively lower, with a mean value of 288.46 ± 9.02 mOsm/kg.

Microbiological stability

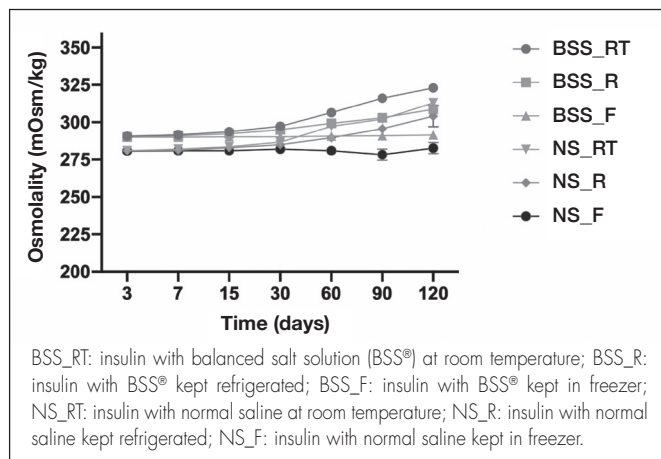
No microbiological contamination was observed in any of the samples at the different temperature conditions and time points analyzed. As a result, it can be ascertained that no contaminations occurred during the formulation and conservation process.

Discussion

The conventional therapeutical arsenal available to address persistent corneal epithelial defects sometimes falls short of the patients' needs. For that reason, practitioners must resort to therapeutic alternatives such as insulin, endowed with properties capable of promoting epithelial growth. The absence of commercially available insulin-based eye drops makes it necessary to compound them as extemporaneous preparations. To date, several studies have shown the efficacy of this treatment²⁵, although data on physicochemical or microbiological stability remain scarce.

As regards the insulin concentration in the preparation, the literature reports highly variable concentrations, ranging from 1 IU/mL to 50 IU/mL^{15,25}. A decision was made to select the 25 IU/mL concentration for this analysis, based on Fai *et al.*¹³. Given that insulin does not feature as an active ingredient in the Spanish register of manufacturers, importers, and distributors of

Figure 4. Osmolality (mean and standard deviation) of the two insulin formulations at the different conservation temperatures against time.



active substances (RUESA)²⁶, we used a fast-acting human insulin solution designed to be injected subcutaneously or intravenously. The requirements to be met by injectable insulin preparations are laid out in the different national registers of authorized medicines²¹⁻²³. These preparations must contain between 90% and 110% of the initial insulin concentration, they must be as isotonic as possible and their pH must be comprised between 6.9 and 7.8. Taking all of this into consideration, the isotonicity, sterility and pH standards associated to ophthalmic formulations can now be met by using this injectable preparation as a basis²⁴. Regarding the osmolality of ophthalmic preparations, although the lacrimal fluid presents with values around 300.5 ± 7.2 mOsm/kg, the human eye can accommodate a wide range of osmotic pressures²⁴, with eye drops of wide ranging osmolarities (260-330 mOsm/kg) being commercially available²⁷. With respect to pH, lacrimal fluid pH values range between 7.4 and 7.7. However, the eye is able to relatively quickly neutralize solutions with wide pH ranges (3.5-10.5). Having said this, the greater the difference between the pH of the administered solution and the physiological pH value of the lacrimal fluid, the longer it will take for neutralization to occur²⁴.

In the formulations considered herein, pH and osmolality were within the established ranges and underwent few changes during the study period. Nonetheless, a slight trend was observed for osmolality to increase, possibly related to the degradation of insulin. This should be the subject of further analysis.

Another important aspect to consider is the presence of certain excipients. Specifically, 100 IU/mL Actrapid® contains m-cresol as an excipient. M-cresol has been associated with hypersensitivity and irritation reactions, which could cause ocular problems²⁷. This excipient acts as a stabilizer of the insulin molecule in its hexameric form, preventing its aggregation^{28,29}. Although it has been reported that, at a 5% concentration, m-cresol may cause severe ocular toxicity in animals, no ocular damage has been observed with 1% concentrations³⁰. M-cresol is typically used as an antimicrobial preservative at very low concentrations (0.15-0.30%). Specifically, the m-cresol concentration in 100 IU/mL Actrapid® stands at 0.3%, which means that no safety issues are to be expected when this kind of insulin is used to elaborate this compounded formulation²⁸.

This study is not without limitations. Firstly, the stability analysis is limited to the 25 IU/mL concentration, which is only one of the different concentrations reported in the literature. Secondly, the maximum room temperature evaluated was 25 °C, which can easily be exceeded in certain geographical areas. Finally, the degradation mechanism according to which insulin with BSS® is less stable when refrigerated than at room temperature should be subject to further analysis.

The results of the present study demonstrate for the first time the stability of two 25 IU/mL insulin eye drops formulated with NS and BSS®. Both kinds of eye drops remain stable for 120 days across all conservation conditions, with the exception of the one prepared with BSS® when stored in a fridge, which remains stable for 90 days.

Funding

No funding.

Acknowledgments

Ana Castro Balado, Anxo Fernández-Ferreiro and Cristina Mondel-García are grateful to the Carlos III Health Institute for financing their personal contracts: CM21/00114, JR18/00014 and JR20/00026.

Conflict of interest

No conflict of interest

Contribution to the scientific literature

This is the first study to evaluate the physicochemical and microbiological stability of an insulin-based extemporaneous ophthalmic preparation. It therefore constitutes an important turning point, paving the way for this preparation to be compounded by pharmacy departments, ensuring its stability. It would be desirable for this product to be used to treat persistent epithelial defects in routine clinical practice.

Bibliography

1. Kern TJ. Ulcerative keratitis. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1990;20(3):643-66. DOI: 10.1016/s0195-5616(90)50055-8
2. Liu J, Li L, Li X. Effectiveness of Cryopreserved Amniotic Membrane Transplantation in Corneal Ulceration: A Meta-Analysis. *Cornea.* 2019;38(4):454-62. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001866
3. Farahani M, Patel R, Dwarakanathan S. Infectious corneal ulcers. *Dis-Mon DM.* 2017;63(2):33-7. DOI: 10.1016/j.disamonth.2016.09.003
4. Wilson SE, Medeiros CS, Santhiago MR. Pathophysiology of Corneal Scarring in Persistent Epithelial Defects After PRK and Other Corneal Injuries. *J Refract Surg.* 2018;34(1):59-64. DOI: 10.3928/1081597X20171128-01
5. Vaidyanathan U, Hopping GC, Liu HY, Somani AN, Ronquillo YC, Hoopes PC, *et al.* Persistent Corneal Epithelial Defects: A Review Article. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol J.* 2019;8(3):163-76.
6. Ziaei M, Greene C, Green CR. Wound healing in the eye: Therapeutic prospects. *Adv Drug Deliv Rev.* 2018;126:162-76. DOI: 10.1016/j.dir.2018.01.006
7. Sacchetti M, Lambiasi A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol Auckl NZ.* 2014;8:571-9. DOI: 10.2147/OPHT.S45921
8. Wróbel-Dudzińska D, Alio J, Rodriguez A, Suchodola-Ratajczak E, Kosior-Jarecka E, Rymgayłto-Jankowska B, *et al.* Clinical Efficacy of Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Neurotrophic Corneal Ulcer. *J Ophthalmol.* 2018;2018:3538764. DOI: 10.1155/2018/3538764
9. Ding J, Wirosko B, Sullivan DA. Human growth hormone promotes corneal epithelial cell migration in vitro. *Cornea.* 2015;34(6):686-92. DOI: 10.1097/ICO.0000000000000418
10. Rocha EM, Cunha DA, Carneiro EM, Boschero AC, Saad MJA, Velloso LA. Identification of insulin in the tear film and insulin receptor and IGF-1 receptor on the human ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(4):963-7.
11. Díaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Gegúndez-Fernández JA, García-Caride S, Puebla-García V, Peña-Urbina P, *et al.* Topical insulin for refractory persistent corneal epithelial defects. *Eur J Ophthalmol.* 2021;31(5):2280-6. DOI: 10.1177/1120672120958307
12. Aynsley TR. The use of insulin in the treatment of corneal ulcers. *Br J Ophthalmol.* 1945;29(7):361-3. DOI: 10.1136/bjo.29.7.361
13. Fai S, Ahem A, Mustapha M, Mohd Noh UK, Bastion MLC. Randomized Controlled Trial of Topical Insulin for Healing Corneal Epithelial Defects Induced During Vitreoretinal Surgery in Diabetics. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* 2017;6(5):418-24. DOI: 10.22608/APO.201780
14. Bastion MLC, Ling KP. Topical insulin for healing of diabetic epithelial defects?: A retrospective review of corneal debridement during vitreoretinal surgery in Malaysian patients. *Med J Malaysia.* 2013;68(3):208-16.
15. Serrano-Giménez R, Contreras-Macías E, García-Bernal A, Fobelo-Lozano MJ. Insulin eye drops for treating corneal ulcer in a non-diabetic patient: regarding a case. *Farm Hosp.* 2020;44(6):297-9. DOI: 10.7399/fh.11521
16. Galvis V, Niño CA, Tello A, Grice JM, Gómez MA. Topical insulin in neurotrophic keratopathy after resection of acoustic neuroma. *Arch Soc Espanola Oftalmol.* 2019;94(2):100-4. DOI: 10.1016/j.ofal.2018.06.003
17. Yang S, Zhang Y, Zhang Z, Dan J, Zhou Q, Wang X, *et al.* Insulin Promotes Corneal Nerve Repair and Wound Healing in Type 1 Diabetic Mice by Enhancing Wnt/ β -Catenin Signaling. *Am J Pathol.* 2020;190(11):2237-50. DOI: 10.1016/j.ajpath.2020.08.006
18. Bartlett JD, Slusser TG, Turner-Henson A, Singh KP, Atchison JA, Pillion DJ. Toxicity of insulin administered chronically to human eye in vivo. *J Ocul Pharmacol.* 1994;10(1):101-7. DOI: 10.1089/jop.1994.10.101
19. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on bioanalytical method validation. [Internet]. European Medicines Agency; 2015 [accessed 05/31/2022]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf
20. Lund W. *The Pharmaceutical CODEX: Principles & Practice of Pharmaceutics.* 12.^o ed. New Delhi, India: CBS Publishers & Distributors; 2009.
21. *Real Farmacopea Española.* 3.^o ed. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; 2005. p. 1899-902.
22. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.* 10.^o ed. Vol. II. México: Publicaciones e Impresiones de Calidad; 2011. p. 2402-6.
23. *British Pharmacopoeia.* Londres: The Stationary Office; 2009. p. 9134-44.
24. Castro-Balado A, González-López J, Blanco-Méndez J. Requerimientos básicos para la elaboración de colirios. En: Fernández-Ferreiro, A. *Formulación Magistral Oftálmica Antinfecciosa.* Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2019. p. 63-70.
25. Díaz-Valle D, Burgos-Blasco B, Rego-Lorca D, Puebla-García V, Pérez-García P, Benítez-Del-Castillo JM, *et al.* Comparison of the efficacy of topical insulin with autologous serum eye drops in persistent epithelial defects of the cornea. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 2022;100(4):e912-9. DOI: 10.1111/año.14997
26. Registro Unificado de Empresas de Sustancias Activas (RUESA). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet] [accessed 06/02/2022]. Available at: <https://labofar.aemps.es/labofar/registro/ruesa/consulta.do#nav-no>
27. Ficha técnica Dorzolamida/Timolol Cifra 20 mg/ml + 5 mg/ml colirio en solución. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [internet] [accessed 07/15/2022]. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/79544/FT_79544.html
28. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 6.^o ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. p. 203-5.
29. Modi KD, Gadge PV, Jain P, Pawar S, Shah RD, Ingole SA, *et al.* Clinical challenges with excipients in insulin formulations and role of concentrated insulin. *Int J Basic Clin Pharmacol.* 2019;8(4):821-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20191125>
30. Andersen A. Final report on the safety assessment of sodium p-chloro-m-cresol, p-chloro-m-cresol, chlorothymol, mixed cresols, m-cresol, o-cresol, p-cresol, isopropyl cresols, thymol, o-cymen-5-ol, and carvacrol. *Int J Toxicol.* 2006;25 (Suppl 1):29-127. DOI: 10.1080/10915810600716653



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias

Humanization Guide of the Spanish Society of Hospital Pharmacy for patients with inflammatory immune-mediated diseases

Ana María Álvarez-Díaz¹, Gabriel Mercadal-Orfila², Esther Ramírez-Herráiz³, Joaquín Borrás-Blasco⁴

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia, Hospital General Mateu Orfila, Mahón, Menorca, España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España. ⁴Servicio de Farmacia, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia), España.

Autor para correspondencia

Ana María Álvarez-Díaz
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo km 9,100
28037 Madrid, España.

Correo electrónico:
aalvarezd@salud.madrid.org

Recibido el 5 de junio de 2022;
aceptado el 30 de junio de 2022.
Early Access date (11/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.13296

Cómo citar este trabajo

Álvarez-Díaz AM, Mercadal-Orfila G, Ramírez-Herráiz E, Borrás-Blasco J. Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias. *Farm Hosp.* 2022;46(6):340-5.

Resumen

Objetivo: Describir el proyecto de humanización para los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria encaminado a comprender la experiencia de los pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, comprender el papel de los profesionales en la experiencia del paciente e identificar oportunidades para impulsar la humanización desde los servicios de farmacia hospitalaria.

Método: Se empleó la metodología del diseño centrado en las personas, aplicando herramientas de investigación cualitativa y exploratoria. Participaron pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad, profesionales de todos los perfiles que les atienden, el Grupo de trabajo de Enfermedades Inmunomediadas Inflamatorias de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y representantes de pacientes (Asociación de personas con enfermedades crónicas inflamatorias inmunomediadas y Asociación de pacientes Acción Psoriasis). Todo ello con la dirección de un equipo experto en diseño centrado en las personas. Entre las dinámicas empleadas se encuentran: entrevistas en profundidad, diarios de pacientes, observaciones etnográficas y talleres de cocreación.

PALABRAS CLAVE

Diseño centrado en las personas; Atención centrada en el paciente; Resultados reportados por los pacientes; Investigación en servicios de salud; Inmunología; Enfermedades inflamatorias intestinales; Psoriasis; Reumatología.

KEYWORDS

User-centered-design; Patient-centered care; Patient Reported Outcome Measures; Health services research; Immunology; Inflammatory bowel diseases; Psoriasis; Rheumatology.

Abstract

Objective: This study reports on the results of a project conducted by the Spanish Society of Hospital Pharmacy with patients with immune-mediated inflammatory diseases, with the following objectives: to understand the experience of patients living with these diseases and the role of healthcare workers in such experience, and to identify opportunities to promote or boost humanization in hospital pharmacy units.

Method: A user-centered design methodology was used, implementing exploratory and qualitative research tools. Led by a managing team made up of experts in the methodology, a variety of people participated in this project. The team comprised representatives of patients with immune-mediated inflammatory diseases, healthcare workers responsible for their care, members of the immune-mediated inflammatory disease working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, and members of two patient advocacy organizations (Spanish Association of Persons with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases and the Spanish Association of Patients with Psoriasis). The research tools used included in-depth interviews, patients' diaries, ethnographic studies, and co-creation workshops.



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

Resultados: Se identificaron cinco iniciativas consideradas buenas prácticas a implementar (creación de unidades funcionales o de atención integrada, historia clínica compartida, integración de los resultados reportados por los pacientes y de su experiencia, modelo "capacidad, motivación y oportunidad" de atención farmacéutica y acercamiento a las asociaciones de pacientes). Se seleccionaron seis oportunidades sobre las que diseñar soluciones en los servicios de farmacia (favorecer el conocimiento de estas enfermedades, impulsar su abordaje multidisciplinar, difundir las atribuciones del farmacéutico de hospital, revisar la organización interna del servicio, establecer el vínculo con el paciente y adoptar la visión del paciente). Se propusieron diez grandes ideas para humanizar clasificadas en una matriz de impacto-esfuerzo ("Remitente IMID", "IMID *teen challenge*", "Escuela de familiares", "Consulta satélite", "Redemid", "A un botón de farmacia", "Póquer de fármacos", "Consulta de paciente a paciente", "Farma friendly", "Sesiones IMID *Patient-Centric*").

Conclusiones: Con este anexo a la Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se pretende promover una cultura de humanización, que ponga en valor a la persona que hay detrás de todo paciente con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, teniendo en consideración su familia, entorno, creencias y necesidades y preservando su dignidad.

Introducción

En los últimos años ha ido creciendo el interés en desarrollar procesos y sistemas que sitúen al paciente en el centro de los servicios sanitarios y sociales. Según Picker, un "enfoque centrado en las personas" las coloca en el centro, incluyendo la atención, el apoyo y la capacitación. Es un planteamiento en el que se reconoce a los usuarios como individuos y personas, se les anima a desempeñar un papel activo en su atención, y en el que se entienden y respetan sus necesidades y preferencias. Así, esta organización definió los "8 Principios Picker de atención centrada en la persona", desarrollados a partir de una investigación original con pacientes, sus familias y los profesionales, que establecen un marco para comprender qué es lo más importante para la mayoría de las personas y qué constituye una atención de alta calidad centrada en la persona¹.

Este enfoque es clave para ofrecer a los pacientes una atención basada en valor, pero abordar el conocimiento de estas necesidades y preferencias requiere enfoques novedosos y creativos que obtengan como resultado el desarrollo de soluciones innovadoras y eficaces adaptadas a las mismas. En ese sentido, diferentes organizaciones sanitarias están empezando a aplicar el diseño centrado en las personas (DCP) para resolver cuestiones complejas, desde la optimización de los procesos hasta el diseño de productos^{2,4}. El DCP se define como un enfoque iterativo, colaborativo y centrado en las personas para diseñar productos, servicios y sistemas, y se argumenta que es particularmente adecuado para resolver desafíos complejos⁵.

La humanización adopta los principios de la atención centrada en la persona y brinda una visión holística, ya que tiene en cuenta a todos los actores involucrados en el proceso de atención, así como sus interacciones⁶. En definitiva, se busca organizar la atención alrededor de las necesidades de salud y las expectativas de la persona, más que alrededor de las enfermedades.

Siguiendo este objetivo, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) presentó en junio de 2020 la Guía de Humanización de la SEFH⁷, proyecto que pretende guiar a los servicios de farmacia hospitalarios (SFH) en la ideación y puesta en marcha de acciones encaminadas a la humanización, con una orientación eminentemente práctica. Realizada bajo la metodología del DCP, para su elaboración se contó con la participación activa de profesionales de la salud y pacientes. El objetivo más ambicioso de esta guía es que los SFH la utilicen para incorporar la humanización como una estrategia global del servicio, pero también puede utilizarse para diseñar y mejorar la atención de los grupos de pacientes con los que se trabajó (enfermedades infecciosas, oncohematología, pediatría, enfermedades raras y paciente crónico-complejo). La guía siempre se entendió como un documento vivo, que creciera con la experiencia de otros proyectos, y con este ánimo recientemente se ha extendido al grupo de pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad (IMID, por sus siglas en inglés), elaborándose un Anexo a la Guía.

Results: Five initiatives were identified as best practices to be implemented: The creation of functional or comprehensive care units; shared medical records; integration of patient-reported outcomes with patient experiences; implementation of the "capacity, motivation, opportunity" pharmaceutical care model; and a closer interaction with patient advocacy organizations. Six opportunities to improve the current situation were selected as priority areas for hospital pharmacy departments: spreading knowledge about immune-mediated inflammatory diseases; promoting a multidisciplinary approach to these diseases; generating awareness on the role of hospital pharmacists; revisiting the internal organization of pharmacy departments; establishing closer relationships with patients; and seeing things from the patients' point of view. Ten smart humanization initiatives were proposed and classified in an impact-effort matrix: "Demystifying IMID", "IMID *teen challenge*", "Patient-care academy", "Satellite consultation", "IMID network", "A click away from the pharmacy", "Medicines poker", "Patient-to-patient consultation", "Pharma-friendly consultation", and "Patient-centered IMID sessions".

Conclusions: This Annex to the Spanish Society of Hospital Pharmacy's Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units intends to promote a humanizing culture, bringing to the fore the unique value of every single patient suffering from an immune-mediated inflammatory disease, including their family and friends and their beliefs and needs, preserving their dignity.

El objetivo de este trabajo es describir el proyecto de humanización de los pacientes con IMID de la SEFH, encaminado a: comprender la experiencia de los pacientes con IMID, comprender el papel de los profesionales en la experiencia del paciente e identificar oportunidades para impulsar la humanización desde los SFH.

Métodos

La metodología empleada ha sido el DCP utilizando herramientas de investigación cualitativa y exploratoria.

Se ha contado con la participación activa de pacientes diagnosticados de alguna IMID, profesionales de todos los perfiles que les atienden (farmacéuticos hospitalarios, médicos especialistas en digestivo, reumatología, dermatología, el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, personal de enfermería y una psicóloga); el Grupo de trabajo de Enfermedades Inmunomediadas Inflamatorias de la SEFH y representantes de pacientes (Asociación de personas con enfermedades crónicas inflamatorias inmunomediadas y Asociación de pacientes Acción Psoriasis). Todo ello con la dirección y soporte de un equipo de diseñadores estratégicos, expertos en DCP.

La tabla 1 muestra el mapa de ruta del proyecto, describiendo las dinámicas empleadas correlativamente en el desarrollo de este anexo.

La información obtenida se agrupó en tres bloques, tomando como base la estructura de la Guía de Humanización:

1. La visión: queda definida previamente en la Guía de Humanización mediante los ocho principios de humanización.
2. Situación de partida para las IMID: conjunto de escenarios o situaciones críticas relacionadas con las IMID, desde el punto de vista del paciente o del profesional. Esta investigación sirvió al equipo para plantear soluciones que acerquen a la humanización. Además, se identificaron algunas buenas prácticas que pueden servir a los SFH, en coordinación con el resto de los profesionales, a acercarse a la humanización en la atención a este grupo de pacientes.
3. *Toolkit* para humanizar el servicio: herramientas que ayudan a acometer el reto de la humanización. Además de las herramientas presentadas en la guía SEFH (perfil de humanización, *blueprint* y 50 ideas para humanizar), se ha construido una nueva herramienta (*patient journey map*) y una batería de diez ideas específicas para los pacientes IMID, priorizadas en una matriz de impacto y esfuerzo y descritas en formato ficha para facilitar su implementación.

Resultados

La tabla 2 resume la situación de partida: vivencias o circunstancias expresadas por los participantes.

Tabla 1. Descripción de las dinámicas realizadas en el proyecto

Dinámica	Descripción
Taller de bases	Identificar la información relevante que sirviera de punto de partida para plantear un guion de investigación ajustado al contexto del proyecto. Mediante diferentes dinámicas y herramientas se construyó un mapa del sistema y se identificaron tipologías de pacientes que sirvieron para plantear la captación de pacientes.
Entrevistas en profundidad	Esta técnica permite, mediante preguntas abiertas y semiestructuradas, dar la palabra a las personas adecuadas para que cuenten sus experiencias, expectativas, motivaciones y necesidades sobre un tema o temas propuestos por el equipo de diseño, fruto del taller de bases y del análisis documental.
Diarios de paciente	Esta herramienta permite conocer el día a día del paciente. En especial poniendo el foco en cómo le afecta e influye diariamente su enfermedad: emociones, dificultades, necesidades, etc. Se pidió al paciente que hiciera partícipe al equipo de su día a día a través del envío de comentarios, fotografías, vídeos, etc., para entender cómo impacta la enfermedad en su vida.
Observaciones etnográficas	Es la técnica de investigación cualitativa que permite completar y contrastar la información resultante del resto de técnicas y herramientas aplicadas. En la observación, se realiza un acompañamiento activo de las personas informantes en el desempeño de sus tareas, la interacción con las personas y los recursos disponibles en el lugar de observación.
Taller de definición	Con el proceso de investigación finalizado, los diseñadores presentaron los resultados de la investigación al equipo del proyecto, se incorporaron nuevas perspectivas y se desarrolló una batería de preguntas retadoras que sirvieron para activar la segunda fase del proyecto, la ideación.
Taller de ideación	Sesión conjunta de trabajo de los pacientes y los profesionales, en la que se invocó la creatividad de los participantes para llevar sus pensamientos hacia territorios inexplorados. Esta exploración de ideas sirvió posteriormente para desarrollar soluciones a los retos planteados.
Taller de prototipado	Sesión conjunta de trabajo de los pacientes y los profesionales centrada en el desarrollo conceptual de las ideas aportadas. Mediante la herramienta <i>storyboard</i> o guion gráfico, los participantes desarrollaron soluciones con una herramienta de prototipado que permite llevar las ideas al terreno de lo tangible.
Sprint de desarrollo	El equipo del proyecto y el equipo de diseño trabajaron conjuntamente en las iteraciones del documento final que constituye el anexo.

Tabla 2. Situación de partida: resumen de las vivencias o circunstancias expresadas por los participantes y oportunidades de humanización en pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad

Circunstancias expresadas por los participantes		
La experiencia de los pacientes IMID	Los pacientes IMID se sienten casos únicos	Los pacientes asocian las IMID con enfermedades "raras" y socialmente no reconocidas. Se identifican como casos únicos y se sienten incomprendidos porque, en ocasiones, su entorno considera que exageran la gravedad de su dolencia.
	El sentimiento de culpa y la curación por disciplina	Los pacientes padecen una enfermedad crónica de la que, en parte, se consideran responsables, pues la vinculan con sus propias circunstancias personales. Esta supuesta responsabilidad induce en ocasiones un sentimiento de culpa, en especial con motivo de la aparición de cualquier nuevo síntoma.
	Las IMID activan el retraimiento social	Los pacientes se sienten sometidos al juicio de su entorno. Esto aumenta su sensación de "ser un bicho raro" y les induce a un retraimiento.
	La visión holística, una demanda de los pacientes	Los pacientes quieren sentir que existe una comunicación entre los diferentes especialistas que se ocupan de su caso. En esta visión transversal, reivindican que su experiencia personal sea tomada en consideración, ya que se sienten expertos en el proceso diario de su enfermedad.
El tratamiento	Incertidumbre y desconfianza respecto al tratamiento	Algunas visitas del paciente IMID al servicio de farmacia pueden ser consecuencia de un empeoramiento de su dolencia. En este punto, los pacientes empiezan a dudar de su tratamiento.
	El tratamiento ¿me debilita?	El paciente IMID sabe que su sistema inmunitario se debilita con el tratamiento. De modo que puede sentirse vulnerable y puede optar por abandonarlo, creyendo que al hacerlo se protege.
El servicio de farmacia	El servicio de farmacia hospitalaria: más que un servicio, un lugar	Desde la perspectiva del paciente, la relación con el servicio puede cobrar un carácter mecánico, reducido a la mera dispensación, tras su entrevista con el farmacéutico, que suele ser al inicio o ante un cambio de tratamiento.
	El farmacéutico de hospital: un profesional poco visible	La especialización del servicio de farmacia por áreas ha repercutido en una mejora de la experiencia del paciente, pero implica nuevos retos. El historial clínico no siempre incluye la consulta de farmacia, circunstancia que contribuye a la invisibilidad de la figura del farmacéutico hospitalario frente al resto de profesionales.
	Y por fin, la telefarmacia	Los pacientes que han accedido a la telefarmacia, lo agradecen. Como tarea pendiente, cabe señalar la conveniencia de concertar la cita para este tipo de atención, con objeto de que el paciente pueda atenderla en las mejores condiciones posibles y así dotarla de mayor valor para el farmacéutico de hospital y el paciente.

IMID: enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad.

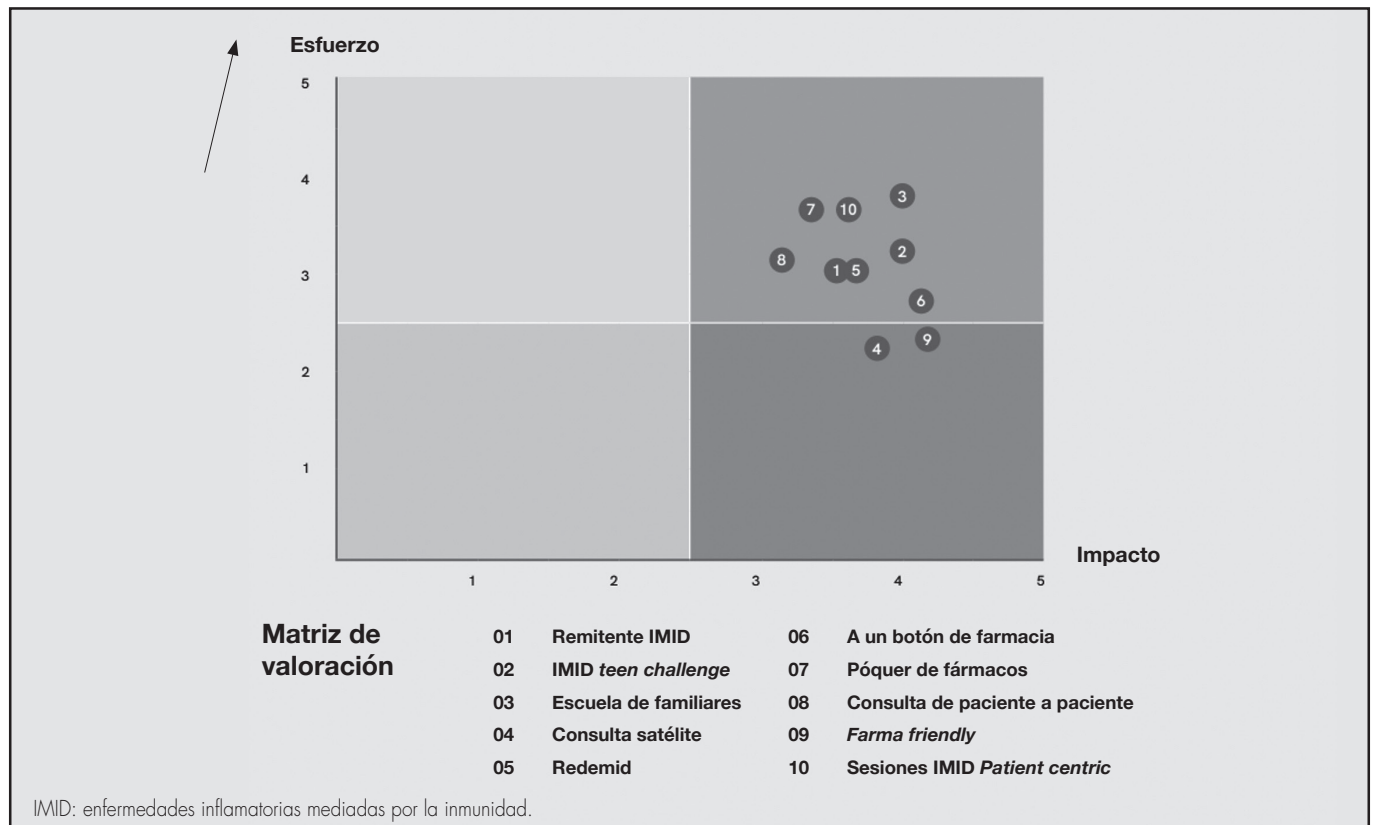
Se identificaron cinco iniciativas, consideradas como buenas prácticas a implementar en este grupo de pacientes:

1. Creación de unidades funcionales o de atención integrada: en los hospitales no es fácil coordinar todas las actividades centradas en el paciente para que su proceso asistencial sea correcto. Con el ánimo de mejorar esta carencia, en diversos centros se han puesto en marcha estructuras funcionales orientadas al paciente que integran a los profesionales alrededor de las enfermedades IMID de forma coordinada, con el objetivo de hacer un uso eficiente de los recursos disponibles y mejorar la experiencia de los pacientes y los resultados en salud⁸.
2. La historia clínica compartida: la interacción del farmacéutico hospitalario con la historia clínica del paciente con IMID es crucial, puesto que contar con un equipo de profesionales sanitarios con diferentes visiones enriquece al equipo multidisciplinar y al paciente. La historia compartida permite incorporar valiosa información desde los SFH, tales como las *patient-reported experience measures* (PREM) y los *patient reported outcomes measures* (PROM).
3. La integración de los resultados reportados por los pacientes y de su experiencia (PROM y PREM): la atención sanitaria basada en valor implica un cambio de paradigma mediante una aproximación que pretende conseguir los mejores resultados en salud con el menor coste, es decir, siendo eficientes, y teniendo en cuenta los resultados que importan a los pacientes^{8,9}.
4. El modelo CMO: el modelo CMO para las IMID plantea la reorientación de la práctica farmacéutica en las consultas de pacientes externos. Se basa en tres cualidades básicas que definen el modelo de atención farmacéutica que responde a los retos y necesidades actuales de los pacientes, el sistema sanitario y la sociedad: capacidad (C), motivación (M) y oportunidad (O)¹⁰.
5. Acercamiento a las asociaciones de pacientes IMID: las organizaciones de pacientes tienen mucho conocimiento que aportar. Su experiencia añade valor para mejorar en la forma de cuidar, lo cual repercute en una mayor satisfacción de los pacientes y, en consecuencia, en mejores resultados en salud¹¹.

- Se detectaron seis oportunidades sobre las que diseñar soluciones:
1. Favorecer el conocimiento de las IMID: los pacientes estiman que ni la sociedad en general ni sus círculos inmediatos comprenden la naturaleza de su enfermedad ni sus repercusiones. Por otra parte, existe la tendencia entre los pacientes a identificar las IMID con enfermedades "raras" y cronicidad, con menor esperanza de vida.
 2. Impulsar el abordaje multidisciplinar de las IMID: en el momento actual, la compartimentación de la información entre los diferentes departamentos requiere que sean los propios pacientes quienes actúen como nexo entre los profesionales que intervienen en el tratamiento.
 3. Difundir las atribuciones del farmacéutico de hospital: aunque el SFH se encuentra integrado dentro del hospital, no se conocen todas sus capacidades, sobre todo aquellas relacionadas con el asesoramiento a los pacientes IMID.
 4. Revisar la organización interna del servicio: el SFH ha experimentado en los últimos tiempos una importante evolución interna, que ha derivado en su organización por especialidades. Esta organización ha favorecido la eficacia del servicio, pero es preciso evitar que influya negativamente en la atención a los pacientes IMID.
 5. Establecer el vínculo con el paciente: aunque los pacientes expresan su satisfacción con el funcionamiento del SFH, lo identifican como una "oficina de dispensación de medicamentos", y refieren que solo tienen contacto con el farmacéutico en el inicio del tratamiento. Además, demandan tener un farmacéutico de referencia en su IMID.
 6. Adoptar la visión del paciente IMID: los pacientes aceptan como inevitables las esperas, las llamadas no previstas, la imposibilidad de resolver dudas en el momento, la dispersión de las citas hospitalarias, la aparente interinidad de las personas que les atienden y la ubicación del servicio en ocasiones laberíntica o remota. Pero debemos reevaluar esta situación para adaptarnos a las necesidades del paciente IMID.

Finalmente, se propusieron diez grandes ideas para humanizar, en respuesta al trabajo previo expuesto, clasificadas en una matriz de impacto-esfuerzo (Figura 1):

Figura 1. Ideas para humanizar clasificadas en la matriz de impacto-esfuerzo.



- 01. Remitente IMID: testimonios de pacientes expertos dirigidos a romper la sensación de "caso único" y la posible desconfianza en los tratamientos por parte de los pacientes IMID.
- 02. IMID *teen challenge*: un formato de entrevista gamificado para los encuentros con pacientes adolescentes.
- 03. Escuela de familiares: una escuela gestionada por los propios pacientes para la concienciación de su entorno. Un espacio donde los pacientes puedan acudir o remitir a sus familiares, con el fin de informarles sobre las IMID y el impacto en sus vidas, más allá de los momentos críticos.
- 04. Consulta satélite: un encuentro con los pacientes IMID en las consultas de los especialistas médicos y el personal de enfermería. Un encuentro informal en el que se visibiliza a los farmacéuticos hospitalarios como los referentes del medicamento en el proceso del tratamiento de su enfermedad, informando de primera mano sobre la importancia de interactuar con el farmacéutico hospitalario ante cualquier situación sobrevenida.
- 05. Redemid: red de conocimiento compartido entre los SFH en torno a los tratamientos IMID, cuyo nexo de unión es el grupo de trabajo IMID de la SEFH (GTEII). Esta red facilita el acceso a la información sobre los tratamientos innovadores, poniéndola al alcance de todos los SFH. Cada servicio se convierte en un nodo activo de una red que facilita soluciones.
- 06. A un botón de farmacia: un acceso directo en tiempo real —físico o virtual—, desde el que el especialista médico pone en conocimiento del SFH la necesidad de interacción. Un aviso remoto que facilita la comunicación.
- 07. Póquer de fármacos: materiales informativos presentados a modo de baraja de tres palos: FAME (fármacos modificadores de la enfermedad), moléculas orales pequeñas modificadoras de la enfermedad y fármacos biológicos. Un tarjetón inicial muestra las características compartidas por cada palo, así como sus posibles beneficios e inconvenientes. Se desarrollan junto a especialistas médicos y personal de enfermería, con la posible incorporación de otros profesionales como psicólogos o nutricionistas.
- 08. Consulta de paciente a paciente: un formato de encuentro entre pacientes y asociaciones de pacientes IMID, liderado por pacientes expertos vinculados con estas asociaciones.
- 09. *Farma friendly*: una consulta de incorporación con el paciente IMID que llega por primera vez a nuestro SFH.
- 10. Sesiones IMID *Patient centric*: Sesiones, promovidas por el SFH, donde incorporemos a pacientes IMID y al elenco de profesionales implicados en el tratamiento y gestión de estas patologías, con el fin de impulsar unidades funcionales transversales que tengan en el centro de su asistencia a los pacientes IMID.

Discusión

La humanización de la atención es un reto poliédrico que requiere de un abordaje multidisciplinar y va encaminada a que el paciente tenga una mayor información sobre su enfermedad, se fomente la corresponsabilidad con la misma, el estilo de vida, el tratamiento y la adherencia. En todos estos aspectos, los farmacéuticos de hospital pueden participar para mejorar la humanización, ofreciendo información sobre la enfermedad y el tratamiento, fomentando la toma de decisiones conjunta, adecuando los circuitos asistenciales al paciente, mejorando la accesibilidad y confortabilidad de las consultas y hospitales de día, etc.

Entre la población de enfermos más vulnerables se encuentran los pacientes con IMID, que ven afectada su calidad de vida en el ámbito tanto físico y psíquico como social, teniendo un impacto enorme en sus relaciones sociales y laborales, entre otras^{12,13}.

En el proyecto se identificaron algunas buenas prácticas que deberían extenderse en la atención a estos pacientes. Las unidades de atención integrada se basan en la adaptación de las actuaciones sanitarias y psicosociales a las necesidades de los pacientes, donde ellos mismos participan en la detección de sus necesidades y en la elección de estrategias de tratamiento basada en objetivos terapéuticos. Para ello:

- Es importante que exista una buena formación y que los propios pacientes se sientan corresponsables en el manejo de su enfermedad.

- Es idóneo realizar actividades de educación sanitaria, de promoción y de prevención de la salud adaptadas al paciente y a su entorno.
- La participación, el compromiso y el liderazgo de los profesionales sanitarios involucrados son imprescindibles para apoyar el desarrollo y crecimiento del modelo.
- Se deben identificar de forma clara los responsables de los procesos y subprocesos que se establezcan.

Una experiencia de éxito de este modelo integrado es el Centro de Enfermedades Inflamatorias Mediadas por la Inmunidad del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), cuya misión puede resumir la filosofía de estos modelos: "Mejorar la salud y calidad de vida de las personas con enfermedades IMID, con una asistencia sanitaria especializada innovadora, una gestión clínica basada en nuevos modelos asistenciales e implicando a los pacientes, con una excelencia técnica y humana de todos los que trabajamos y con el magisterio y la investigación que desarrollamos".

La mejora del funcionamiento y bienestar del paciente debe ser un objetivo importante de la atención médica, dado el envejecimiento de la población que lleva asociado un aumento de las enfermedades crónicas. En el caso de los pacientes IMID, la discapacidad y alteración de la calidad de vida son aspectos muy relevantes, que debemos medir y evaluar para tomar decisiones consensuadas con el paciente y limitar su impacto. Sin duda, el abordaje por medio de PROM nos permite hacerlo contando con la participación directa del paciente, bajo su perspectiva. Además, también debemos tener en cuenta las PREM, que miden aspectos relevantes de la calidad percibida de los procesos de atención sanitaria, de los tratamientos, del soporte recibido y complementan el valor de los PROM, constituyendo un indicador de calidad indispensable en la asistencia sanitaria. Todo esto va alineado con la iniciativa Mapa estratégico de atención farmacéutica al paciente externo (MAPEX) de la SEFH, según la cual nos debemos orientar a una perspectiva asistencial centrada en el paciente y a los resultados en salud, en la que la estratificación de los mismos nos ayuda a una gestión eficiente, y donde la tecnología dará un paso adelante, y evidentemente los ePROM tendrán un papel fundamental en la evolución de un modelo asistencial en pleno proceso de digitalización.

Es fundamental que cualquier acción, proyecto o proceso dé respuesta a las necesidades de los pacientes, adaptándose a su situación. Por ello, los pacientes y las asociaciones deben estar involucrados en el diseño de los procesos, para hacer efectivo un cambio real en el que sean protagonistas principales, tanto en la planificación de las políticas públicas, como en la organización y gestión de la atención sanitaria, y en la relación profesional sanitario-paciente.

Trabajar en el ámbito de la humanización es asumir la necesidad de garantizar la dignidad del ser humano y, sobre todo, del más vulnerable, y en este contexto tenemos un amplio camino que recorrer de la mano del paciente IMID¹⁴.

En un contexto de medicina basada en valor, escuchar, empatizar y tener en cuenta el punto de vista de los pacientes es un aspecto hoy en día irrenunciable e inherente a una práctica asistencial inclusiva y que de forma efectiva ponga al paciente en el verdadero centro del sistema sanitario. Para ello, se propone que la asistencia de las personas con IMID sea a través de un modelo transversal colaborativo. Debemos aprender a escuchar, entender y compartir, de forma correlativa a lo que ya hacemos habitualmente como es informar, formar y educar.

Una atención sanitaria humanizada deberá modular el excesivo foco centrado en la eficiencia, para poner en valor la parte más humana de la asistencia sanitaria, en un ejercicio de equilibrio asistencial, para acercar la evidencia científica a la manera de ser de cada paciente y con esto conseguir una mayor efectividad clínica.

En este sentido, son de referencia los ocho principios que marca el Instituto Picker¹ sobre una asistencia de calidad desde la perspectiva del paciente:

1. Respetar los valores, preferencias y necesidades.
2. Recibir los servicios de forma coordinada e integrada.
3. Disponer de información relevante de forma clara y comprensible.
4. Conseguir la máxima calidad de vida, especialmente en cuanto al control del dolor.
5. Disponer de soporte emocional para afrontar la ansiedad.

Tabla 3. Principios de humanización de la Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Principios de humanización	
1. Cultura interna de humanización	5. Empoderamiento del farmacéutico de hospital
2. Organizarse en torno a las personas y necesidades	6. Activación de la inteligencia emocional
3. Preservar la dignidad	7. Gestión de la incertidumbre
4. Empoderamiento del paciente	8. Infraestructura como impulso para la humanización

6. Implicar a familiares y amigos en su proceso en la medida que los pacientes lo crean oportuno.
7. Recibir atención continuada independientemente del punto de atención.
8. Obtener la máxima accesibilidad posible a los servicios necesarios.

Por su parte, la SEFH define su Visión de la Humanización a través de ocho principios⁷ (Tabla 3).

Como prueba de esta voluntad de cambio de paradigma, en un estudio aleatorizado danés reciente de Hjuler *et al.*¹⁵ se pretende demostrar cómo el trabajo multidisciplinar coordinado con pacientes IMID repercute respecto al manejo estándar en una mejor clínica y mejores resultados reportados por los pacientes, lo cual va alineado con los objetivos de una atención integral y humanizada en torno a los pacientes.

En definitiva, con este anexo a la Guía de Humanización de la SEFH se pretende promover una cultura de humanización, que ponga en valor a la persona que hay detrás de todo paciente IMID, teniendo en consideración su familia, entorno, creencias, necesidades y preservando su dignidad.

Financiación

Se trata de un proyecto de la SEFH que ha sido financiado por Janssen a través de un acuerdo de colaboración con la SEFH.

Agradecimientos

Agradecimientos a los pacientes y profesionales que han participado en el proyecto. Por respeto a su intimidad no se especifica la identidad de los pacientes. Entre los profesionales, especial agradecimiento a los miembros

del equipo de trabajo "core": Carina Escobar Manero, Juan Carlos Torre Alonso, Laura Marín Sánchez, Pablo de la Cueva Dobao y Miquel Sans Cuffi; al equipo de trabajo extendido: Daniel Ginard Vicens, José Luis Sánchez Carazo, Sandra Ros Abarca, Santiago Alfonso Zamora y al equipo de diseño de oopen Diseño Estratégico S. L.: Gelo Álvarez, Jesús Sotelo, Nacho Álvarez, María Calabuig e Irene Porro.

Conflicto de intereses

El Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal es beneficiario de una ayuda económica para la realización de un proyecto de humanización global del Servicio a través de un acuerdo institucional con el Hospital.

Presentación en Congresos

El proyecto será presentado en un webinar organizado por la SEFH y será publicado en la página web de la Guía de Humanización de la SEFH.

Aportación a la literatura científica

Se trata del primer proyecto de diseño centrado en las personas que describe las necesidades que tienen los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad.

Proyecto innovador que aporta conocimiento a la Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y describe soluciones que mejoren la humanización y la atención a este grupo de pacientes.

Bibliografía

1. Picker Institute Europe. The Picker Principles of Person Centred care [página web]. Oxford: Picker Institute Europe; 2022 [consultado 14/05/2022]. Disponible en: <https://picker.org/who-we-are/the-picker-principles-of-person-centred-care/>
2. Vesely R. Applying "design thinking" to health care organizations. *Health Care Manage.* 2017;30(3):10-1.
3. Valentine L, Krall T, Bruce F, Lim C, Mountain R. Design thinking for social innovation in health care. *Design J.* 2017;20(6):755-74. DOI: 10.1080/14606925.2017.1372926
4. Roberts JP, Fisher TR, Trowbridge MJ, Bent C. A design thinking framework for healthcare management and innovation. *Healthc Amst Neth.* 2016;4(1):11-4. DOI: 10.1016/j.hjdsi.2015.12.002
5. Zuber CD, Moody L. Creativity and Innovation in Health Care: Tapping into Organizational Enablers Through Human-Centered Design. *Nurs Adm Q.* 2018;42(1):62-75. DOI: 10.1097/NAQ.0000000000000267
6. Busch IM, Moretti F, Travaini G, Wu AW, Rimondini M. Humanization of Care: Key Elements Identified by Patients, Caregivers, and Healthcare Providers. A Systematic Review. *The Patient.* 2019;12(5):461-74. DOI: 10.1007/s40271-019-00370-1
7. Álvarez Díaz A. (coord.) Guía de humanización Servicios de Farmacia Hospitalaria [monografía en Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [consultado 12/05/2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
8. Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. *JAMA.* 2007;297(10):1103-11. DOI: 10.1001/jama.297.10.1103
9. Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363(26):2477-81. DOI: 10.1056/NEJMp1011024
10. Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
11. Rozenblum R, Lisby M, Hockey PM, Levitzon-Korach O, Salzberg CA, Lipsitz S, *et al.* Uncovering the blind spot of patient satisfaction: an international survey. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(11):959-65. DOI: 10.1136/bmjqs-2011-000306
12. Russell AS, Gulliver WVP, Irvine EJ, Albani S, Dutz JP. Quality of life in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *J Rheumatol Suppl.* 2011;88:7-19. DOI: 10.3899/jrheum.110899
13. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322-37. DOI: 10.1016/j.jcrohns.2013.01.010
14. VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Humanización en la atención farmacéutica (n.º 9) [monografía en internet]. Barcelona: Bayer Hispania S. L., 2018 [consultado 14/05/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/MonografiaFH/Monografias_Farmacia_Hospitalaria_9.pdf
15. Hjuler KF, Dige A, Agnholt J, Laurberg TB, Loft AG, Møller LF, *et al.* Effectiveness of interdisciplinary combined dermatology-gastroenterology-rheumatology clinical care compared to usual care in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a parallel group, non-blinded, pragmatic randomised trial. *BMJ Open.* 2021;11(4):e041871. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041871



ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Humanization Guide of the Spanish Society of Hospital Pharmacy for patients with inflammatory immune-mediated diseases

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias

Ana María Álvarez-Díaz¹, Gabriel Mercadal-Orfila², Esther Ramírez-Herráiz³, Joaquín Borrás-Blasco⁴

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain. ²Pharmacy Department, Hospital General Mateu Orfila, Mahón, Menorca, Spain. ³Pharmacy Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain. ⁴Pharmacy Department, Hospital de Sagunto, Sagunto (Valencia), Spain.

Author of correspondence

Ana María Álvarez-Díaz
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar Viejo km 9,100
28037 Madrid, Spain.

Email:
aalvarezd@salud.madrid.org

Received 5 June 2022;
Accepted 30 June 2022.
Early Access date (11/14/2022).
DOI: 10.7399/fh.13296

How to cite this paper

Álvarez-Díaz AM, Mercadal-Orfila G, Ramírez-Herráiz E, Borrás-Blasco J. Humanization Guide of the Spanish Society of Hospital Pharmacy for patients with inflammatory immune-mediated diseases. *Farm Hosp.* 2022;46(6):340-5.

Abstract

Objective: This study reports on the results of a project conducted by the Spanish Society of Hospital Pharmacy with patients with immune-mediated inflammatory diseases, with the following objectives: to understand the experience of patients living with these diseases and the role of healthcare workers in such experience, and to identify opportunities to promote or boost humanization in hospital pharmacy units.

Method: A user-centered design methodology was used, implementing exploratory and qualitative research tools. Led by a managing team made up of experts in the methodology, a variety of people participated in this project. The team comprised representatives of patients with immune-mediated inflammatory diseases, healthcare workers responsible for their care, members of the immune-mediated inflammatory disease working group of the Spanish Society of Hospital Pharmacy, and members of two patient advocacy organizations (Spanish Association of Persons with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases and the Spanish Association of Patients with Psoriasis). The research tools used included in-depth interviews, patients' diaries, ethnographic studies, and co-creation workshops.

KEYWORDS

User-centered-design; Patient-centered care; Patient Reported Outcome Measures; Health services research; Immunology; Inflammatory bowel diseases; Psoriasis; Rheumatology.

PALABRAS CLAVE

Diseño centrado en las personas; Atención centrada en el paciente; Resultados reportados por los pacientes; Investigación en servicios de salud; Inmunología; Enfermedades inflamatorias intestinales; Psoriasis; Reumatología.

Resumen

Objetivo: Describir el proyecto de humanización para los pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria encaminado a comprender la experiencia de los pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, comprender el papel de los profesionales en la experiencia del paciente e identificar oportunidades para impulsar la humanización desde los servicios de farmacia hospitalaria.

Método: Se empleó la metodología del diseño centrado en las personas, aplicando herramientas de investigación cualitativa y exploratoria. Participaron pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas por la inmunidad, profesionales de todos los perfiles que les atienden, el Grupo de trabajo de Enfermedades Inmunomediadas Inflamatorias de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y representantes de pacientes (Asociación de personas con enfermedades crónicas inflamatorias inmunomediadas y Asociación de pacientes Acción Psoriasis). Todo ello con la dirección de un equipo experto en diseño centrado en las personas. Entre las dinámicas empleadas se encuentran: entrevistas en profundidad, diarios de pacientes, observaciones etnográficas y talleres de cocreación.



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: Five initiatives were identified as best practices to be implemented: The creation of functional or comprehensive care units; shared medical records; integration of patient-reported outcomes with patient experiences; implementation of the “capacity, motivation, opportunity” pharmaceutical care model; and a closer interaction with patient advocacy organizations. Six opportunities to improve the current situation were selected as priority areas for hospital pharmacy departments: spreading knowledge about immune-mediated inflammatory diseases; promoting a multidisciplinary approach to these diseases; generating awareness on the role of hospital pharmacists; revisiting the internal organization of pharmacy departments; establishing closer relationships with patients; and seeing things from the patients’ point of view. Ten smart humanization initiatives were proposed and classified in an impact-effort matrix: “Demystifying IMID”, “IMID teen challenge”, “Patient-care academy”, “Satellite consultation”, “IMID network”, “A click away from the pharmacy”, “Medicines poker”, “Patient-to-patient consultation”, “Pharma-friendly consultation”, and “Patient-centered IMID sessions”.

Conclusions: This Annex to the Spanish Society of Hospital Pharmacy’s Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units intends to promote a humanizing culture, bringing to the fore the unique value of every single patient suffering from an immune-mediated inflammatory disease, including their family and friends and their beliefs and needs, preserving their dignity.

Introduction

Over the last few years there has been a growing interest in developing processes and systems that place the patient at the center of health and social services. In the words of the Picker Principles, a “person-centered approach” places patients at the center, providing them with the care, support and education they need. According to this approach, users are recognized as individuals who are encouraged to play an active role in their care. The healthcare system should understand and respect their needs and preferences. Picker’s Eight Principles of Person-Centered Care, developed from original research with patients, their family members and healthcare providers, establish a framework designed to better understand most people’s priorities and what constitutes high-quality person-centered care¹.

This approach is key to offer patients value-based care. However, gaining an understanding of such needs and preferences requires novel and creative strategies and the development of innovative and effective solutions adapted to each patient. In this regard, different organizations from the health sector have started to apply the so-called user-centered design (UCD) process to resolve complex issues, from process optimization to product design^{2,4}. UCD can be defined as an iterative, collaborative and person-centered process employed to design products, services and systems. It has been claimed to be particularly appropriate for complex challenges⁵.

The Humanization movement has adopted the person-centered care principles to provide a holistic view that embraces all the stakeholders involved in the care process as well as their mutual interactions⁶. In short, the goal is to organize care around the person’s health needs and life expectations rather than around a disease.

In line with this goal, in June 2020, the Spanish Society of Hospital Pharmacists (SEFH) presented its Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units (GHHPU)⁷, a project aimed at guiding hospital pharmacy units (HPUs) in creating and implementing humanizing initiatives, with an essentially practical orientation. Based on the UCD methodology, the project benefited from the active participation of both healthcare professionals and patients. The most ambitious goal of the GHHPU was to get all HPUs in Spain to embrace it, thus incorporating humanization as a pivotal strategy. The GHHPU could also be used to design and improve the quality of care provided to the patients who participated in their preparation, who were afflicted with a wide range of conditions including infectious, hematological, pediatric, rare and complex chronic diseases. The GHHPU have always been understood as a living document, which would feed on the experience gained through other projects. It is with this spirit in mind that it was recently decided to extend their recommendations to patients with immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs) by adding a specific Annex to this effect.

Resultados: Se identificaron cinco iniciativas consideradas buenas prácticas a implementar (creación de unidades funcionales o de atención integrada, historia clínica compartida, integración de los resultados reportados por los pacientes y de su experiencia, modelo “capacidad, motivación y oportunidad” de atención farmacéutica y acercamiento a las asociaciones de pacientes). Se seleccionaron seis oportunidades sobre las que diseñar soluciones en los servicios de farmacia (favorecer el conocimiento de estas enfermedades, impulsar su abordaje multidisciplinar, difundir las atribuciones del farmacéutico de hospital, revisar la organización interna del servicio, establecer el vínculo con el paciente y adoptar la visión del paciente). Se propusieron diez grandes ideas para humanizar clasificadas en una matriz de impacto-esfuerzo (“Remitente IMID”, “IMID teen challenge”, “Escuela de familiares”, “Consulta satélite”, “Redemid”, “A un botón de farmacia”, “Póquer de fármacos”, “Consulta de paciente a paciente”, “Farma friendly”, “Sesiones IMID Patient-Centric”).

Conclusiones: Con este anexo a la Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria se pretende promover una cultura de humanización, que ponga en valor a la persona que hay detrás de todo paciente con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, teniendo en consideración su familia, entorno, creencias y necesidades y preservando su dignidad.

The purpose of this study was to describe SEFH’s specific humanization project for IMID patients, which is geared toward gaining an insight into the experience of patients with IMIDs, understanding the role healthcare professionals play in shaping the experience of IMID patients, and identifying ways in which HPUs can promote humanization.

Method

A UCD-based methodology was selected, comprising both qualitative and exploratory research tools. The methodology was designed based on the active collaboration of patients diagnosed with an IMID; the healthcare providers in charge of their care (hospital pharmacists; physicians specializing in gastroenterology, rheumatology, dermatology, the Spanish Working Group on Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis, nursing staff and psychologists); SEFH’s Working Group on Inflammatory Diseases; and patient representatives (Spanish Association of Persons with Chronic Immune-Mediated Inflammatory Diseases and the Spanish Association of Patients with Psoriasis). The work was carried out under the supervision and with the support of a team of strategic designers specializing in UCD.

Table 1 shows the project’s roadmap and provides a sequential description of the dynamics used for the development of the present Annex.

The information obtained was grouped into three sections, replicating the structure of SEFH’s GHHPU:

1. Vision: It is defined in the GHHPU by means of the Eight Humanization Principles.
2. Initial situation of patients with IMID: This is a set of different critical scenarios related with IMIDs as seen from the point of view of patients and health professionals. The investigation helped the team propose different solutions for enhanced humanization. Some best practices were also identified, which can be used by hospital pharmacists and other professionals to embrace humanization when dealing with this group of patients.
3. Toolkit for humanizing HPUs: This is a set of tools designed to help address the challenge of humanization. In addition to the tools contained in the GHHPU (humanization profile, blueprint, and 50 humanization initiatives), a new tool was put together (the *Patient Journey Map*) as well as a group of 10 specific initiatives for patients with IMID, prioritized in an impact effort matrix and described in factsheet form for easier implementation.

Results

Table 2 summarizes the initial situation of patients with IMID in terms of the experiences or circumstances mentioned by the participants.

Table 1. Description of the activities carried out under the project

Activity	Description
Kick-off workshop	Identification of relevant information that may serve as a starting point for the design of a research script adjusted to the project's context. By means of different activities and tools, a map of the system was built and a series of patient typologies were identified that were used to plan the patient onboarding process.
In-depth interviews	Through open and semi-structured questions, this technique makes it possible to select a group of people who are then asked to talk about their experiences, expectations, motivations and needs with respect to a topic proposed by the design team further to the results of the kick-off workshop and of a documentary analysis.
Patient diaries	This tool provides information about patients' day-to-day lives placing particular emphasis on the influence of their disease on their emotions, difficulties, needs, etc. Patients were asked to involve the care team in their day-to-day lives by sending in comments, photographs, videos, etc that may provide an understanding of how the disease impacted on their lives.
Ethnographic observations	This qualitative research technique is aimed at complementing and verifying the information obtained from other techniques and tools applied. During the observation process, informants are accompanied in the performance of their tasks and their interaction with others using the resources available at the site where the observation takes place.
Definitions workshop	Once the investigation process was completed, the researchers submitted the results of their work to the project team. At this stage, new perspectives were contributed and a series of challenging questions were developed that were fed into the second phase of the project: the co-creation phase.
Co-creation workshop	This was a joint work session between patients and health professionals where participants had to make use of their creativity to take their thoughts to uncharted territories. This exploratory phase served as a platform to develop solutions to the proposed challenges.
Prototyping workshop	This was a joint work session between patients and health professionals intended to conceptually develop the ideas contributed. Using a storyboard, participants developed solutions with a prototyping tool that made it possible to transform ideas into tangible realities.
Development sprint	The project team, together with the design team, worked together on a series of iterations of the final document that became the Annex.

Table 2. Initial situation: summary of the experiences or circumstances expressed by participants and humanization opportunities in immune-mediated inflammatory diseases patients

Circumstances expressed by patients		
Experiences of IMID patients	IMID patients feel their case is different from anybody else's	Patients consider IMIDs to be rare and socially unrecognized conditions. They believe their cases are unique and feel nobody understands them as, on occasion, people around them criticize them for exaggerating their suffering.
	Guilt feelings and healing through discipline	Patients suffer from a chronic condition for which they partly consider themselves responsible as they tend to attribute it to their own personal circumstances. This supposed responsibility sometimes induces a feeling of guilt, particularly when new symptoms appear.
	IMIDs result in social estrangement	Patients feel they are subject to the judgement of their family and friends. This increases the feeling that they are "the odd man out" and drives them to self-isolation.
	Patients demand a holistic approach	Patients want to feel that the different specialists in charge of their case communicate with one another. They tend to adopt a cross-sectional view and expect their own personal experience to be taken into consideration as they regard themselves as experts in their daily disease process.
Treatment	Uncertainty and mistrust with regard to the treatment	Some of the visits of IMID patients to the hospital pharmacy unit may result from a worsening of their condition and it is not uncommon for them to have doubts about the efficacy of their treatment at this point.
	Is the treatment making me weaker?	IMID patients know that their treatment weakens their immune system. This makes them feel vulnerable and could make them decide to abandon their treatment thinking that this may protect them.
Pharmacy department	The Hospital Pharmacy Unit should be a place where patients feel welcome rather than just a drug dispensing point	At times patients may feel that their relationship with the hospital pharmacy unit is merely mechanical, consisting basically in being dispensed their medications following an interview with the pharmacist, which typically takes place at the beginning of their treatment or when their medication is switched.
	Hospital pharmacists: the invisible professionals	The organization of hospital pharmacy departments into different areas of specialization has improved the patients' experience but, at the same time, new challenges are involved. Clinical records do not always make reference to the pharmaceutical interview, which adds to the invisibility of hospital pharmacists as compared with other healthcare professionals.
	Telepharmacy: the missing link	Patients that have availed themselves of telepharmacy are generally satisfied with the service. However, it would be desirable for patients to be required to schedule their telepharmacy appointments so as to maximize the effectiveness of the service for both hospital pharmacists and patients.

IMID: immune-mediated inflammatory diseases.

Five initiatives were identified, regarded as best practices to be implemented in this group of patients:

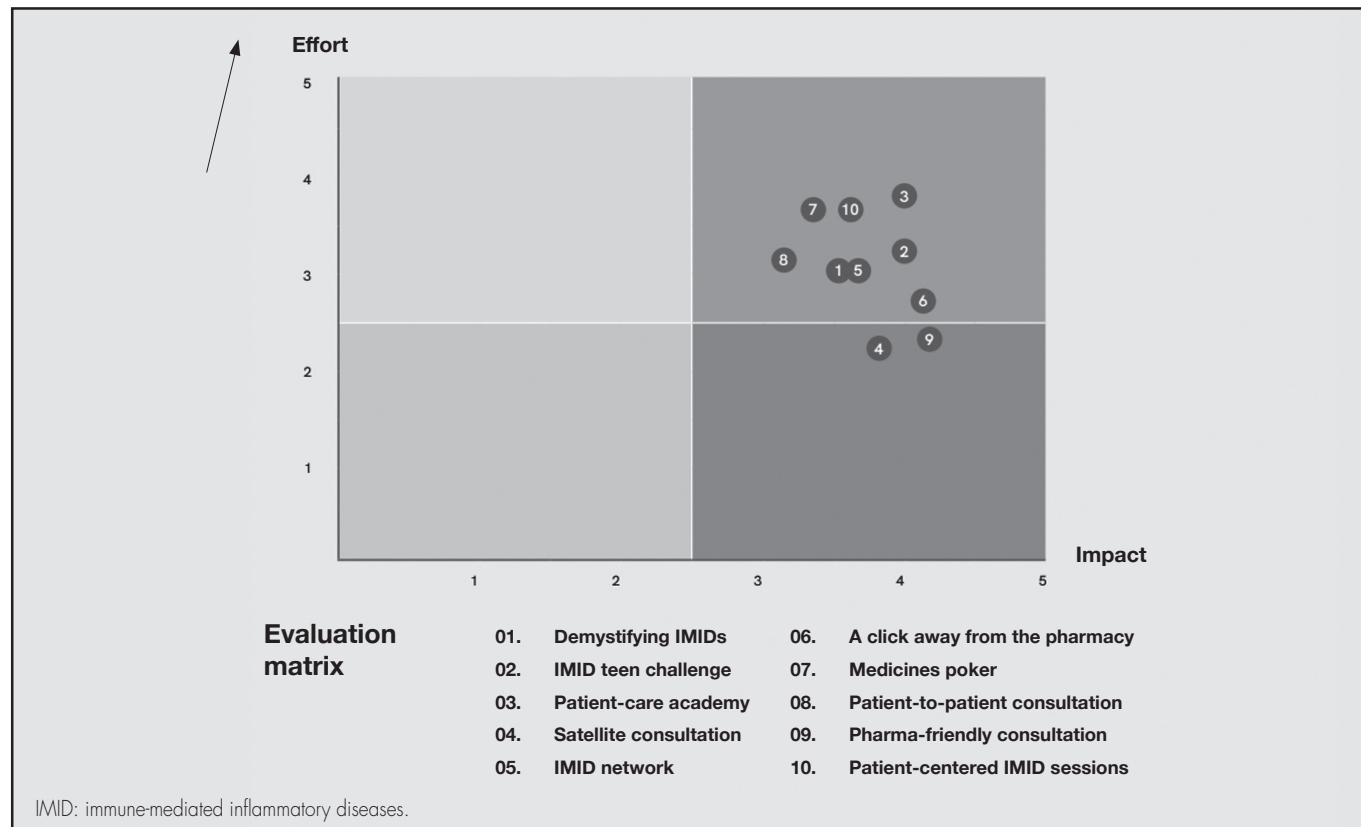
1. Establishment of functional or integrated care units: Hospital do not always find it easy to coordinate the different patient-centered services they offer to ensure a right delivery of care. In order to improve this situation, different centers have implemented functional patient-centered structures aimed at coordinating the work of health-care professionals around IMIDs so as to enable an effective use of the available resources and improve the patients' experience and health outcomes⁸.
2. Shared clinical records: Access of hospital pharmacists to the clinical records of patients with IMIDs is crucial. Indeed, a team made up of professionals with different backgrounds enriches the work of the multidisciplinary team and results in an improvement of the standard of care delivered to the patient. Under the shared clinical records scheme, HPUs can contribute valuable information related, for example, with Patient-Reported Experience Measures (PREMs) and Patient Reported Outcomes Measures (PROMs).
3. Integration of PROMs and PREMs: Value-based healthcare involves a paradigm shift based on embracing a new approach geared towards achieving the best health outcomes at the lowest cost, maintaining high levels of efficient and taking into consideration the outcomes that patients care most about⁹.
4. The CMO model: The CMO model (Capacity, Motivation, Opportunity) for IMIDs seeks a reconfiguration of outpatient pharmaceutical practice. It is based on the three basic qualities that define the pharmaceutical care model advocated by SEFH, which responds to the current challenges and needs of patients, the health system and society at large¹⁰.
5. Interaction with IMID patient organizations: Patient organizations have a great deal to contribute. Their expertise can help improve the way patients are taken care of, which can result in higher levels of satisfaction and, consequently, better health outcomes¹¹.

Six opportunities were detected around which to design solutions:

1. Promoting knowledge about IMIDs: Patients consider that neither society in general nor their immediate circle understand the nature of their disease or its repercussions. Patients also tend to believe that IMIDs are rare, chronic diseases associated with a short life expectancy.
2. Fostering a multidisciplinary approach to IMIDs: At the present time, the fragmentation of information across different hospital units makes it necessary for patients to act as a link between the different professionals involved in their treatment.
3. Publicizing the competencies of hospital pharmacists: Although HPUs are integrated within the hospitals' structure, there is a dearth of information about their capabilities, particularly those concerning the counseling of IMID patients.
4. Reviewing the internal organization of HPUs: HPUs have in recent years experienced a significant internal evolution, which has resulted in them being organized into different specialties. Although this change has increased efficiency, it is essential to prevent it from negatively affecting the care provided to patients with IMIDs.
5. Connecting with the patient: Although patients claim to be satisfied with the work of HPUs, they tend to identify them with a "medicine dispensation office", and state that they only interact with pharmacists at the beginning of their treatment. They also express their wish to be assigned a pharmacist who specializes in IMIDs.
6. Adopting the perspective of IMID patients: Patients have resigned themselves to long waits, unexpected calls, the impossibility of resolving doubts on the spur of the moment, long intervals between appointments, being seen to by someone different every time, and the difficulty of locating the HPU, which is often in remote or difficult-to-access areas. This situation needs to be reevaluated so as to more effectively meet the needs of patients with IMIDs.

Finally, ten smart humanization initiatives were proposed based on the previous work carried out. They were classified in an impact-effort matrix (Figure 1):

Figure 1. Humanization initiatives as presented in the impact-effort matrix.



- 01. Demystifying IMIDs: Testimonials from expert patients intended to dispel the common feeling among patients that their case is worse than everybody else's and address their mistrust regarding their treatment.
- 02. IMID teen challenge: A gamified interview format, specifically designed for adolescent patients.
- 03. Patient-care academy: A patient-managed academy where family members are made aware of the specificities of IMIDs. It is a space where patients' family members are given details about IMIDs and about the impact of the disease on the patients' and their own lives, beyond the most critical episodes.
- 04. Satellite consultation: An informal gathering of patients with IMIDs, medical specialists and nursing staff intended to drive home the significance of hospital pharmacists as the professionals in charge of delivering the medications they need for their treatment, and the importance of interacting with hospital pharmacists in case of emergency.
- 05. IMID network: This is an information-sharing network, coordinated by SEFH's IMID Working Group, where HPUs can exchange information about IMID treatments. The network facilitates access to information on innovative treatments, making it available to all HPUs. Each unit constitutes an active node in a network dedicated to offering solutions.
- 06. A click away from the pharmacy: Direct real-time (physical or virtual) access point, from which medical specialists alert HPUs of a need for interaction. The purpose of the system is to facilitate communication.
- 07. Medicines poker: This is a series of informative materials presented as a deck of cards of three suits: DMDs (disease-modifying drugs), small oral disease-modifying molecules, and biologic drugs. An initial flashcard shows the characteristics shared by each suit as well as their potential benefits and drawbacks. These materials are developed by HPUs with the support of medical specialists and nursing staff, with the potential collaboration of other professionals such as psychologists or nutritionists.
- 08. Patient-to-patient consultation: A format that brings together IMID patients and IMID patient associations, led by expert patients connected with the associations.
- 09. Pharma-friendly consultation: A consultation specifically designed for IMID patients presenting to the HPU for the first time.
- 10. Patient-centered IMID sessions: These are HPU-led sessions where IMID patients and the healthcare providers involved in their treatment are brought together to spearhead the creation of cross-sectional functional units that place IMID patients at the center of the care process.

Discussion

Humanization of care is a complex challenge requiring a multidisciplinary approach. It is intended to ensure that patients are provided with comprehensive information on their disease, take more responsibility for their condition, make the necessary changes to their lifestyles and improve their adherence to their medication. Hospital pharmacists are well-equipped to play an active role in improving humanization, offering information about diseases and their treatment, fostering shared decision-making, adapting healthcare circuits to the patients' needs, and improving patients' access to and satisfaction with consultations, day hospitals, etc.

IMID patients are among the most vulnerable ones, and typically experience a reduction in their quality of life in the physical, psychological and social domains, with a significant deterioration of their social and work relationships, among others^{2,13}.

The project described in this article helped identify a series of best practices that should be extended to the care of all patients with IMIDs. Integrated care units seek to adapt healthcare and psychosocial interventions to the patients' situation, empowering them to participate in the identification of their own needs and in the selection of treatment strategies based on the goals of their therapy. To do that:

- Patient education must be enhanced making sure patients feel they too are responsible for the management of their condition.

- Healthcare education activities should be organized, focusing on health promotion and prevention measures adapted to patients and their environment.
- The participation, commitment and leadership of the healthcare professionals involved are essential to support the development and evolution of the model.
- A clear identification of those responsible for the different processes and subprocesses is required.

A successful example of this integrated model is the Center for Immune-Mediated Inflammatory Diseases of the Gregorio Marañón General University Hospital, whose mission is to "improve the health and quality of life of persons with IMID through specialized and innovative healthcare and clinical services based on new patient-centered care models, characterized by technical and human excellence and inspired by research and development". This mission statement clearly embodies the philosophy inherent in the care model advocated in this article.

Improving patients' function and wellbeing should be a fundamental goal of healthcare, particularly in the later stages of life, characterized by a higher prevalence of chronic conditions. In the specific case of IMID patients, disability and reduced quality of life are very significant aspects that should be measured and evaluated to take the steps required to limit their impact. A PROM-based approach is a significant step in this direction, provided that the patients' perspective is taken into consideration. However, PREMs must also be included as they measure important aspects about perceived quality in healthcare, including treatments and the support provided, and are a valuable complement to PROMs as indispensable healthcare quality indicators. In Spain, all these procedures must be aligned with SEFH's MAPEX initiative, according to which the work of hospital pharmacists should adopt a patient- and health-outcomes-centered perspective. At the same time, stratification of outcomes provides for an efficient management of healthcare, where technology and, particularly, ePROMs play a crucial role in a process that is driven by digitalization.

It is essential for any initiative, project or process to meet the needs of patients and be attuned to their circumstances. For that reason, both patients and the organizations that represent them must be involved in the design of healthcare processes as this is bound to bring about a real change in the structure of public policies, in the organization and management of healthcare, and in the healthcare provider-patient relationship.

Working in the field of humanization means understanding the need to ensure that every human being, particularly the most vulnerable ones, are treated with dignity. In this regard, we still have a long way to go, hand in hand with IMID patients¹⁴.

In a context dominated by value-based medicine, listening to and empathizing with patients, and taking into account their points of view is an indispensable requirement, inherent in an inclusive healthcare model that effectively places the patient at the very center of the system. To achieve that goal, the care delivered to patients with IMIDs should be based on a collaborative cross-sectional model. We all need to learn to listen, understand and share, on top of more usual activities like informing, instructing and educating.

Humanized healthcare should place less emphasis on efficiency and shift its focus toward the more humane components of healthcare, trying to strike a balance that brings scientific evidence closer to each patient's persona, thereby boosting clinical effectiveness.

In this regard, Picker's Eight Principles of Patient-Centered Care¹ are of paramount importance:

1. Respect for patients' values, preferences and needs.
2. Coordination and integration of care.
3. Ensuring availability of clear, easy-to-understand and relevant information.
4. Maximizing quality of life, especially regarding pain control.
5. Emotional support and alleviation of fear and anxiety.
6. Involving family and friends in the process to the extent that patients consider it necessary.
7. Receiving continued care regardless of where it is administered.
8. Maximizing accessibility to required services.

SEFH, for its part, defined its view on humanization through eight principles⁷ (Table 3).

Table 3. Spanish Society of Hospital Pharmacists's Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units

Humanization principles	
1. Internal humanization culture	5. Hospital pharmacist empowerment
2. Getting organized around persons and their needs	6. Activation of emotional intelligence
3. Preservation of dignity	7. Uncertainty management
4. Patient empowerment	8. Infrastructures as a stimulus for humanization

An example of this will to promote a paradigm shift is to be found in a recent Danish randomized study by Hjuler *et al.*¹⁵, which sets about demonstrating that coordinated multidisciplinary work with IMID patients is more effective than standard management, resulting in fewer symptoms and better patient-reported outcomes, which is aligned with the goals of humanized patient care.

In short, this Annex to SEFH's GHHPU seeks to promote a humanization culture that recognizes the values of the human being that lies behind every IMID patient, taking into consideration their family, the environment around them, and their beliefs, needs and dignity.

Funding

This project was promoted by the Spanish Society of Hospital Pharmacists and sponsored by Janssen through a collaboration agreement.

Acknowledgements

The authors would like to thank the patients and professionals who participated in the project. The patients' identity is not disclosed out of respect for their privacy. A special thank you goes to the professionals on the core working group: Carina Escobar Manero, Juan Carlos Torre Alonso, Laura Marín Sánchez, Pablo de la Cueva Dobao and Miquel Sans Cuffi; to those in the extended working group: Daniel Ginard Vicens, José Luis Sánchez

Carazo, Sandra Ros Abarca and Santiago Alfonso Zamora; and to those on the open Diseño Estratégico S.L team: Gelo Álvarez, Jesús Sotelo, Nacho Álvarez, María Calabuig, and Irene Porro.

Conflict of interest

The Pharmacy Department of the Ramón y Cajal Hospital benefits from a grant for preparing an overall humanization project for the Department under an institutional agreement.

Presentation at congresses

The project was presented at a webinar organized by SEFH and is due to be published on the website of SEFH's Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units.

Contribution to the scientific literature

This is the first user-centered design-based project that describes the needs of patients with immune-mediated inflammatory conditions.

This is an innovative project aimed at enriching SEFH's Guidelines for the Humanization of Hospital Pharmacy Units, proposing solutions intended to improve humanization of pharmacy units and the care they provide to their patients.

Bibliography

- Pickler Institute Europe. The Pickler Principles of Person Centred care [webpage]. Oxford: Pickler Institute Europe; 2022 [accessed 05/14/2022]. Available at: <https://pickler.org/who-we-are/the-pickler-principles-of-person-centred-care/>
- Vesely R. Applying "design thinking" to health care organizations. *Health Facil Manage.* 2017;30(3):10-1.
- Valentine L, Kroll T, Bruce F, Lim C, Mountain R. Design thinking for social innovation in health care. *Design J.* 2017;20(6):755-74. DOI: 10.1080/14606925.2017.1372926
- Roberts JP, Fisher TR, Trowbridge MJ, Bent C. A design thinking framework for healthcare management and innovation. *Healthc Amst Neth.* 2016;4(1):11-4. DOI: 10.1016/j.hjdsi.2015.12.002
- Zuber CD, Moody L. Creativity and Innovation in Health Care: Tapping into Organizational Enablers Through Human-Centered Design. *Nurs Adm Q.* 2018;42(1):62-75. DOI: 10.1097/NAQ.0000000000000267
- Busch IM, Moretti F, Travaini G, Wu AW, Rimondini M. Humanization of Care: Key Elements Identified by Patients, Caregivers, and Healthcare Providers. *A Systematic Review. The Patient.* 2019;12(5):461-74. DOI: 10.1007/s40271-019-00370-1
- Álvarez Díaz A. (coord.) Guía de humanización Servicios de Farmacia Hospitalaria [monography at Internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [accessed 05/12/2022]. Available at: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
- Porter ME, Teisberg EO. How physicians can change the future of health care. *JAMA.* 2007;297(10):1103-11. DOI: 10.1001/jama.297.10.1103
- Porter ME. What is value in health care? *N Engl J Med.* 2010;363(26):2477-81. DOI: 10.1056/NEJMp1011024
- Morillo-Verdugo R, Calleja-Hernández MÁ, Robustillo-Cortés MA. A New Pharmaceutical Care Concept: More Capable, Motivated, and Timely. *Hosp Pharm.* 2019;54(6):348-50. DOI: 10.1177/0018578719867657
- Rozenblum R, Lisby M, Hockey PM, Levitizon-Korach O, Salzberg CA, Lipsitz S, *et al.* Uncovering the blind spot of patient satisfaction: an international survey. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(11):959-65. DOI: 10.1136/bmjqs-2011-000306
- Russell AS, Gulliver WP, Irvine EJ, Albani S, Dutz JP. Quality of life in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *J Rheumatol Suppl.* 2011;88:7-19. DOI: 10.3899/jrheum.110899
- Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO-EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis.* 2013;7(4):322-37. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.01.010
- VV.AA. Monografías de Farmacia Hospitalaria y de Atención Primaria: Humanización en la atención farmacéutica [n.º 9] [monography at internet]. Barcelona: Bayer Hispania S. L., 2018 [accessed 05/14/2022]. Available at: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/MonografiaFH/Monografias_Farmacia_Hospitalaria_9.pdf
- Hjuler KF, Dige A, Agnholt J, Laurberg TB, Loft AG, Møller LF, *et al.* Effectiveness of interdisciplinary combined dermatology-gastroenterology-rheumatology clinical care compared to usual care in patients with immune-mediated inflammatory diseases: a parallel group, non-blinded, pragmatic randomised trial. *BMJ Open.* 2021;11(4):e041871. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-041871



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo

Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study

Paula García-Sánchez¹, Carolina del Pino-Bellido², Cristina de Miguel-Cáceres¹, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa³, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez¹

¹Servicio de Urgencias de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España. ²Servicio de Pediatría, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

³Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Paula García Sánchez
Urgencias de Pediatría
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, España.

Correo electrónico:
paula.garsa@gmail.com

Recibido el 9 de abril de 2022;
aceptado el 8 de junio de 2022.
Early Access date (10/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13270

Cómo citar este trabajo

García-Sánchez P, Del Pino-Bellido C, De Miguel-Cáceres C, Guijarro-Eguinoa FJ, Molina-Gutiérrez MA. Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo. *Farm Hosp.* 2022;46(6):346-9.

Resumen

Objetivo: Describir las características de los pacientes pediátricos atendidos en urgencias por sobreingesta de amoxicilina.

Método: Estudio unicéntrico observacional, retrospectivo, en pacientes de 0-16 años atendidos en urgencias pediátricas por sobreingesta de amoxicilina entre 2011 y 2021. Se analizaron datos epidemiológicos, antropométricos, circunstancias de la sobreingesta, síntomas, manejo y destino.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes, 66,6% varones, mediana de edad de 3,8 años (rango intercuartílico 1,9). La causa más frecuente de sobreingesta fue la ingesta accidental por el paciente (8/15; 53,3%). Fue administrada en forma de suspensión en todos los casos, excepto en un paciente con intención autolítica (comprimidos). El 80% (12/15) recibieron una única dosis. La mediana de tiempo de llegada a urgencias desde la sobreingesta fue de 2,1 horas (rango intercuartílico 2,7) y la mediana de dosis de 219 mg/kg/dosis (rango intercuartílico 148). Todos estaban asintomáticos con exploración normal. Se realizó analítica sanguínea en 7 (46,6%) y sedimento urinario en 2 (13,3%), sin alteraciones. Cinco (33,3%) recibieron carbón activado, con una mediana de tiempo hasta la administración de 1 hora (rango intercuartílico 1,2). Todos fueron dados de alta, suspendiendo el tratamiento 11 (73,3%).

Abstract

Objective: To describe the characteristics of pediatric patients treated in the emergency department due to amoxicillin overdosing.

Method: A retrospective single-center observational study was conducted on patients aged 0 to 16 years treated in a pediatric emergency department due to amoxicillin overdosing between 2011 and 2021. Epidemiological and anthropometric data was collected as well as information on the circumstances of overdosing, clinical manifestations, emergency department management, and discharge destination.

Results: The study comprised 15 patients, 66.6% of them male, with a median age of 3.8 years (interquartile range: 1.9). The most frequent cause of overdosing was accidental ingestion (8/15; 53.3%). Amoxicillin was mainly ingested in liquid form, except for one case with autolytic attempt, where it was ingested in the form of tablets. Eighty percent of subjects (12/15) received a single dose of the drug. The median time to presentation to emergency department was 2.1 hours from ingestion (interquartile range: 2.7) and the median dose of amoxicillin was 219 mg/kg/dose (interquartile range: 148). All patients were asymptomatic, with a normal physical examination. Blood tests were performed in 7 patients (46.6%) and urinary sediment analysis in 2 (13.3%), all of them without alterations. Activated charcoal was administered to 5 (33.3%), patients with a median time to administration of one hour (interquartile range: 1.2). All patients were discharged to their homes. Eleven cases (73.3%) required withdrawal of amoxicillin.

PALABRAS CLAVE

Amoxicilina; Sobredosis de droga; Hematuria; Cristalización; Pediatría; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.

KEYWORDS

Amoxicillin; Drug overdose; Hematuria; Crystallization; Pediatrics; Drug-related side effects and adverse reactions.



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

Conclusiones: En este estudio, la sobredosificación de amoxicilina no se relacionó con efectos adversos, a pesar de exceder las dosis recomendadas.

Introducción

La amoxicilina es un antibiótico betalactámico derivado de la penicilina, considerado la primera línea terapéutica de las principales infecciones pediátricas, gracias a su amplio espectro de acción y buena biodisponibilidad¹.

Existe una sobreutilización a nivel comunitario de amoxicilina. Así lo corroboran datos proporcionados por el *European Centre for Disease Prevention and Control* relativos al consumo de antibacterianos sistémicos en la comunidad en Europa durante 2020² (España fue el sexto país europeo con mayor consumo de antibióticos). Además, los betalactámicos son los antibióticos sistémicos más prescritos en España y su uso en el sector comunitario supera la suma del resto de antibióticos³.

Como resultado de este uso excesivo, no solo aumenta el riesgo de selección de bacterias resistentes, sino también la probabilidad de intoxicación como consecuencia de errores en su dosificación o accidentes. En urgencias pediátricas, las consultas tras una posible intoxicación por cualquier causa suponen en torno al 0,3%, y dentro de las intoxicaciones farmacológicas, los fármacos más habituales son el paracetamol y los antihistamínicos (aproximadamente un tercio de las intoxicaciones medicamentosas)⁴. Las referencias en la literatura sobre intoxicación por antibióticos en niños son escasas, y más aún referidas a sobredosificación de amoxicilina.

En España, las intoxicaciones han sido un objetivo de trabajo importante de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría y en 2008 se creó un Observatorio Toxicológico nacional, con la participación actual de 55 hospitales⁵. Sin embargo, no existen protocolos o guías estandarizadas sobre intoxicación o sobredosificación por amoxicilina.

El objetivo del estudio es describir las manifestaciones clínicas y analíticas de pacientes pediátricos atendidos en nuestro servicio de urgencias por sobreingesta de amoxicilina.

Métodos

Estudio unicéntrico observacional y retrospectivo, realizado en un hospital de tercer nivel, con una media anual aproximada de 50.000 urgencias pediátricas. Se seleccionaron los pacientes menores de 16 años atendidos en el servicio de urgencias pediátricas por sobreingesta de amoxicilina entre enero de 2011 y diciembre de 2021. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de nuestro centro (HULP: PI-5153, 24 de febrero de 2022).

En la tabla 1 se resumen las definiciones del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría⁶, en cuanto a dosis recomendada y dosis máxima recomendada de amoxicilina. Fueron excluidos aquellos pacientes cuya dosis ingerida se encontraba por debajo de la dosis máxima recomendada según edad y peso.

La recogida de datos se efectuó mediante el análisis retrospectivo de historias clínicas. Se registraron datos epidemiológicos (edad y sexo), antropométricos (peso), asociados a las circunstancias de la sobreingesta (dosis, causa de la sobreingesta, motivo de administración de amoxicilina), síntomas asociados, datos sobre la atención en urgencias (pruebas complementarias, tratamiento), tiempo desde la ingesta hasta la atención y hasta la administración de tratamiento, y destino al alta.

Conclusions: Amoxicillin overdosing in this study did not appear to result in adverse effects, despite the fact that the recommended doses were significantly exceeded.

El análisis de datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 21.0 para Windows. Las variables cuantitativas se expresaron mediante medidas de tendencia central y dispersión [mediana y rango intercuartílico (RIC)]; las variables cualitativas mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para la comparación de variables cuantitativas sin distribución normal se utilizó la U de Mann-Whitney.

Resultados

Durante el periodo de estudio, se atendieron en torno a 2.000 urgencias secundarias a intoxicaciones (0,35% del total de urgencias pediátricas). El 46% fueron secundarias a medicamentos. Un total de 17 pacientes (0,9%) consultaron por sobreingesta de amoxicilina. Dos fueron excluidos al no haber ingerido una dosis superior a la dosis máxima recomendada (ambos 50 mg/kg tras ingesta accidental). La mediana de edad fue de 3,8 años (RIC 1,9), y el 80% (12/15) tenían entre 1 y 5 años. Las características de los pacientes, las causas más frecuentes de sobreingesta y los motivos por los que recibían tratamiento con amoxicilina se recogen en la tabla 2. El 80% (12/15) recibieron una única dosis del fármaco. No se registraron ingestas concomitantes de otros medicamentos.

La mediana de tiempo de llegada a urgencias desde la sobreingesta fue de 2,1 horas (RIC 2,7). La mediana de dosis de amoxicilina administrada fue de 219 mg/kg/dosis (RIC 148).

Todos los pacientes estaban asintomáticos, con exploración física normal. En 11 casos (73,3%) se contactó con el Instituto Nacional de Toxicología para asesoramiento. Se realizó analítica sanguínea en 7 (46,6%); la dosis mediana de amoxicilina en este grupo (263,1 mg/kg; RIC 126,4) fue superior a la de aquellos en los que no se solicitó analítica (177,1 mg/kg; RIC 143,7), aunque sin diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,28$). Ningún paciente presentó hepatotoxicidad, datos de insuficiencia renal o alteraciones electrolíticas. Se solicitó análisis de orina únicamente en 2 pacientes (13,3%), sin hematuria.

Se administró carbón activado en 5 pacientes (33,3%). La mediana de tiempo desde la ingesta hasta su administración fue de 1 hora (RIC 1,2), y en ningún caso fue superior a 3 horas. Todos los pacientes fueron dados de alta (la paciente con intento autolítico fue valorada por psiquiatría durante su estancia, con alta posterior). En 11 casos (73,3%) se indicó suspender la amoxicilina.

Discusión

En nuestra serie de casos hemos analizado las manifestaciones clínicas y analíticas relacionadas con la sobreingesta de amoxicilina en pacientes pediátricos. A pesar de que las dosis ingeridas excedieron de manera significativa las recomendadas, no documentamos efectos adversos en ningún caso.

La distribución por sexo y los rangos de edad concuerdan con la literatura, donde se refleja un predominio masculino y edades comprendidas entre 2 y 9 años^{7,8}.

Los jarabes y suspensiones son la forma farmacéutica de elección en niños, gracias a sus ventajas (mayor biodisponibilidad, menor efecto irri-

Tabla 1. Definiciones del Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría de dosis recomendada y dosis máxima recomendada de amoxicilina

Peso	Dosis recomendada	Dosis máxima recomendada
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> Infecciones producidas por <i>Streptococcus pyogenes</i> beta hemolítico grupo A: 50 mg/kg/día en 2-3 dosis (25 mg/kg/dosis cada 12 h o 16,6 mg/kg/dosis cada 8 h) Infecciones respiratorias de probable causa neumocócica: 80-90 mg/kg/día en 3 dosis (26,6-30 mg/kg/dosis) 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/kg/día (< 2 meses: 40 mg/kg/día)
> 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> 500 mg 3 veces al día o 1 g 2 o 3 veces al día 	<ul style="list-style-type: none"> 6 g al día

Tabla 2. Pacientes atendidos en urgencias pediátricas por sobredosificación de amoxicilina durante 2011-2021

N.º caso	Edad (años)	Sexo	DI (mg/kg/dosis)	Forma de presentación	Motivo administración	DR (mg/kg/dosis)	ED	Causa SI	Analítica sanguínea	Orina	Indicación al alta
1	1	Varón	570,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	21,4	Error dosificación	Sí	Sí	Suspender amoxicilina
2	3,6	Varón	263,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	9,9	Accidental	Sí	No	Suspender amoxicilina (cambio a otro antibiótico)
3	3,8	Varón	326,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Infección respiratoria	26,6	12,3	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
4	2,7	Varón	170,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	OMA	26,6	6,4	Accidental	No	No	Se ajusta dosis de amoxicilina
5	5	Mujer	200,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	26,6	7,5	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
6	4	Varón	147,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Infección respiratoria	26,6	5,5	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
7	5	Mujer	238,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	14,3	Accidental	Sí	Sí	Suspender amoxicilina (cambio a otro antibiótico)
8	4	Mujer	295,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	17,8	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
9	2,9	Varón	Cantidad exacta desconocida (cucharadas de polvo)	Polvo seco sin reconstituir	Escarlatina	16,6	-	Error dosificación	No	No	Reiniciar amoxicilina en 48 horas
10	2,6	Varón	185,5	Suspensión (250 mg/5 ml)	FA	16,6	11,2	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
11	3	Varón	151,5	Polvo seco sin reconstituir	OMA	26,6	5,7	Error dosificación	Sí	No	Suspender amoxicilina
12	4,7	Varón	117,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Salmonelosis	26,6	4,4	Accidental	Sí	No	Suspender amoxicilina
13	3	Mujer	350,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	*	-	-	Accidental	No	No	-
14	4	Varón	125,0	Suspensión (250 mg/5 ml)	Decisión de iniciar antibiótico por el padre	-	-	Accidental	No	No	Suspender amoxicilina
15	13,7	Mujer	130,0	Comprimidos	Intento autolítico	-	-	Intento autolítico	No	No	Valoración psiquiátrica

DI: dosis ingerida; DR: dosis recomendada referida al intervalo de cada 8 horas; ED: exceso de dosis (número de veces de la dosis recomendada); FA: faringoamigdalitis aguda; OMA: otitis media aguda; SI: sobreingesta.

*Según datos obtenidos de la historia clínica, parece que la ingesta fue accidental y el niño no estaba tomando amoxicilina previamente, pero estos datos no aparecían bien recogidos.

tante gástrico, fácil ingestión y dosificación). Sin embargo, presentan inconvenientes. La forma de presentación de amoxicilina más común en nuestro país es la suspensión de polvo seco (250 mg/5 ml). Esta preparación requiere un proceso de reconstitución que debe realizarse correctamente. Berthe-Aucejo *et al.*¹⁰ analizaron los errores de reconstitución y preparación de los medicamentos orales líquidos administrados por los cuidadores a los niños, encontrando hasta un 46% de errores en la preparación de la amoxicilina. En nuestra serie, dos niños recibieron la dosis de amoxicilina directamente en forma de polvo sin reconstituir. Esto demuestra la necesidad e importancia de ofrecer buena información a los cuidadores tras realizar estas prescripciones.

La sintomatología inicial esperable tras una sobreingesta de amoxicilina, en caso de producirse, es de perfil gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea), pudiendo también presentarse a dosis terapéuticas¹¹. También se describe la posibilidad de nefritis intersticial, cristaluria y convulsiones tras una sobredosis (estas últimas tras altas dosis intravenosas o intraventriculares¹¹).

Algunos autores han descrito efectos adversos renales tanto con dosis adecuadas⁹, como con sobredosificación superior a 500 mg/kg^{7,8}. Al igual que con otros antibióticos, se han descrito casos de formación de cristales en orina por amoxicilina¹². La morfología de estos cristales es característica, con forma de "aguja" o "manojos de trigo"¹². Su presencia puede ser asintomática o cursar con dolor abdominal, lumbar o hematuria, con posible progresión hacia insuficiencia renal. Las consecuencias renales tras la ingesta de amoxicilina podrían ser debidas a su cristalización en los túbulos renales, por toxicidad celular directa o vasoconstricción por mecanismo de hipersensibilidad⁸. La aparición de insuficiencia renal se ha descrito en niños tras ingestas accidentales de grandes cantidades y en adultos con dosis altas intravenosas¹³, aunque la frecuencia es muy baja. En un análisis retrospectivo sobre las ingestas notificadas al estadounidense National Poison Data System¹⁴, de 14.717 exposiciones a amoxicilina en menores de 6 años, solo 5 (0,03%) sufrieron alteraciones renales, resolviéndose todas en menos de 3 días con sueroterapia únicamente. Además, en

solo 2 casos estaba confirmada una ingesta superior a 250 mg/kg. Sin embargo, según un sistema de farmacovigilancia francés, las notificaciones de casos de nefropatía asociadas a formación de cristales por amoxicilina parecen estar en aumento¹⁵.

No hemos encontrado guías nacionales o internacionales para estos casos, probablemente debido al buen perfil de seguridad, y hemos observado una gran variabilidad en el manejo en urgencias. La aparición tan esporádica de la sintomatología comentada y tras la ingesta de dosis muy diferentes sugiere un mecanismo idiosincrásico, difícil de anticipar. La disparidad en cuanto a la realización de pruebas complementarias de nuestros casos pudo tener varias justificaciones. En primer lugar, la dosis recibida podría haber condicionado la solicitud de analítica sanguínea (la dosis ingerida en este grupo fue superior). A pesar de contactar en 11 casos con el Instituto Nacional de Toxicología, la actitud tampoco fue uniforme. Por último, nuestro servicio de urgencias no dispone de un protocolo de actuación específico para estas situaciones. Si observamos uniformidad a la hora de emplear carbón activado, siendo administrado en las tres primeras horas tras la ingesta.

Las limitaciones principales de nuestro trabajo son el carácter retrospectivo y unicéntrico, junto al limitado número de pacientes. Por otro lado, tras la atención en urgencias, no se realizó seguimiento. Aunque ningún paciente reconsultó en nuestro centro y asumimos que no presentaron síntomas posteriores, desconocemos si aparecieron complicaciones a más largo plazo.

Bibliografía

1. Malik ZA, Litman N. Ampicillin and amoxicillin. *Pediatr Rev.* 2006;27(11):434-6.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Consumption of anti-bacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2020. Rates by country [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/data-source-overview>
3. Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Mapas de consumo en salud humana [Internet] [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>
4. Salazar J, Zubiaur O, Azkunaga B, Molina JC, Mintegi S; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Diferencias territoriales en las intoxicaciones agudas en menores de 14 años en España. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):e39-43.
5. Mintegi S, Sociedad Española de Urgencias en Pediatría, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones. Manual de intoxicaciones en pediatría. Madrid: Ergon; 2012.
6. Amoxicilina. Asociación Española de Pediatría; [Internet]. 2015 [fecha de actualización 21/04/2021; consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/amoxicilina>
7. Bright DA, Gaupp FB, Becker UJ, Schiffert MG, Ryken TC. Amoxicillin overdose with gross hematuria. *West J Med.* 1989;150(6):698-9.
8. Jones DP, Gaber L, Nilsson GR, Brewer ED, Stapleton FB. Acute renal failure following amoxicillin overdose. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(12):735-9. DOI: 10.1177/000992289303201205
9. Kleppe DM, Patel AD, Goodin J, Cardillo AB, Canon S, Latch RL, *et al.* Amoxicillin-Induced Crystalline Nephropathy Presenting as Ureteral Obstruction. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(6):614-7. DOI: 10.1177/0009922820912214
10. Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Belletre X, Faye A, Mercier JC, *et al.* Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):359-64. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309426
11. Edmonson KG, Pancotti R, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11.ª ed. McGraw Hill Medical; 2019 [Internet] [consultado 22/03/2022]. Disponible en: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2569§ionid=210256528>
12. Pellegrin MC, Di Mascio A, Norbedo S, Pennesi M, Barbi E. A child with macroscopic crystalluria: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):815-6. DOI: 10.1007/s00467-017-3761-x
13. Mousseaux C, Rafat C, Letavernier E, Frochet V, Kerroumi Y, Zeller V, *et al.* Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin. *Kidney Int Rep.* 2020;6:830-4. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.040
14. Mrvos R, Pummer TL, Krenzelok EP. Amoxicillin renal toxicity: how often does it occur? *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(5):641-3. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31828e9e78
15. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, *et al.* Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01630-17. DOI: 10.1128/AAC.01630-17

En conclusión, en nuestro estudio la sobredosificación de amoxicilina no se relacionó con la aparición de efectos adversos. La falta de protocolos de actuación favoreció la variabilidad en el manejo de estos pacientes. Es necesaria una buena educación sanitaria a los cuidadores tras realizar estas prescripciones.

Financiación

Sin financiación.

Presentación en congresos

Presentado en la XXVI Reunión de la Sociedad Española de Urgencias Pediátricas (SEUP), Pamplona, junio 2022.

Conflictos de interés

No existen conflictos de intereses.

Aportación a la literatura científica

La amoxicilina es muy utilizada en pediatría, con una creciente sobreutilización (implica mayor riesgo de intoxicación).

Se revisan las consultas por sobredosificación de amoxicilina en pediatría, siendo un aspecto novedoso.



BRIEFS ORIGINALS

Bilingual edition English/Spanish

Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo

Paula García-Sánchez¹, Carolina del Pino-Bellido², Cristina de Miguel-Cáceres¹, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa³, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez¹

¹Pediatric Emergency Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ²Department of Pediatrics, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain. ³Clinical Pharmacology Department, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain.

Author of correspondence

Paula García Sánchez
Urgencias de Pediatría
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid, Spain.

Email:
paula.garsa@gmail.com

Received 9 April 2022;
Accepted 8 June 2022.
Early Access date (10/25/2022).
DOI: 10.7399/fh.13270

How to cite this paper

García-Sánchez P, Del Pino-Bellido C, De Miguel-Cáceres C, Guijarro-Eguinoa FJ, Molina-Gutiérrez MA. Amoxicillin overdose in the pediatric emergency department: A descriptive study. *Farm Hosp*. 2022;46(6):346-9.

Abstract

Objective: To describe the characteristics of pediatric patients treated in the emergency department due to amoxicillin overdosing.

Method: A retrospective single-center observational study was conducted on patients aged 0 to 16 years treated in a pediatric emergency department due to amoxicillin overdosing between 2011 and 2021. Epidemiological and anthropometric data was collected as well as information on the circumstances of overdosing, clinical manifestations, emergency department management, and discharge destination.

Results: The study comprised 15 patients, 66.6% of them male, with a median age of 3.8 years (interquartile range: 1.9). The most frequent cause of overdosing was accidental ingestion (8/15; 53.3%). Amoxicillin was mainly ingested in liquid form, except for one case with autolytic attempt, where it was ingested in the form of tablets. Eighty percent of subjects (12/15) received a single dose of the drug. The median time to presentation to emergency department was 2.1 hours from ingestion (interquartile range: 2.7) and the median dose of amoxicillin was 219 mg/kg/dose (interquartile range: 148). All patients were asymptomatic, with a normal physical examination. Blood tests were performed in 7 patients (46.6%) and urinary sediment analysis in 2 (13.3%), all of them without alterations. Activated charcoal was administered to 5 (33.3%), patients with a median time to administration of one hour (interquartile range: 1.2). All patients were discharged to their homes. Eleven cases (73.3%) required withdrawal of amoxicillin.

Resumen

Objetivo: Describir las características de los pacientes pediátricos atendidos en urgencias por sobreingesta de amoxicilina.

Método: Estudio unicéntrico observacional, retrospectivo, en pacientes de 0-16 años atendidos en urgencias pediátricas por sobreingesta de amoxicilina entre 2011 y 2021. Se analizaron datos epidemiológicos, antropométricos, circunstancias de la sobreingesta, síntomas, manejo y destino.

Resultados: Se incluyeron 15 pacientes, 66,6% varones, mediana de edad de 3,8 años (rango intercuartílico 1,9). La causa más frecuente de sobreingesta fue la ingesta accidental por el paciente (8/15; 53,3%). Fue administrada en forma de suspensión en todos los casos, excepto en un paciente con intención autolítica (comprimidos). El 80% (12/15) recibieron una única dosis. La mediana de tiempo de llegada a urgencias desde la sobreingesta fue de 2,1 horas (rango intercuartílico 2,7) y la mediana de dosis de 219 mg/kg/dosis (rango intercuartílico 148). Todos estaban asintomáticos con exploración normal. Se realizó analítica sanguínea en 7 (46,6%) y sedimento urinario en 2 (13,3%), sin alteraciones. Cinco (33,3%) recibieron carbón activado, con una mediana de tiempo hasta la administración de 1 hora (rango intercuartílico 1,2). Todos fueron dados de alta, suspendiendo el tratamiento 11 (73,3%).

KEYWORDS

Amoxicillin; Drug overdose; Hematuria; Crystallization; Pediatrics; Drug-related side effects and adverse reactions.

PALABRAS CLAVE

Amoxicilina; Sobredosis de droga; Hematuria; Cristalización; Pediatría; Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos.



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

Conclusions: Amoxicillin overdosing in this study did not appear to result in adverse effects, despite the fact that the recommended doses were significantly exceeded.

Introduction

Amoxicillin is a penicillin-derived beta-lactam antibiotic regarded as first-line treatment for the main pediatric infections thanks to its broad spectrum of activity and its high bioavailability¹.

However, amoxicillin tends to be overused at community level. This has been corroborated by the European Centre for Disease Prevention and Control in a report on the consumption of systemic antibacterial agents at community level in Europe during 2020², which also found that Spain was the sixth largest European antibiotic consumer in Europe. In addition, beta-lactams are the most widely prescribed systemic antibiotics in Spain and their use in the community exceeds that of all other antibiotics taken together³.

This overuse results in a higher risk not only of selecting resistant bacteria but also of developing an intoxication as a result of dosing errors or other accidents. Consultations due to potential intoxications for any cause handled at pediatric emergency care units account for around 0.3% of total consultations, and the drugs most commonly responsible for pharmacological intoxication are paracetamol and antihistamines, which account for around one-third of all drug intoxications⁴. References to antibiotic intoxication in children are scarce in the literature, particularly those related to amoxicillin overdosing.

In Spain, intoxications have been an important concern of the Spanish Society of Pediatric Emergencies. In 2008, the Society created a National Toxicologic Observatory, supported by 55 hospitals from all over the country⁵. In spite of this, no standardized protocols or guidelines exist on amoxicillin intoxication or overdosing.

The purpose of this study was to describe the clinical and analytical manifestations observed in pediatric patients who presented to our emergency department following amoxicillin overdosing.

Methods

This was a retrospective single-center observational study performed in a third-level hospital with a mean of 50,000 patients admitted annually to its pediatric emergency unit. Subjects were all under 16 years of age and had been admitted to the pediatric emergency unit between January 2011 and December 2021 due to amoxicillin overdosing. The study was approved by the hospital's Research Ethics Committee on 24 February 2022 (HULP: PI-5153).

Table 1 provides the Spanish Pediatrics Association's⁶ definitions regarding the recommended dose and maximum recommended dose (MRD) of amoxicillin. Patients where the ingested dose was below the MRD considering their age and weight were excluded.

The collection of data was carried out by means of a retrospective analysis of clinical records. Data recorded included epidemiologic data (age and sex); anthropometric data (weight); data related to the circumstances leading to the intoxication (dose, cause of overdosing, reason why amoxicillin was administered); data on associated symptoms; data on the care provided at the emergency room (complementary tests, treatment); time elapsed between ingestion and administration of treatment; and discharge destination.

Conclusiones: En este estudio, la sobredosificación de amoxicilina no se relacionó con efectos adversos, a pesar de exceder las dosis recomendadas.

The data was analyzed using the SPSS for Windows v. 21.0 statistical software. Quantitative variables were expressed as central tendency measures and dispersion [median and interquartile range (IQR)]; qualitative variables were expressed as absolute frequencies and percentages. Mann-Whitney's U test was used to compare quantitative variables not showing normal distribution.

Results

A total of around 2,000 emergencies secondary to intoxications (0.35% of all pediatric emergencies) were handled during the study period. Forty-six percent of them were secondary to drug therapy and 17 patients (0.9%) had experienced amoxicillin overdosing. Two patients were excluded on account of having ingested a dose lower than the MRD (both of them had accidentally ingested 50 mg/kg). Median patient age was 3.8 years (IQR: 1.9) and 80% (12/15) of them were between 1 and 5 years of age. Table 2 presents the patients' characteristics, the most frequent causes of overdosing and the reason why subjects were treated with amoxicillin. Eighty percent (12/15) of patients received one single dose of the drug. No concomitant ingestions of other medicines were recorded.

The mean time elapsed between overdosing and presentation to the emergency room was 2.1 hours (IQR: 2.7). The median amoxicillin dose administered was 219 mg/kg/dose (IQR: 148).

All patients were asymptomatic, with normal physical findings. The National Toxicology Institute was asked for guidance in 11 cases (73.3%). Blood tests were performed in 7 patients (46.6%). The median amoxicillin dose in that group (263.1 mg/kg; IQR: 126.4) was higher than that administered to patients where no blood tests were ordered (177.1 mg/kg; IQR: 143.7), although the difference was not statistically significant ($p = 0.28$). No patient presented with hepatotoxicity, signs of renal failure or electrolytic alterations. Urine lab tests were requested only in two patients (13.3%), with no hematuria being detected.

Activated charcoal was administered to five patients (33.3%). The median time elapsed between amoxicillin ingestion and administration of activated charcoal was one hour (IQR: 1.2) and never exceeded 3 hours. All patients were discharged, including the patient who had made an autolytic attempt, who was evaluated by the psychiatry department during their stay. An indication was made to discontinue amoxicillin in 11 cases (73.3%).

Discussion

This study was intended to analyze the clinical and analytical manifestations of amoxicillin overdosing in pediatric patients. Although the doses ingested significantly exceeded those recommended in the guidelines, no adverse effects were identified in any patient.

Sex distribution and age ranges were in line with the literature, which reflects the predominance of males between 2 and 9 years of age^{7,9}.

Syrups and suspensions are the drug forms of choice in children given their multiple advantages (greater bioavailability, decreased stomach irritation, ease of ingestion and dosing). However, they are not without disadvantages. The most common amoxicillin drug form in Spain is dry pow-

Table 1. Definition of recommended amoxicillin dose and maximum recommended amoxicillin dose adopted by the Medicines Committee of the Spanish Pediatrics Association

Weight	Recommended dose	Maximum recommended dose
< 40 kg	<ul style="list-style-type: none"> Infections caused by group A β-hemolytic <i>Streptococcus pyogenes</i>: 50 mg/kg/day in 2-3 doses (25 mg/kg/dose every 12 hours or 16.6 mg/kg/dose every 8 hours) Potentially pneumococcal respiratory infections: 80-90 mg/kg/day in three doses (26.6-30 mg/kg/doses) 	<ul style="list-style-type: none"> 150 mg/kg/day (< 2 months: 40 mg/kg/day)
> 40 kg	500 mg 3 times a day or 1 g 2 or 3 times a day	<ul style="list-style-type: none"> 6 g a day

Table 2. Patients treated in the pediatric emergency room due to amoxicillin overdosing between 2011 and 2021

Case nr	Age (years)	Sex	ID (mg/kg/dose)	Drug form	Administered due to	RD (mg/kg/dose)	ED	Reason for overdose	Blood test	Urine test	Indication at discharge
1	1	Male	570.0	Suspension (250 mg/5 mL)	AOM	26.6	21.4	Dosing error	Yes	Yes	Discontinue amoxicillin
2	3.6	Male	263.0	Suspension (250 mg/5 mL)	AOM	26.6	9.9	Accidental	Yes	No	Discontinue amoxicillin (switch to another antibiotic)
3	3.8	Male	326.0	Suspension (250 mg/5 mL)	Respiratory infection	26.6	12.3	Dosing error	Yes	No	Discontinue amoxicillin
4	2.7	Male	170.0	Suspension (250 mg/5 mL)	AOM	26.6	6.4	Accidental	No	No	Adjustment of amoxicillin dose
5	5	Female	200.0	Suspension (250 mg/5 mL)	APT	26.6	7.5	Dosing error	Yes	No	Discontinue amoxicillin
6	4	Male	147.0	Suspension (250 mg/5 mL)	Respiratory infection	26.6	5.5	Dosing error	Yes	No	Discontinue amoxicillin
7	5	Female	238.0	Suspension (250 mg/5 mL)	APT	16.6	14.3	Accidental	Yes	Yes	Discontinue amoxicillin (switch to another antibiotic)
8	4	Female	295.0	Suspension (250 mg/5 mL)	APT	16.6	17.8	Accidental	No	No	Discontinue amoxicillin
9	2.9	Male	Exact amount unknown (powder spoonfuls)	Unreconstituted dry powder	Scarlet fever	16.6	-	Dosing error	No	No	Resume amoxicillin within 48 hours
10	2.6	Male	185.5	Suspension (250 mg/5 mL)	APT	16.6	11.2	Accidental	No	No	Discontinue amoxicillin
11	3	Male	151.5	Unreconstituted dry powder	AOM	26.6	5.7	Dosing error	Yes	No	Discontinue amoxicillin
12	4.7	Male	117.0	Suspension (250 mg/5 mL)	Salmonellosis	26.6	4.4	Accidental	Yes	No	Discontinue amoxicillin
13	3	Female	350.0	Suspension (250 mg/5 mL)	*	-	-	Accidental	No	No	-
14	4	Male	125.0	Suspension (250 mg/5 mL)	Decision to initiate antibiotic treatment by father	-	-	Accidental	No	No	Discontinue amoxicillin
15	13.7	Female	130.0	Tablets	Autolytic attempt	-	-	Autolytic attempt	No	No	Psychiatric evaluation

AOM: acute otitis media; APT: acute pharyngotonsillitis; ED: excess dose (number of times the recommended dose was exceeded); ID: ingested dose; RD: recommended dose (administered every 8 hours).

*According to data obtained from clinical records it seems that ingestion was accidental, and that the child had not been taking amoxicillin previously. But this data had not been properly collected.

der suspension (250 mg/5 mL). This preparation requires a reconstitution process that must be performed with great care. In a study that analyzed reconstitution and preparation errors associated with liquid oral medicines administered to children by their caregivers, Berthe-Aucejo *et al.*¹⁰ found up to 46% of amoxicillin formulations to be incorrectly prepared. Two children in our series received their amoxicillin dose directly as a powder, without reconstituting. This shows the need and the importance of conveying appropriate information after issuing the prescriptions.

The foreseeable initial symptoms following amoxicillin overdosing are typically of a gastrointestinal nature (nausea, vomiting and diarrhea). These symptoms can also arise when the drug is taken at therapeutic doses¹¹. Cases of interstitial nephritis, crystalluria and seizures following overdosing (the latter following high intravenous or intraventricular doses¹¹) have also been followed.

Some authors have described renal adverse events both with appropriate doses⁹ and with excessive doses above 500 mg/kg^{7,8}. As with

other antibiotics, cases have been described of amoxicillin-induced urinary crystal formation¹². Crystals have been characterized as looking like "needles" or "sheaves of wheat"¹². They may be asymptomatic or result in abdominal or lumbar pain or hematuria, potentially progressing to renal insufficiency. The renal consequences of amoxicillin ingestion may be due to the drug's crystallization on the kidney's tubules, to direct cell toxicity or to vasoconstriction resulting from a hypersensitivity mechanism⁸. The appearance of renal insufficiency has been described in both children and adults, following accidental ingestion of large amounts of amoxicillin in the former and after administration of high intravenous doses of the drug in the latter¹³; however, its incidence is low. In a retrospective study on the ingestions reported to the National Poison Data System¹⁴, only five (0.03%) of a total of 14,717 children under 6 years of age exposed to amoxicillin experienced renal disorders, all of them resolving within 3 days exclusively with serum therapy. Moreover, an ingestion above 250 mg/kg was confirmed in only two cases. Nonetheless, according

to a French pharmacovigilance program, reports of cases of nephropathy associated to amoxicillin-induced crystal formation seem to be on the rise¹⁵.

No reference to these adverse events exists in Spanish or international guidelines, probably due to amoxicillin's remarkable safety profile. At the same time, there is wide variability in the management of these complications in the emergency care setting. The rare appearance of the symptoms mentioned, which typically arise following ingestion of highly variable doses of the drug, suggests a difficult-to-anticipate, idiosyncratic mechanism. The variability in the way complementary tests were conducted in our patients is attributable to several factors. Firstly, the amoxicillin dose administered could have prompted a request for blood tests (the dose ingested by this group was higher). Although the National Toxicology Institute was contacted 11 times, the attitude was not uniform. Lastly, the emergency department in our hospital does not have a specific protocol for these situations. There was, however, uniformity in the treatment with activated charcoal, which was invariably administered within three hours from ingestion.

The main limitations of this study have to do with its retrospective and single-center nature, together with the reduced size of the sample. In addition, patients were not followed up after being discharged from the emergency room. Given that none of the patients reported back to the emergency department it was assumed that they did not develop any further symptoms. However, the appearance of complications in the long term cannot be ruled out.

Bibliography

- Malik ZA, Litman N. Ampicillin and amoxicillin. *Pediatr Rev.* 2006;27(11):434-6.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Consumption of antibacterials for systemic use (ATC group J01) in the community (primary care sector) in Europe, reporting year 2020. Rates by country [accessed 03/22/2022]. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/data-source-overview>
- Plan Nacional Resistencia Antibióticos (PRAN). Mapas de consumo en salud humana [Internet] [accessed 03/22/2022]. Available at: <https://www.resistenciaantibioticos.es/es/profesionales/vigilancia/mapas-de-consumo/consumo-antibioticos-humana>
- Salazar J, Zubiaur O, Azkunaga B, Molina JC, Mintegi S; Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Diferencias territoriales en las intoxicaciones agudas en menores de 14 años en España. *An Pediatr (Barc).* 2015;82(1):e39-43.
- Mintegi S, Sociedad Española de Urgencias en Pediatría, Grupo de Trabajo de Intoxicaciones. Manual de intoxicaciones en pediatría. Madrid: Ergon; 2012.
- Amoxicilina. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2015 [date updated 04/21/2021; accessed 03/22/2022]. Available at: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/peidiamecum/amoxicilina>
- Bright DA, Gaupp FB, Becker UJ, Schiffert MG, Ryken TC. Amoxicillin overdose with gross hematuria. *West J Med.* 1989;150(6):698-9.
- Jones DP, Gaber L, Nilsson GR, Brewer ED, Stapleton FB. Acute renal failure following amoxicillin overdose. *Clin Pediatr (Phila).* 1993;32(12):735-9. DOI: 10.1177/00092289303201205
- Kleppe DM, Patel AD, Goodin J, Cardillo AB, Canon S, Latch RL, *et al.* Amoxicillin-Induced Crystalline Nephropathy Presenting as Ureteral Obstruction. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(6):614-7. DOI: 10.1177/000922820912214
- Berthe-Aucejo A, Girard D, Lorrot M, Belletre X, Faye A, Mercier JC, *et al.* Evaluation of frequency of paediatric oral liquid medication dosing errors by caregivers: amoxicillin and josamycin. *Arch Dis Child.* 2016;101(4):359-64. DOI: 10.1136/archdischild-2015-309426
- Edmonson KG, Pancotti R, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 11.ª ed. McGraw Hill Medical; 2019 [Internet] [accessed 03/22/2022]. Available at: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2569§ionid=210256528>
- Pellegrin MC, Di Mascio A, Norbedo S, Pennesi M, Barbi E. A child with macroscopic crystalluria: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(5):815-6. DOI: 10.1007/s00467-017-3761-x
- Mousseaux C, Rafat C, Letavernier E, Frochet V, Kerroumi Y, Zeller V, *et al.* Acute Kidney Injury After High Doses of Amoxicillin. *Kidney Int Rep.* 2020;6:830-4. DOI: 10.1016/j.ekir.2020.11.040
- Mrvos R, Pummer TL, Krenzelok EP. Amoxicillin renal toxicity: how often does it occur? *Pediatr Emerg Care.* 2013;29(5):641-3. DOI: 10.1097/PEC.0b013e31828e9e78
- Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, *et al.* Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62:e01630-17. DOI: 10.1128/AAC.01630-17

In a nutshell, amoxicillin overdosing was not associated in our study with the appearance of adverse events. The lack of action protocols for the management of these patients meant that their management was somewhat variable. Caregivers must be painstakingly trained following the prescription of amoxicillin.

Funding

No funding.

Presentation at congresses

Poster presentation at the 26th Meeting of the Spanish Society of Pediatric Emergencies (SEUP), Pamplona, June 2022.

Conflict of interest

No conflict of interests.

Contribution to the scientific literature

There is a growing concern about the overuse of amoxicillin in pediatric as it involves a high intoxication risk.

This study is focused on amoxicillin overdosing, an area that has not received much attention in the literature.



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria

Processes implemented and activities carried out by the pharmacists during the COVID-19 pandemic: A scoping review

Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina

Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Autor para correspondencia

Pedro Amariles
Grupo de Investigación,
Promoción y Prevención Farmacéutica
Universidad de Antioquia. A.A.1226.
Calle 67 No. 53 – 108
Medellín, Colombia.

Correo electrónico:
pedro.amariles@udea.edu.co

Recibido el 9 de noviembre de 2021;
aceptado el 3 de marzo de 2022.
Early Access date (09/28/2022).
DOI: 10.7399/fh.13146

Cómo citar este trabajo

Amariles P, Monsalve M, Rivera-Cadavid M, Ceballos M, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A. Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria. Farm Hosp. 2022;46(6):350-8.

Resumen

Objetivo: Identificar y sintetizar los procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la farmacia comunitaria y hospitalaria durante la pandemia por COVID-19.

Método: Revisión sistemática exploratoria en PubMed/Medline de artículos publicados hasta el 30 de junio de 2021, siguiendo las recomendaciones PRISMA para este tipo de revisiones. Los artículos incluidos se clasificaron según sus principales características y resultados, acorde con la estructura: población, concepto y contexto. Los procesos y las actividades identificadas se agruparon en tres categorías: realizados en farmacia comunitaria y hospitalaria, llevados a cabo esencialmente en farmacia comunitaria y realizados esencialmente en farmacia hospitalaria.

Resultados: Se identificaron 629 artículos, de los cuales se excluyeron 454 por no estar en relación con el objeto de la revisión y 81 por los criterios de exclusión; por tanto, se incluyeron 94 en la revisión y análisis. La mayoría de los estudios se desarrollaron en Europa y Estados Unidos. Entre los procesos y actividades llevados a cabo por el farmacéutico durante la pandemia, tanto en farmacia comunitaria como en hospitalaria, destacaron: atención farmacéutica, gestión eficiente y oportuna de los servicios, información y educación, apoyo psicológico, farmacovigilancia y telefarmacia. En farmacia comunitaria destacaron también los relacionados con la detección de COVID-19 y derivación de pacientes, inmunización en farmacias, recomendaciones de cuidados en el hogar e

Abstract

Objective: To identify and summarize the processes implemented and the activities performed by community and hospital-based pharmacists during the COVID-19 pandemic.

Method: A scoping review was carried out of the PubMed/Medline database with the aim of identifying articles published until 30 June 2021. The PRISMA recommendations for this type of review were followed. The articles included were reviewed and classified according to their main characteristics and outcomes, according to population, concept and context. The processes and activities identified were grouped into three categories: those performed in community and hospital pharmacies, those performed essentially in community pharmacies, and those performed essentially in hospital pharmacies.

Results: A total of 629 articles were identified, of which 454 were excluded because they were unrelated to the object of the review and 81 due to meeting the exclusion criteria. So, 94 articles were included in the analysis. Most studies were conducted in Europe and the United States. During the COVID-19 pandemic, the processes implemented and the activities carried out in both community and hospital-based pharmacies included pharmaceutical care, efficient and timely management of services, information and education, psychological support, pharmacovigilance and telepharmacy. Processes implemented and activities carried out essentially in community pharmacies were those related to the detection

PALABRAS CLAVE

COVID-19; Farmacias; SARS-CoV-2; Pandemia; Farmacéuticos; Farmacia hospitalaria; Farmacia comunitaria.

KEYWORDS

COVID-19; Pharmacies; SARS-CoV-2; Pandemic; Pharmacists; Hospital pharmacy; Community pharmacy.



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

indicación farmacéutica. Entre los procesos realizados esencialmente en farmacia hospitalaria destacaron los relacionados con la participación en investigaciones de tratamientos farmacológicos, desarrollo de guías de utilización de medicamentos basadas en evidencia y manejo de medicamentos en indicaciones no aprobadas.

Conclusiones: Durante la pandemia por COVID-19, los farmacéuticos han liderado e implantado procesos orientados a mitigar su impacto en la salud de la población. Atención farmacéutica, gestión eficiente y oportuna de los servicios, información y educación, apoyo psicológico, farmacovigilancia y telefarmacia fueron los principales procesos y actividades realizados en farmacia comunitaria y hospitalaria durante la pandemia por COVID-19. Dichos procesos y actividades buscaron, además de contribuir al control, prevención y tratamiento efectivo y seguro de la COVID-19, asegurar la implantación de medidas de bioseguridad, la dispensación y uso adecuado de los medicamentos y la información y educación basadas en la mejor evidencia disponible.

Introducción

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2), agente responsable de la COVID-19, fue notificado inicialmente en Wuhan (China) en diciembre de 2019 y se extendió rápidamente por el mundo, alcanzando la dimensión de pandemia¹. La crisis de salud resurgente, sumada a las limitaciones para la prevención y el adecuado tratamiento, llevó a la sociedad a buscar soluciones urgentes. Durante esta compleja situación, los farmacéuticos han realizado funciones que han contribuido a minimizar el riesgo y a tomar decisiones racionales, eficaces y seguras².

En algunas publicaciones se describe que, además de las actividades e intervenciones asociadas a la adquisición y dispensación de medicamentos y dispositivos médicos, los farmacéuticos han realizado funciones destacadas de investigación, prevención y mitigación de la COVID-19. También han asumido la responsabilidad de informar y educar al público sobre riesgos, medidas preventivas y farmacoterapia para la COVID-19, al igual que la de identificar y derivar personas con sospecha de infección^{3,4}. Por ello, la identificación estructurada y la síntesis de la información disponible a nivel global de los procesos y actividades realizados por los farmacéuticos pueden favorecer la difusión y aplicación práctica de las lecciones aprendidas, así como la elaboración de planes y estrategias que permitan una adaptación y respuesta más efectivas ante situaciones futuras similares. En este contexto, el objetivo de esta revisión fue identificar y sintetizar los principales procesos y actividades llevados a cabo por el farmacéutico en la farmacia comunitaria y hospitalaria durante la pandemia por COVID-19.

Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria siguiendo las recomendaciones del informe sobre elementos para revisiones sistemáticas y metaanálisis PRISMA-ScR (*Prisma extension for scoping review: checklist and explanation*)⁵.

Criterios de inclusión y exclusión

La revisión sistemática se orientó a identificar estudios con información de procesos o actividades realizados por el farmacéutico en el ámbito comunitario y hospitalario durante la pandemia por la COVID-19. Para ello, se seleccionaron los estudios de todo tipo, procedentes de todos los países y ámbitos de la salud, con los siguientes criterios: 1) estudios originales de actividades realizadas en la farmacia y relacionadas con la pandemia por la COVID-19; y 2) artículos con descripción de procesos, actividades, estrategias u orientaciones relacionadas con las funciones del farmacéutico durante la pandemia. Los artículos incluidos se revisaron y se clasificaron según sus principales características y resultados, siguiendo las recomendaciones para una revisión sistemática exploratoria⁵.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Estudios enfocados en describir comorbilidades, diagnóstico o tratamiento de la COVID-19.
- Estudios sin relación con la COVID-19.
- Estudios sin relación con la farmacia.
- Artículos sin texto completo disponible.

and referral of COVID-19 patients, testing and immunization, home care recommendations, and drug indications. Finally, processes and activities essentially occurring in hospital pharmacies included those related to participation in drug treatment research, drug evaluation and guidelines development, and to managing off-label drugs.

Conclusions: During the COVID-19 crisis, pharmacists have led and implemented processes aimed at mitigating the impact of the pandemic on the population's health. Pharmaceutical care, efficient and timely management of services, information and education, psychological support, pharmacovigilance and telepharmacy, both in community and hospital pharmacies, are the main processes implemented by pharmacists during the COVID-19 pandemic. These processes and activities, in addition to contributing to the control, prevention and effective and safe treatment of COVID-19; have ensured the implementation of biosecurity measures, proper dispensing of medication, the drug rational use, and the provision of evidence-based information and education.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura en la base de datos PubMed/Medline de artículos en inglés y español publicados hasta el 30 de junio de 2021, utilizando los siguientes términos Mesh: "COVID-19" AND ("Pharmacy" OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutical Services Online" OR "Community Pharmacy Services" OR "Pharmacists" OR "Pharmacies"). Tres revisores evaluaron de forma independiente todos los títulos y resúmenes basados en los criterios de elegibilidad definidos. Si el resumen cumplía con los criterios de inclusión, se leyó y analizó el texto completo. Las diferencias en las opiniones de los revisores se resolvieron mediante discusión y consenso, o consulta con un cuarto revisor.

La siguiente información general y detallada se registró y tabuló en un formato diseñado en Microsoft Excel:

- Información general: idioma, nombre del primer autor, año de publicación, continente, país y tipo de publicación.
- Información específica de procesos y actividades realizados por el farmacéutico: ámbito (comunitario, hospitalario o comunitario y hospitalario), proceso y actividades relacionadas.

Presentación de datos

La información identificada en esta revisión sistemática exploratoria, relacionada con los procesos y actividades realizados por el farmacéutico, se presenta con un enfoque sintético y narrativo en texto y tablas. Los procesos y actividades se agruparon según el ámbito de realización en tres categorías: farmacia comunitaria y hospitalaria, esencialmente en farmacia comunitaria y esencialmente en farmacia hospitalaria. Además, acorde con los hallazgos, el trabajo presenta perspectivas y retos que podrían orientar los procesos y actividades en farmacia comunitaria y hospitalaria.

Resultados

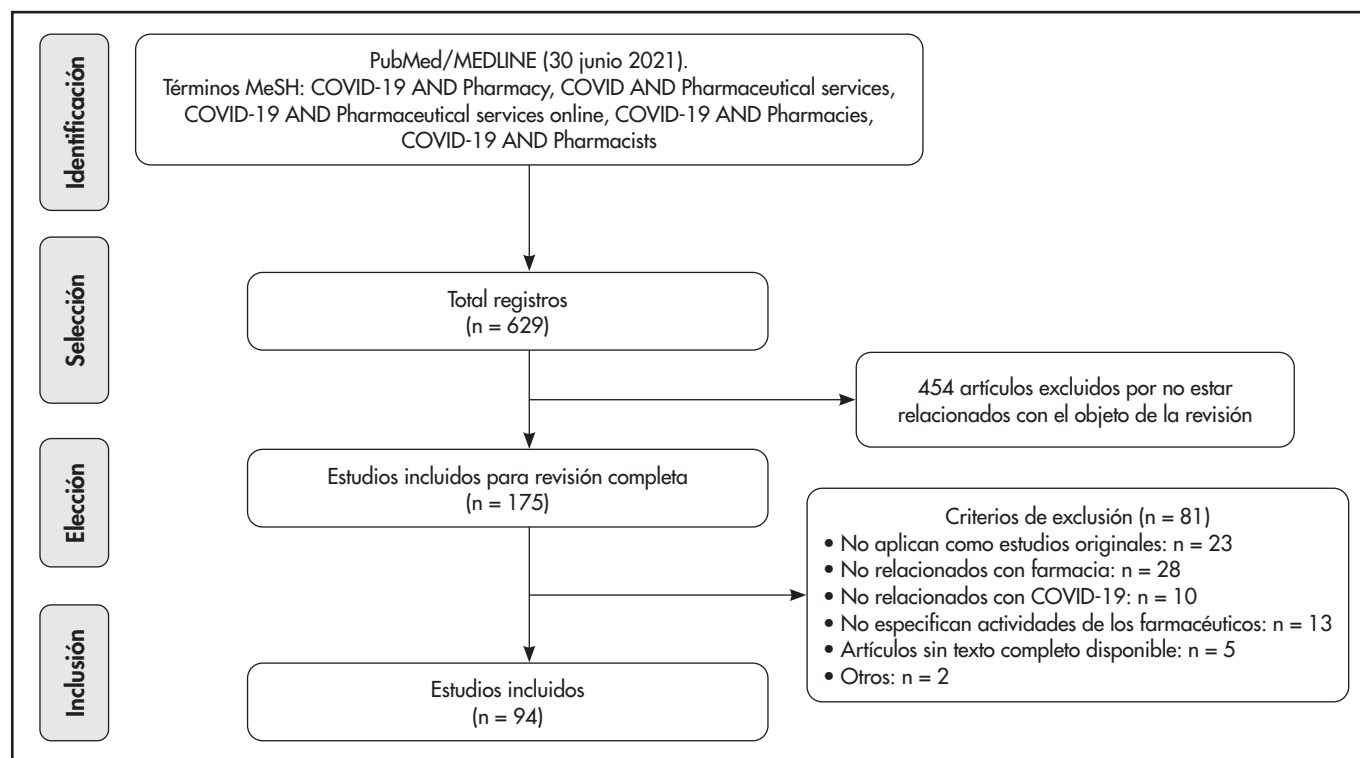
Artículos incluidos en la revisión

Se identificaron 629 artículos, de los cuales se excluyeron 454 por no estar relacionados con el objeto de la revisión y 81 por criterios de exclusión; por tanto, se incluyeron 94 artículos con información relevante sobre los procesos y actividades realizados por el farmacéutico durante la pandemia (Figura 1). De los 94 artículos, 31 (33%) se realizaron en el continente europeo y 25 (27%) en Norteamérica. Un total de 78 (83%) artículos fueron publicados en idioma inglés y 31 (33%) fueron publicaciones de tipo comentarios (Tabla 1).

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19

La revisión efectuada ha revelado que los farmacéuticos han realizado contribuciones en el control, prevención y tratamiento de la COVID-19. La información relacionada con los procesos y actividades realizados en cada ámbito farmacéutico se describe en detalle a continuación.

Figura 1. Flujo de los artículos incluidos en la revisión.



1. Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en farmacia comunitaria y hospitalaria

En farmacia comunitaria y hospitalaria se realizaron fundamentalmente procesos y actividades orientadas a: 1) atención farmacéutica; 2) gestión eficiente y oportuna de los servicios: dispensación y utilización efectiva y segura de medicamentos y dispositivos médicos; 3) información y educación; 4) apoyo psicológico; 5) farmacovigilancia; y 6) telefarmacia. Estos procesos y actividades se detallan en la tabla 2.

2. Procesos y actividades realizados por el farmacéutico esencialmente en farmacia comunitaria

Las farmacias comunitarias han servido como instituciones de atención de primera línea para proporcionar al público medicamentos, equipos de protección personal (EPP), productos de higiene y desinfección. Además, han brindado información sobre el manejo de la farmacoterapia para los pacientes con sospecha de COVID-19, detectando casos sospechosos que se han remitido a los centros de atención^{2,20,23,35,70}.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática exploratoria

Característica	Categoría	Número (n = 94)	%
Idioma	Inglés	78	83
	Español	16	17
Origen de la publicación	Europa	31	33
	Norteamérica	25	27
	Asia	23	24
	África	8	9
	Suramérica	4	4
	Oceanía	3	3
Tipo de publicación	Comentario	31	33
	Reporte de caso	20	22
	Corte	17	18
	Revisión	14	15
	Cohorte	4	4
	Editorial	4	4
	Carta al editor	3	3
	Casos y controles	1	1

- Detección de COVID-19 y derivación de pacientes. Actualmente, un número importante de farmacias comunitarias han sido autorizadas y formadas para vender y realizar las pruebas rápidas, especialmente de antígenos, para la detección de COVID-19, y para la recolección y envío de muestras a laboratorios para su análisis. En los pacientes sospechosos de COVID-19, los farmacéuticos orientaron los cuidados en casa y, en caso de persistir los síntomas, derivaron la consulta a un centro de salud^{2,79,20,23,43,92,93}.
- Inmunización en farmacias. Los farmacéuticos comunitarios han sido actores clave en la administración a gran escala de vacunas contra la COVID-19, favoreciendo la accesibilidad a las mismas^{23,94} y facilitando información sobre la seguridad y la eficacia de la inmunización^{15,95}. Por ello, la participación de los farmacéuticos ha contribuido a optimizar las visitas a las instituciones, a una mayor disponibilidad de atención y de información⁶¹, y en definitiva, a una mayor accesibilidad, mejores tasas de inmunización e información sobre los avances en vacunación^{23,42,69}.
- Cuidados en el hogar. Los farmacéuticos comunitarios han realizado recomendaciones a los pacientes sobre los cuidados que deben tener en el hogar en caso de sospecha de COVID-19, como la limpieza y desinfección adecuada de superficies, de objetos de mesa y objetos de uso diario, con el fin de disminuir la propagación del virus^{7,20}.
- Indicación farmacéutica. La indicación farmacéutica es un servicio que se presta en las farmacias comunitarias, ante la pregunta de la persona ¿qué me da para "determinado síntoma menor"?, facilitando la intervención y asesoramiento farmacéutico en problemas de salud autolimitados, bien sea indicando estrategias no farmacológicas, medicamentos de venta libre o, en su defecto, la remisión al médico⁷. Durante la pandemia, la demanda de este servicio ha aumentado por erupciones cutáneas, tos, resfriados y molestias gastrointestinales⁹⁵. Por ello, los farmacéuticos han contribuido a reducir el riesgo de desabastecimiento de medicamentos^{11,95} y las consultas innecesarias⁶.

Tabla 2. Procesos y actividades realizadas por el farmacéutico en farmacia comunitaria y hospitalaria

Autor (país, año)	PROCESOS: ACTIVIDADES ASOCIADAS
<p>Aruru <i>et al.</i>⁴ (Estados Unidos, 2021); Al-Quteimat <i>et al.</i>⁶ (Jordania, 2021); Amariles <i>et al.</i>⁷ (Colombia, 2021); Adunlin <i>et al.</i>⁸ (Estados Unidos, 2021); Hedima <i>et al.</i>⁹ (Nigeria, 2021); Hussain <i>et al.</i>¹⁰ (Estados Unidos, 2021); Kretchy <i>et al.</i>¹¹ (Ghana, 2021); Li <i>et al.</i>¹² (China, 2021); Merks <i>et al.</i>¹³ (Polonia, 2021); Okoro¹⁴ (Nigeria, 2021); Song <i>et al.</i>¹⁵ (China, 2021); Surapat <i>et al.</i>¹⁶ Tailandia, 2021); Ta <i>et al.</i>¹⁷ (Pakistán, 2021); Visacri <i>et al.</i>¹⁸ (Brasil, 2021); Ying <i>et al.</i>¹⁹ (China, 2021); Zheng <i>et al.</i>²⁰ (China, 2021); Lemtiri <i>et al.</i>²¹ (Estados Unidos 2020); Mallhi <i>et al.</i>²² (Pakistán, 2020); Strand <i>et al.</i>²³ (Estados Unidos, 2020); Ung²⁴ (China, 2020).</p>	<p>Atención farmacéutica:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Seguimiento y orientación a los pacientes que presentan COVID-19 y enfermedades crónicas simultáneamente. • Evaluación de la eficacia y seguridad de los medicamentos, analizando reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas (medicamento-medicamento, medicamento-enfermedad). • Coordinación con el equipo médico para garantizar la continuidad de los tratamientos, ajuste de dosis y adaptación de prescripciones. • Valoración de medicamentos no necesarios e incorporación de pautas posológicas más sencillas. • Evaluación, seguimiento y educación del manejo de medicamentos de estrecho margen terapéutico. • Autogestión de la enfermedad, aspectos de seguridad, efectividad y adherencia de los medicamentos en enfermedades crónicas. • Conciliación de medicamentos. • Elaboración de guías de optimización de la farmacoterapia, basadas en la evidencia, de dispositivos médicos y medicamentos para su inclusión en las decisiones clínicas. • Implantación de protocolos en el manejo farmacológico del delirio, soporte nutricional, antibioterapia, sedación/analgesia e infección por COVID-19.
<p>Al-Quteimat <i>et al.</i>⁶ (Jordania, 2021); Amariles <i>et al.</i>⁷ (Colombia, 2021); Hussain <i>et al.</i>¹⁰ (Estados Unidos, 2021); Merks <i>et al.</i>¹³ (Polonia, 2021); Mallhi <i>et al.</i>²² (Pakistán, 2020); Ung²⁴ (China, 2020); Adam <i>et al.</i>²⁵ Canadá, 2021); Badreldin <i>et al.</i>²⁶ (Arabia Saudita, 2021); Nigro <i>et al.</i>²⁷ (Brasil, 2021); Paul <i>et al.</i>²⁸ (Estados Unidos, 2021); Schiller <i>et al.</i>²⁹ (Estados Unidos, 2021); Sousa-Pinto <i>et al.</i>³⁰ (Holanda, 2021); Warr <i>et al.</i>³¹ (Estados Unidos, 2021); Alexander <i>et al.</i>³² (Estados Unidos, 2020); Alonso-Herreros <i>et al.</i>³³ (España, 2020); Siddiqui <i>et al.</i>³⁴ (Emiratos Árabes, 2020); Brey <i>et al.</i>³⁵ (Sudáfrica, 2020); Cabañas <i>et al.</i>³⁶ (España, 2020); Chahine³⁷ (Estados Unidos, 2020); Choo <i>et al.</i>³⁸ (Estados Unidos, 2020); Climent-Ballester <i>et al.</i>³⁹ (España, 2020); Cochran <i>et al.</i>⁴⁰ (Estados Unidos, 2020); Corregidor-Luna <i>et al.</i>⁴¹ (España, 2020); Czech <i>et al.</i>⁴² (Polonia, 2020); David <i>et al.</i>⁴³ (Nigeria, 2020); Ding <i>et al.</i>⁴⁴ (China, 2020); García-Gil <i>et al.</i>⁴⁵ (España, 2020); Hashimoto <i>et al.</i>⁴⁶ (Japón, 2020); Hua <i>et al.</i>⁴⁷ (China, 2020); Larrouquere <i>et al.</i>⁴⁸ (Francia, 2020); Liu <i>et al.</i>⁴⁹ (China, 2020); Meng <i>et al.</i>⁵⁰ (China, 2020); Nguy <i>et al.</i>⁵¹ (Australia, 2020); Palomar-Fernández <i>et al.</i>⁵² (España, 2020); Peris-Martí <i>et al.</i>⁵³ (España, 2020); Shuman <i>et al.</i>⁵⁴ (Estados Unidos, 2020); Sin <i>et al.</i>⁵⁵ (Estados Unidos, 2020); Stergachis <i>et al.</i>⁵⁶ (China, 2020); Strand <i>et al.</i>²³ (Estados Unidos, 2020); Zaidi <i>et al.</i>⁵⁷ (Reino Unido, 2020); Wu <i>et al.</i>⁵⁸ (China, 2020).</p>	<p>Gestión eficiente y oportuna de los servicios: dispensación y utilización efectiva y segura de los medicamentos y dispositivos médicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Atención oportuna y dispensación de medicamentos apropiados. • Control de inventarios de los medicamentos esenciales y otros dispositivos médicos. • Suministro y abastecimiento continuo de medicamentos críticos, de alto riesgo, complejos y limitados. • Coordinación con el personal de salud para la preparación centralizada de fórmulas magistrales o preparados oficinales. • Creación de formularios nacionales de medicamentos de emergencia y monitoreo del posible desabastecimiento de medicamentos asociada a la pandemia. • Adopción de medidas de bioseguridad, como el distanciamiento social, la implementación de procesos de limpieza y desinfección, el uso de equipos de protección personal, y modificación de flujos de trabajo, orientadas a minimizar el riesgo de la transmisión y propagación del virus. • Suministro de medicamentos, implantación de protocolos de medicación para la COVID-19 y soporte técnico e informativo sobre equipos de protección personal. • Participación en la construcción de hospitales y áreas del servicio farmacéutico para tratar casos leves de infección por coronavirus. • Implantación de sistemas de dispensación en atención primaria, incluyendo sistemas de dispensación a domicilio. • Implantación de sistemas personalizados de dispensación, en centros de salud, buscando facilitar la atención de los pacientes, optimizar la administración de medicamentos y minimizar la exposición del personal de salud.

Tabla 2 (cont.). Procesos y actividades realizadas por el farmacéutico en farmacia comunitaria y hospitalaria

Autor (país, año)	PROCESOS: ACTIVIDADES ASOCIADAS
<p>Al-Quteimat et al.⁶ (Jordania, 2021); Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Merks et al.¹³ (Polonia, 2021); Mallhi et al.²² (Pakistan, 2020); Ung²⁴ (China, 2020); Chahine³⁷ (Estados Unidos, 2020); Alhamad et al.⁵⁹ (Jordania, 2021); Bahlol et al.⁶⁰ (Egipto, 2021); Erku et al.⁶¹ (Australia, 2021); Alderman et al.⁶² (Estados Unidos, 2020); Bhat et al.⁶³ (Estados Unidos, 2020); Cerbin-Koczorowska et al.⁶⁴ (Polonia, 2020); Fan et al.⁶⁵ (Estados Unidos, 2020); Kasahun et al.⁶⁶ (Etiopía, 2020); Herranz-Alonso et al.⁶⁷ (España, 2020); Mahmoudjafari et al.⁶⁸ (Estados Unidos, 2020).</p>	<p>Información y educación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Información y educación al público sobre las generalidades del virus, uso e interpretación de las pruebas diagnósticas, posibles tratamientos para la enfermedad y acciones de mitigación y prevención de contagio de la COVID-19. • Envío de recordatorios para mantener y mejorar la adherencia a la terapia de los pacientes. • Diseño e implementación de estrategias de comunicación, como folletos, seminarios web, asesoría a pacientes, correos electrónicos, carteles, programas de televisión, boletines, eventos y reuniones sobre salud. • Participación sistemática en programas radiofónicos para la prevención, el control y el conocimiento de la medicación relacionados con COVID-19.
<p>Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Ta et al.¹⁷ (Pakistán, 2021); Zheng et al.²⁰ (China, 2021); David et al.⁴³ (Nigeria, 2020); Kasahun et al.⁶⁶ (Etiopía, 2020); Hayden et al.⁶⁹ (Irlanda, 2020); Luykx et al.⁷⁰ (Holanda, 2020).</p>	<p>Apoyo psicológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Soporte en aspectos de salud mental a los pacientes que han necesitado de este servicio durante la pandemia, teniendo en cuenta las condiciones emocionales de los pacientes e identificación de aquellos que presentan ansiedad, preocupación o miedo excesivos. • En el entorno hospitalario, si el farmacéutico consideró que el paciente requería evaluación o tratamiento psicológico se informó al personal de salud competente. Por su parte, en las farmacias comunitarias se ha realizado intercambio de información con las instituciones de salud para efectuar la remisión adecuada. • Implementación de servicios de psicoterapia en línea, por parte de farmacéuticos y psiquiatras, buscando maximizar el distanciamiento y disminuir la transmisión y propagación del virus.
<p>Al-Quteimat et al.⁶ (Jordania, 2021); Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Adunlin et al.⁸ (Estados Unidos, 2021); Ta et al.¹⁷ (Pakistán, 2021); Mallhi et al.²² (Pakistán, 2020); Alonso-Herreros et al.³³ (España, 2020); Larrouquere et al.⁴⁸ (Francia, 2020); Wu et al.⁵⁸ (China, 2020); Diaby et al.⁷¹ (Estados Unidos, 2021); Alshamrani et al.⁷² (Arabia Saudita, 2020); Aranguren-Oyarzábal et al.⁷³ (España, 2020); Brandt et al.⁷⁴ (Estados Unidos, 2020); Gérard et al.⁷⁵ (Francia, 2020); Gil-Navarro et al.⁷⁶ (España, 2020); Harrigan et al.⁷⁷ (Estados Unidos, 2020); Lund et al.⁷⁸ (Dinamarca, 2020); Santolaya-Perrin et al.⁷⁹ (España, 2020); Sevilla-Sánchez et al.⁸⁰ (España, 2020); Slimano et al.⁸¹ (Francia, 2020); Sun et al.⁸² (China, 2020).</p>	<p>Farmacovigilancia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implantación de medidas de protección al público de productos fraudulentos o con información no veraz sobre efectividad en el tratamiento de la COVID-19. • Elaboración y difusión de alertas sobre la utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas. • Implantación de sistemas de notificación espontánea de reacciones adversas y detección de posibles señales. • Apoyo a las redes de centros información toxicológica o de medicamentos. • Implantación de herramientas de ayuda a los oncólogos y farmacéuticos para identificar posibles problemas relacionados, por interacciones entre antineoplásicos y fármacos en indicaciones no aprobadas o en experimentación.
<p>Adunlin et al.⁸ Estados Unidos (2021); Merks et al.¹³ (Polonia, 2021); Sousa-Pinto et al.³⁰ (Holanda, 2021); Mohamed-Ibrahim et al.⁸³ (Emiratos Árabes, 2021); Como et al.⁸⁴ (Estados Unidos, 2020); Elson et al.⁸⁵ (Reino Unido, 2020); Hoti et al.⁸⁶ (Kosovo, 2020); Ma⁸⁷ (Estados Unidos, 2020); Mallhi et al.²² (Pakistán, 2020); Margusino-Framiñán et al.⁸⁸ (España, 2020); Thiessen et al.⁸⁹ (Estados Unidos, 2020); Tortajada-Goitia et al.⁹⁰ (España, 2020); Yemm et al.⁹¹ (Irlanda, 2020).</p>	<p>Telefarmacia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implantación de la teleconsulta, como estrategia para minimizar la exposición y ampliación de cobertura a pacientes ambulatorios o que necesiten medicación hospitalaria. • Implantación de estrategias de comunicación remota (teletrabajo y atención telefónica), para minimizar el contacto físico entre los trabajadores de la salud y los pacientes con COVID-19, sospechosos o confirmados. • Capacitación de farmacéuticos en temas de telefarmacia. • Implantación de tecnologías que permiten obtener información sobre la enfermedad y el tratamiento, utilizando aplicaciones informáticas basadas en la cuarta revolución industrial, las cuales generan respuestas automatizadas a dudas y preguntas más frecuentes, basadas en evidencia científica.

3. Procesos y actividades realizados por el farmacéutico esencialmente en farmacia hospitalaria

En el ámbito hospitalario, el farmacéutico ha garantizado el suministro de medicamentos y demás productos necesarios para el manejo de la COVID-19^{20,53}, ha implementado herramientas tecnológicas para el control y envío de medicamentos prescritos, y ha participado en el desarrollo de protocolos para la atención de pacientes COVID-19⁴¹.

- Participación en investigaciones de tratamientos farmacológicos. Los farmacéuticos hospitalarios han participado en propuestas y desarrollo de estudios clínicos orientados a evaluar la eficacia y seguridad de medicamentos utilizados en pacientes hospitalizados con COVID-19⁷. Asimismo,

en los ensayos clínicos de vacunas han participado en programas de farmacovigilancia de eventos adversos asociados a la vacunación^{7,15,49}.

- Desarrollo de guías de utilización de medicamentos basadas en evidencia. Los farmacéuticos, junto con los equipos médicos, buscando mejorar la calidad de la atención y mitigar la COVID-19, han realizado ajustes de dosis de medicamentos, acorde con criterios farmacocinéticos, de efectividad y seguridad. Con ello, han contribuido a optimizar el uso adecuado de medicamentos y el tiempo disponible del personal para el cuidado a otros pacientes⁷⁴.
- Manejo de medicamentos en indicaciones no aprobadas. La búsqueda de alternativas terapéuticas para el tratamiento de la COVID-19 ha faci-

lido la utilización de posibles tratamientos sin indicación terapéutica aprobada para la COVID-19^{68,74,86}, como fue el caso de azitromicina, hidroxiquina, lopinavir-ritonavir y antiinflamatorios no esteroideos (AINE)⁸⁰, entre otros⁷⁸. Por esta razón, se ha generado la necesidad de mayor vigilancia para identificar las reacciones adversas a medicamentos y, en general, de un mayor seguimiento de los resultados positivos o negativos de los medicamentos⁷⁵.

Retos para la profesión farmacéutica planteados por la pandemia por COVID-19

Los artículos revisados señalan diversas perspectivas y retos para orientar el desarrollo y fortalecimiento de las competencias de los farmacéuticos en la mitigación, control y tratamiento de la COVID-19 y otras posibles infecciones emergentes. Entre ellos cabe citar los siguientes:

- Preservación de la salud física y mental del personal de farmacia, adopción de medidas de bioseguridad y modificación de los flujos de trabajo, buscando minimizar el riesgo de la propagación del virus entre el personal de farmacia y los pacientes^{7,20,23,34,35,43,70}.
- Abastecimiento, control de inventario y suministro ininterrumpido que garantice la dispensación de los medicamentos esenciales y de otros dispositivos médicos necesarios a los pacientes^{7,20,23,35,43,54,26,70}.
- Mejora de la cobertura asistencial y satisfacción de las necesidades de los pacientes, desde la filosofía de la atención farmacéutica, así como el reconocimiento de los farmacéuticos como proveedores de atención primaria de salud^{11,17,23}.
- Optimización de los procesos regulatorios asociados a la evaluación y presentación de la mejor evidencia para la inclusión de medicamentos y otros productos farmacéuticos en las guías de atención de pacientes^{65,68,96}.
- Gestión y optimización de la ocupación de camas y participación en los programas de catástrofes a nivel institucional^{29,50,58}.
- Elaboración de protocolos de aislamiento, limpieza y desinfección de áreas, aumentando las competencias en los aspectos epidemiológicos y clínicos de la COVID-19^{27,55,72}.
- Optimización de los procesos de información y educación al paciente, garantizando mantener informado al público y a otros profesionales de la salud sobre la evidencia emergente de vacunas y de tratamientos para la COVID-19^{5,23,69,95}.
- Implantación de servicios de información y educación, soportados en la utilización de tecnologías de la información y comunicación (telefarmacia, teleapoyo y teleorientación)^{23,33,41,44,86,87,89}.
- Implantación de herramientas educativas innovadoras para mejorar la educación y la satisfacción del paciente^{60,61,65}.
- Diseño e implantación de cursos virtuales gratuitos para la comunidad farmacéutica sobre COVID-19 y las estrategias de prevención y tratamiento asociadas^{59,63,67}.
- Optimización de las condiciones de teletrabajo, videollamadas, tele salud y, con ello, mejorar el acceso de los pacientes a la atención y garantizar la continuidad en la prestación de los servicios y actividades de la farmacia^{23,41,47,86,89,91}.
- Optimización de la cobertura del servicio de farmacia 24 horas al día, 7 días a la semana, adaptándose a los cambios en horarios y demanda asociados a la pandemia^{67,80,85,88}.
- Creación de espacios de difusión de contenidos educativos en información de la COVID-19 y otras enfermedades de interés en salud pública^{59,63,67}.
- Apoyo psicológico a los pacientes, identificando a aquellos con ansiedad, preocupación o miedo excesivos^{13,17,66}.
- Optimización de los programas de farmacovigilancia, incluyendo los resultados asociados a la utilización de medicamentos en indicaciones no aprobadas y comunicando los efectos para minimizar los riesgos potenciales derivados de su utilización^{33,73,75,76,78}.
- Evaluación de la inclusión de dispositivos médicos y medicamentos acorde con la mejor evidencia disponible^{2,74,77}.
- Participación en equipos multidisciplinares, en el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con enfermedades crónicas^{73,75,76,78,79,82}.
- Implantación de sistemas de dispensación domiciliar de medicamentos, tanto hospitalarios como domiciliarios, optimizando la administración de medicamentos y la modalidad de telefarmacia como formas de

minimizar el riesgo de contagio de profesionales de la salud y de los pacientes^{2,44,48,53,69,74,77}.

- Manejo de las interacciones medicamentosas en pacientes polimedicados y con comorbilidades^{6,8,17,25,80}.

Discusión

Esta revisión sistemática exploratoria identifica y sintetiza procesos y actividades realizados por los farmacéuticos durante la pandemia de COVID-19, los cuales se han centrado en el control, prevención del contagio y propagación de la infección, al igual que en el tratamiento de la enfermedad. En esencia, en farmacia comunitaria y hospitalaria los procesos y actividades han estado orientados a garantizar el acceso continuo y oportuno a medicamentos, dispositivos médicos y EPP, atención farmacéutica, información y educación para la salud, así como a la implementación de medidas de bioseguridad. La mayoría de los procesos y actividades identificados han sido similares y compartidos entre la farmacia comunitaria y hospitalaria, y ponen de relieve la importancia de la labor desempeñada y la aportación de la profesión farmacéutica en estos ámbitos^{2,23,24,53,64,86}.

Entre los procesos compartidos que se han identificado destaca la telefarmacia, estrategia que se ha posicionado como una modalidad para prestar diferentes servicios farmacéuticos. Varios autores, entre ellos Ding *et al.*⁴⁴, evidencian que la implantación de sistemas de dispensación domiciliar y la utilización de sistemas de comunicación vía telefónica ha permitido mantener el servicio de dispensación y comunicación entre farmacéuticos y sus pacientes, favoreciendo el contacto y asesoría del farmacéutico a los pacientes. Por su parte, Hua *et al.*⁴⁷ proponen un modelo de información y educación basado en la puesta en funcionamiento de una estación de radio modular para transmitir información sobre el uso racional de los medicamentos a los pacientes.

En el ámbito de la farmacia comunitaria destacaron también los procesos relacionados con la detección de la COVID-19 y la derivación de pacientes, la inmunización en las farmacias, recomendaciones sobre cuidados en el hogar y la indicación farmacéutica. Además, algunas publicaciones documentan las actividades del farmacéutico relacionadas con asuntos regulatorios y de educación^{65,74,96}. En este entorno, Amariles *et al.*³ presentan una propuesta de ruta que describe las actividades que puede desarrollar el farmacéutico para contribuir a la detección oportuna y la derivación de posibles casos sospechosos de COVID-19. La ruta presenta tres posibles entradas: medicamentos antigripales, síntomas relacionados con la infección por COVID-19 o la solicitud de artículos para la higiene y prevención de la transmisión como alcohol y mascarillas. La educación sobre autocuidado se acompaña de la valoración de síntomas y signos compatibles con la enfermedad y, en caso de identificar posibles casos, se reportan a las autoridades sanitarias³. En esencia, se debe orientar a los pacientes sobre los síntomas relacionados con el virus, la dispensación de medicamentos y EPP, la educación sobre el autocuidado y el reporte de los posibles casos a las líneas telefónicas designadas^{2,3,23,35,70}.

Por lo que se refiere a la farmacia hospitalaria, destacaron de forma específica los procesos relacionados con la participación en investigaciones de tratamientos farmacológicos, el desarrollo de guías de utilización de medicamentos basadas en evidencia y el manejo de medicamentos en indicaciones no aprobadas^{48,78,97,98}. Adicionalmente, el farmacéutico hospitalario ha participado activamente en los programas de administración de medicamentos, en el seguimiento de posibles interacciones medicamentosas y en la orientación e investigación clínica para contribuir con los médicos en el proceso de prescripción⁹⁸.

Cabe destacar que en los hospitales de campaña de China se implantaron protocolos de dispensación y administración de medicamentos analgésicos antipiréticos, antimicrobianos y, en general, los necesarios para el tratamiento de enfermedades crónicas no transmisibles y medicamentos de emergencia y reanimación^{50,99}. En este sentido, el farmacéutico hospitalario tiene la responsabilidad de participar en la toma de decisiones basadas en el seguimiento y evaluación de la efectividad y seguridad de los medicamentos, contribuyendo a obtener los mejores resultados farmacoterapéuticos posibles en pacientes con COVID-19.

En el presente trabajo se identificaron dos revisiones similares relacionadas con el rol del farmacéutico durante la pandemia por COVID-19: Visacri *et al.*¹⁸ realizaron una revisión exploratoria que describe e identifica los servicios básicos proporcionados por el farmacéutico durante la pandemia

de COVID-19, y Peris-Martí *et al.*⁵³ describen la implantación de atención farmacéutica en un centro sociosanitario, considerando las lecciones aprendidas para su aplicación futura. Además, otras publicaciones no identificadas en la búsqueda también tienen cierta similitud con el presente trabajo: Passos *et al.*⁹⁷ realizaron una revisión integradora de la literatura sobre el papel del farmacéutico en la pandemia de COVID-19 en el período de 2019 a 2020; y Sami *et al.*⁹⁸ describen las contribuciones globales de los farmacéuticos en los ámbitos comunitario, hospitalario e industrial. Sin embargo, la presente revisión se realizó hasta el 30 de junio de 2021 y sintetiza en texto y tablas los procesos y actividades realizados por el farmacéutico agrupadas así: farmacia comunitaria y hospitalaria, esencialmente en farmacia comunitaria y esencialmente en farmacia hospitalaria. Además, esta revisión presenta perspectivas y retos que deben afrontar los farmacéuticos comunitarios y hospitalarios, permitiendo adaptarse y responder de forma más efectiva ante situaciones futuras similares.

La pandemia por COVID-19 ha favorecido la consolidación de algunos servicios farmacéuticos, entre los que destacan la utilización de la telefarmacia y los servicios de inmunización y el cribado de casos sospechosos de presentar un problema de salud. En este sentido, se requiere del diseño de estudios que permitan valorar la efectividad de estos procesos y actividades en el logro del objetivo de la profesión farmacéutica de contribuir con los mejores resultados en salud posibles y, con ello, su consolidación en el quehacer de la profesión farmacéutica.

Esta revisión tiene algunas limitaciones, entre ellas la restricción del idioma en los criterios de inclusión. Otra es la búsqueda de publicaciones para la revisión, que se realizó exclusivamente en la base de datos PubMed/Medline, por lo que es posible que algunos estudios no se hayan incluido al no estar indexados en esta base de datos. Además, el número de publicaciones sobre COVID-19 está aumentando rápidamente, lo que puede llevar a la no identificación de estudios de interés disponibles después del período de búsqueda establecido. Finalmente, esta revisión no analizó la calidad de los estudios teniendo en cuenta la característica inherente de tipo revisión sistemática exploratoria.

En conclusión, esta revisión sistemática exploratoria identifica y sintetiza los procesos y actividades realizados por los farmacéuticos durante la pande-

mia de COVID-19. Aunque se requiere de estudios con diseños metodológicos que permitan generar conclusiones con mayor nivel de evidencia, la información identificada pone de manifiesto que los farmacéuticos de farmacia comunitaria y hospitalaria han cumplido un papel clave en las actividades de prevención y disminución de la propagación del virus alrededor del mundo. Sus esfuerzos han estado orientados a minimizar el riesgo de contagio del virus, a garantizar la dispensación de medicamentos y otros dispositivos médicos; y a lograr los mejores resultados con la utilización de los medicamentos, minimizando el riesgo y efectos de las reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas. También ha sido relevante la información y educación que han proporcionado a los pacientes sobre medicamentos, especialmente sobre la seguridad y la eficacia de las vacunas.

Financiación

El grupo Promoción y Prevención Farmacéutica recibió financiación de la convocatoria de sostenibilidad 2018-2019 del Comité para el Desarrollo de la Investigación de la Universidad de Antioquia y de la iniciativa #UdeARespondeAlCovid-19.

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a la iniciativa #UdeARespondeAlCovid-19; al igual que Jaime Alejandro Hincapié García y Johan Granados Vega, profesores de la Universidad de Antioquia, por sus aportes y sugerencias en los apartados de este trabajo.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en congresos

Un resumen del trabajo se presentó y fue aceptado (en formato póster) en el VI Congreso Colombiano de Atención Farmacéutica, realizado del 11 al 13 de noviembre de 2021.

Bibliografía

- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. DOI: 10.1111/joim.13091
- Castro-Balado A, Varela-Rey I, Bandín-Vilar EJ, Busto-Iglesias M, García-Quintanilla L, Mandelo-García C, *et al.* Clinical research in hospital pharmacy during the fight against COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(7):66-70. DOI: 10.7399/fh.11494
- Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. How to link patients with suspicious COVID-19 to health system from the community pharmacies? A route proposal. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1988-9. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.007
- Aruru M, Truong HA, Clark S. Pharmacy Emergency Preparedness and Response (PEPR): A proposed framework for expanding pharmacy professionals' roles and contributions to emergency preparedness and response during the COVID-19 pandemic and beyond. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1967-77. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.002
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. DOI: 10.7326/M18-0850
- Al-Quteimat OM, Amer AM. SARS-CoV-2 outbreak: How can pharmacists help? *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(2):480-2. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.018
- Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. Pharmacist's role and pharmaceutical care during the COVID-19 pandemic. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1318:605-22. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_33
- Adunlin G, Murphy PZ, Manis M. COVID-19: How can rural community pharmacies respond to the outbreak? *J Rural Health.* 2021;37(1):153-5. DOI: 10.1111/jrh.12439Ta
- Hedima EW, Adeyemi MS, Ikunaiye NY. Community pharmacists: On the frontline of health service against COVID-19 in LMICs. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1964-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.013
- Hussain R, Dawoud DM, Babar ZUD. Drive-thru pharmacy services: A way forward to combat COVID-19 pandemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1920-4. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.015
- Kretchy IA, Asiedu-Danso M, Kretchy JP. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low- and middle-income countries. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2023-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.007
- Li X, Li Y, Guo S, Liu W. Drug evaluation and pharmaceutical care in a critically ill COVID-19 patient. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(10):568-74. DOI: 10.5414/CP203772
- Merks P, Jakubowska M, Drelich E, Świeczkowski D, Bogusz J, Bilmin K, *et al.* The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1807-12. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.033
- Okoro RN. COVID-19 pandemic: The role of community pharmacists in chronic kidney disease management supportive care. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(1):1925. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.008
- Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2027-31. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.027
- Surapat B, Sungkanuparph S, Kirdlar P, Lekpittaya N, Chunnguleum K. Role of clinical pharmacists in telemonitoring for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):236-9. DOI: 10.1111/jcpt.13293
- Ta QTH, Nadeem MF, Matti N, Parveen S, Jawad M. COVID-19 and role of pharmacist in correctional facilities. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2042-3. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.024
- Visacri MB, Figueiredo IV, Lima TM. Role of pharmacist during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1799-806. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.003

19. Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1978-83. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.001
20. Zheng S, Yang L, Zhou P, Li H, Liu F, Zhao R. Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: A China perspective. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1819-24. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.012
21. Lemtiri J, Matusik E, Cousein E, Lambiotte F, Elbeki N. The role of the critical care pharmacist during the COVID-19 pandemic. *Ann Pharm Fr.* 2020;78(6):464-8. DOI: 10.1016/j.jpsps.2021.07.010
22. Mallhi TH, Liaqat A, Abid A, Khan YH, Alotaibi NH, Alzarea AI, et al. Multilevel engagements of pharmacists during the COVID-19 pandemic: The way forward. *Front public Heal.* 2020;8:561924. DOI: 10.3389/fpubh.2020.561924
23. Strand MA, Bratberg J, Eukel H, Hardy M, Williams C. Community pharmacists' contributions to disease management during the COVID-19 pandemic. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:e69. DOI: 10.5888/pcd17.200317
24. Ung COL. Community pharmacist in public health emergencies: Quick to action against the coronavirus 2019-nCoV outbreak. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(4):583-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.02.003
25. Adam JP, Khazaka M, Charikhi F, Clervil M, Huot DD, Jebailey J, et al. Management of human resources of a pharmacy department during the COVID-19 pandemic: Take-aways from the first wave. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1990-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.10.014
26. Badreldin HA, Atallah B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1946-9. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.017
27. Nigro F, Tavares M, Sato de Souza de Bustamante Monteiro M, Toma HK, Faria de Freitas ZM, De Abreu Garófalo D, et al. Changes in workflow to a university pharmacy to facilitate compounding and distribution of antiseptics for use against COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1997-2001. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.09.016
28. Paul AK, Bogart T, Schaber AR, Cutchins DC, Robinson RF. Alaska pharmacists: First responders to the pandemic in the last frontier. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021;61(1):e35-8. DOI: 10.1016/j.japh.2020.09.008
29. Schiller DS, Fulman M, Champagne J, Awad N. COVID-19 pandemic planning, response, and lessons learned at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(17):1371-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa179>
30. Sousa Pinto G, Hung M, Okoya F, Uzman N. FIP's response to the COVID-19 pandemic: Global pharmacy rises to the challenge. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1929-33. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.004
31. Warr D, Storey E, Denys M, Brown S, Rose C. Providing pharmacy services in a basketball arena: Reflections on building a pharmacy in a COVID-19 surge facility. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(5):416-25. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa418
32. Alexander M, Jupp J, Chazan G, O'Connor S, Chan A. Global oncology pharmacy response to COVID-19 pandemic: Medication access and safety. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1225-9. DOI: 10.1177/1078155220927450
33. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila-Pousa C, Flox-Benítez MDP, Ladrón de Guevara-García M, et al. Hospital pharmacy compounding against COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(7):49-52. DOI: 10.7399/fh.11492
34. Siddiqui MA, Abdeldayem A, Abdel Dayem K, Mahomed SH, Diab MJ. Pharmacy leadership during emergency preparedness: Insights from the Middle East and South Asia. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(15):1191-4. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa133
35. Brey Z, Mash R, Goliath C, Roman D. Home delivery of medication during coronavirus disease 2019, Cape Town, South Africa: Short report. *African J Prim Health Care Fam Med.* 2020;12(1):2449. DOI: 10.4102/phcfm.v12i1.2449
36. Cabañas MJ, Gorgas MQ. The pharmacist facing the logistics of safely dispensing, storing and preserving drugs in healthcare units. *Farm Hosp.* 2020;44(7):53-6. DOI: 10.7399/fh.11495
37. Chahine EB. The role of pharmacists in the fight against COVID-19. *Sr Care Pharm.* 2020;35(7):286-91. DOI: 10.4140/TCP.n.2020.286
38. Choo EK, Rajkumar SV. Medication shortages during the COVID-19 crisis: What we must do. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1112-5. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.001
39. Climent-Ballester S, Selva-Otaolauruchi J. Hospital pharmacy: Comprehensive management of medical devices during SARS-CoV-2. *Farm Hosp.* 2020;44(7):21-3. DOI: 10.7399/fh.11486
40. Cochran G, Bruneau J, Cox N, Gordon AJ. Medication treatment for opioid use disorder and community pharmacy: Expanding care during a national epidemic and global pandemic. *Subst Abuse.* 2020;41(3):269-74. DOI: 10.1080/08897077.2020.1787300
41. Corregidor-Luna L, Hidalgo-Correas FJ, García-Díaz B. Pharmaceutical management of the COVID-19 pandemic in a mid-size hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(7):11-6. DOI: 10.7399/fh.11499
42. Czech M, Balcerzak M, Antczak A, Byliniak M, Piotrowska-Rutkowska E, Drozd M, et al. Flu Vaccinations in Pharmacies-A Review of Pharmacists Fighting Pandemics and Infectious Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1-12. DOI: 10.3390/ijerph17217945
43. David KB, Adebisi YA. Proposed model for hospital and community pharmacy services during COVID-19 pandemic in Nigeria. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(5):544-5. DOI: 10.1111/ijpp.12652
44. Ding L, She Q, Chen F, Chen Z, Jiang M, Huang H, et al. The internet hospital plus drug delivery platform for health management during the COVID-19 pandemic: Observational study. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e19678. DOI: 10.2196/19678
45. García-Gil M, Velayos-Amo C. Hospital Pharmacist experience in the intensive care unit: Plan COVID. *Farm Hosp.* 2020;44(7):32-5. DOI: 10.7399/fh.11510
46. Hashimoto T, Sawano T, Ozaki A, Tsubokura M, Tsuchiya T. Need for more proactive use of pharmacists in the COVID-19 pandemic following lessons learnt from the Great East Japan Earthquake. *J Glob Health.* 2020;10(2):020309. DOI: 10.7189/jogh.10.020397
47. Hua XL, Gu M, Zeng F, Hu H, Zhou T, Zhang Y, et al. Pharmacy administration and pharmaceutical care practice in a module hospital during the COVID-19 epidemic. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(3):431-8.e1. DOI: 10.1016/j.japh.2020.04.006
48. Larrouquere L, Gabin M, Poingt E, Mouffak A, Hlavaty A, Lepelley M, et al. Genesis of an emergency public drug information website by the French Society of Pharmacology and Therapeutics during the COVID-19 pandemic. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(3):389-96. DOI: 10.1111/fcp.12564
49. Liu S, Luo P, Tang M, Hu Q, Polidoro JP, Sun S, et al. Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):299-304. DOI: 10.1007/s11096-020-01017-0
50. Meng L, Qiu F, Sun S. Providing pharmacy services at cabin hospitals at the coronavirus epicenter in China. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):305-8. DOI: 10.1007/s11096-020-01020-5
51. Nguy J, Hitchen SA, Hort AL, Huynh C, Rawlins MDM. The role of a Coronavirus disease 2019 pharmacist: an Australian perspective. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(5):1379-84. DOI: 10.1007/s11096-020-01067-4
52. Palomar-Fernández C, Álvarez-Díaz A. Hospital Pharmacy Service: Facing the logistics of medicines procurement. *Farm Hosp.* 2020;44(7):1720. DOI: 10.7399/fh.11489
53. Peris-Martí JF, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, Fernández-Villalba E. Specialized pharmaceutical care in social health centers in the times of COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(7):43-8. DOI: 10.7399/fh.11493
54. Shuman AG, Fox E, Unguru Y. Preparing for COVID-19-related drug shortages. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(8):928-31. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-362VP
55. Sin JH, Ian Richards I, Ribisi MS. Maintaining comprehensive pharmacy services during a pandemic: Recommendations from a designated COVID-19 facility. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(18):1522-8. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa194
56. Stergachis A. Preparing pharmacies for the surge of patients with COVID-19: Lessons from China. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(3):423-4. DOI: 10.1016/j.japh.2020.04.005
57. Zaidi STR, Hasan SS. Personal protective practices and pharmacy services delivery by community pharmacists during COVID-19 pandemic: Results from a national survey. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1832-7. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.006
58. Wu J, Shen B, Li D, Song W, Li J, Zhang M, et al. Pharmacy services at a temporary COVID-19 hospital in Wuhan, China. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(15):1186-7. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa160
59. Alhamad H, Abu-Farha R, Albahar F, Jaber D. Public perceptions about pharmacists' role in prescribing, providing education and delivering medications during COVID-19 pandemic era. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13890. DOI: 10.1111/ijcp.13890
60. Bahlol M, Dewey RS. Pandemic preparedness of community pharmacies for COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1888-96. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.009
61. Erku DA, Belachew SA, Abhra S, Sinnalareddy M, Thomas J, Steadman KJ, et al. When fear and misinformation go viral: Pharmacists' role in deterring medication misinformation during the "infodemic" surrounding COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1954-63. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.032
62. Alderman C. On the Pharmacy Radar: COVID-19 and Older People. *Sr care Pharm.* 2020;35(5):190-4. DOI: 10.4140/TCP.n.2020.190
63. Bhat S, Farraye FA, Moss AC. Impact of clinical pharmacists in inflammatory bowel disease centers during the COVID-19 pandemic. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1532-3. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000787

64. Cerbin-Koczorowska M, Waszyk-Nowaczyk M, Przymuszala P. Pharmacists' preparedness to patients education at the time of pandemic-A cross-sectional study with an example of SARS-CoV-2 outbreak in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6659. DOI: 10.3390/ijerph17186659
65. Fan A, Kamath M. Pharmacist-driven education for solid organ transplant recipients in the COVID-19 era. *Clin Transplant*. 2020;34(8):e14013. DOI: 10.1111/ctr.14013
66. Kasahun GG, Kahsay GM, Asayehegn AT, Demoz GT, Desta DM, Gebretekle GB. Pharmacy preparedness and response for the prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) in Aksum, Ethiopia; a qualitative exploration. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):913. DOI: 10.1186/s12913-020-05763-9
67. Herranz-Alonso A, Rodríguez-González CG, Sarobe-González C, Álvarez-Díaz A, Sanjurjo-Sáez M. Pharmacy department management and organization. *Farm Hosp*. 2020;44(7):5-10. DOI: 10.7399/fh.11514
68. Mahmoudjafari Z, Alexander M, Roddy J, Shaw R, Shigle TL, Timlin C, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position statement on pharmacy practice management and clinical management for COVID-19 in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy patients in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1043-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.005
69. Hayden JC, Parkin R. The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Ir J Psychol Med*. 2020;37(3):198-203. DOI: 10.1017/ipm.2020.52
70. Luyckx JJ, Van Veen SMP, Risselada A, Naarding P, Tjinkink JK, Vinkers CH. Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic. *Br J Psychiatry*. 2020;217(3):471-4. DOI: 10.1192/bjp.2020.92
71. Diaby V, Almutairi RD, Chen Z, Moussa RK, Berthe A. A pharmacovigilance study to quantify the strength of association between the combination of antifolates and azithromycin and cardiac arrhythmias: implications for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):159-68. DOI: 10.1080/14737167.2021.1851600
72. Alshamrani M, AlHarbi A, Alkhudair N, AlNajjar F, Khan M, Obaid A Ben, et al. Practical strategies to manage cancer patients during the COVID-19 pandemic: Saudi Oncology Pharmacy Assembly Experts recommendations. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(6):1429-40. DOI: 10.1177/1078155220935564
73. Aranguren-Oyarzábal A, Segura-Bedmar M, Calvo-Alcántara MJ. Ifema hospital model. Implementation and start-up of the pharmacy department. *Farm Hosp*. 2020;44(7):57-60. DOI: 10.7399/fh.11491
74. Brandt N, Steinman MA. Optimizing medication management during the COVID-19 Pandemic: An implementation guide for post-acute and long-term care. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1362-5. DOI: 10.1111/jgs.16573
75. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvillemin A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Thérapie*. 2020;75(4):371-9. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
76. Gil-Navarro MV, Luque-Márquez R. Hospital pharmacy in the multidisciplinary team of COVID inpatient units. *Farm Hosp*. 2020;44(7):40-2. DOI: 10.7399/fh.11517
77. Harrigan JJ, Hubbard RA, Thomas S, Riello RJ, Bange E, Mamtani M, et al. Association between US administration endorsement of hydroxychloroquine for COVID-19 and outpatient prescribing. *J Gen Intern Med*. 2020;35(9):2826-8. DOI: 10.1007/s11606-020-05938-4
78. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308
79. Santolaya-Perrin R, García-Martín Á, Carrero-Fernández A, Torres-Santos-Olmo R. Hospital pharmacist experience in a multidisciplinary team in special care settings. *Farm Hosp*. 2020;44(7):36-9. DOI: 10.7399/fh.11512
80. Sevilla-Sánchez D, Tuset-Creus M. Pharmaceutical care in hospitalized patients. (Management of the COVID-19 pandemic crisis. A new challenge for pharmacy services). *Farm Hosp*. 2020;44(7):28-31. DOI: 10.7399/fh.11513
81. Slimano F, Baudouin A, Zerbit J, Toulemonde-Deldicque A, Thomas-Schoemann A, Chevrier R, et al. Cancer, immune suppression and coronavirus disease-19 (COVID-19): Need to manage drug safety (French Society for Oncology Pharmacy [SFPO] guidelines). *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102063. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102063
82. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):791-7. DOI: 10.1002/cpt.1866
83. Mohamed Ibrahim O, Ibrahim RM, Abdel-Qader DH, Al Meslamani AZ, Al Mazrouei N. Evaluation of telepharmacy services in light of COVID-19. *Telemed J E Health*. 2021;27(6):649-56. DOI: 10.1089/tmj.2020.0283
84. Como M, Carter CV, Larose-Pierre M, O'Dare K, Hall CR, Moblely J, et al. Pharmacist-led chronic care management for medically underserved rural populations in Florida during the COVID-19 pandemic. *Prev Chronic Dis*. 2020;17:200265. DOI: 10.5888/pcd17.200265
85. Elson EC, Oermann C, Duehlmeyer S, Bledsoe S. Use of telemedicine to provide clinical pharmacy services during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(13):1005-6. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa112
86. Hoti K, Jakupi A, Hetemi D, Raka D, Hughes J, Desselle S. Provision of community pharmacy services during COVID-19 pandemic: a cross sectional study of community pharmacists' experiences with preventative measures and sources of information. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(4):1197-206. DOI: 10.1007/s11096-020-01078-1
87. Ma C. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts. Panic or panacea, changing the pharmacist's role in pandemic COVID-19. *Hawaii J Heal Soc Welf*. 2020;79(7):234-5.
88. Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, et al. Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic. *Telepharmacy*. *Farm Hosp*. 2020;44(7):61-5. DOI: 10.7399/fh.11498
89. Thiessen K, Usery JB, López-Candales A. Pharmacists as frontline responders during COVID-19: roles and responsibilities need to be revisited. *J Ambul Care Manage*. 2020;43(4):312-6. DOI: 10.1097/JAC.0000000000000346
90. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-40. DOI: 10.7399/fh.11527
91. Yemm KE, Arnall JR, Cowgill NA. Necessity of pharmacist-driven nonprescription telehealth consults services in the era of COVID-19. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(15):1188. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa162
92. Mukattash TL, Jarab AS, Abu-Farha RK, Nusair M, Mukattash IL, Obaidat RM, et al. Willingness and readiness to test for COVID-19: A qualitative exploration of community pharmacists. *Int J Clin Pract*. 2020;74(12):e13620. DOI: 10.1111/ijcp.13620
93. Goode JVR, Page A, Burns A, Bernard S, Wheawill S, Gatewood SBS. The pharmacist's role in SARS-CoV-2 diagnostic testing. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(6):e19-32. DOI: 10.1016/j.japh.2020.08.017
94. Merks P, Religioni U, Bilmin K, Lewicki J, Jakubowska M, Waksmundzka-Walczuk A, et al. Readiness and willingness to provide immunization services after pilot vaccination training: A survey among community pharmacists trained and not trained in immunization during the COVID-19 pandemic in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):599. DOI: 10.3390/ijerph18020599
95. Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):2032-5. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.015
96. Bell JS, Reynolds L, Freeman C, Jackson JK. Strategies to promote access to medications during the COVID-19 pandemic. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(8):530-2. DOI: 10.31128/AJGP-04-20-5390
97. Passos MMB dos, Castoldi V de M, Soler O. The role of the pharmacist in the COVID-19 pandemic: An integrative review. *Res Soc Dev*. 2021;10(6):e27110615809. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.15809
98. Sami SA, Marma KKS, Chakraborty A, Singha T, Rakib A, Uddin MG, et al. A comprehensive review on global contributions and recognition of pharmacy professionals amidst COVID-19 pandemic: Moving from present to future. *Futur J Pharm Sci*. 2021;7(1):119. DOI: 10.1186/s43094-021-00273-9
99. Arain S, Thalapparambath R, Al Ghamdi FH. COVID-19 pandemic: Response plan by the Johns Hopkins Aramco Healthcare inpatient pharmacy department. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):2009-11. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.016



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Processes implemented and activities carried out by the pharmacists during the COVID-19 pandemic: A scoping review

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria

Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina

Grupo de Investigación, Promoción y Prevención Farmacéutica. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Author of correspondence

Pedro Amariles
Grupo de Investigación,
Promoción y Prevención Farmacéutica
Universidad de Antioquia. A.A.1226.
Calle 67 No. 53 – 108
Medellín, Colombia.

Email:
pedro.amariles@udea.edu.co

Received 9 November 2021;
Accepted 3 March 2022.
Early Access date (09/28/2022).
DOI: 10.7399/fh.13146

How to cite this paper

Amariles P, Monsalve M, Rivera-Cadavid M, Ceballos M, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A. Processes implemented and activities carried out by the pharmacists during the COVID-19 pandemic: A scoping review. Farm Hosp. 2022;46(6):350-8.

Abstract

Objective: To identify and summarize the processes implemented and the activities performed by community and hospital-based pharmacists during the COVID-19 pandemic.

Method: A scoping review was carried out of the PubMed/Medline database with the aim of identifying articles published until 30 June 2021. The PRISMA recommendations for this type of review were followed. The articles included were reviewed and classified according to their main characteristics and outcomes, according to population, concept and context. The processes and activities identified were grouped into three categories: those performed in community and hospital pharmacies, those performed essentially in community pharmacies, and those performed essentially in hospital pharmacies.

Results: A total of 629 articles were identified, of which 454 were excluded because they were unrelated to the object of the review and 81 due to meeting the exclusion criteria. So, 94 articles were included in the analysis. Most studies were conducted in Europe and the United States. During the COVID-19 pandemic, the processes implemented and the activities carried out in both community and hospital-based pharmacies included pharmaceutical care, efficient and timely management of services, information and education, psychological support, pharmacovigilance and telepharmacy. Processes implemented and activities carried out essentially in community pharmacies were those related to the detection

Resumen

Objetivo: Identificar y sintetizar los procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la farmacia comunitaria y hospitalaria durante la pandemia por COVID-19.

Método: Revisión sistemática exploratoria en PubMed/Medline de artículos publicados hasta el 30 de junio de 2021, siguiendo las recomendaciones PRISMA para este tipo de revisiones. Los artículos incluidos se clasificaron según sus principales características y resultados, acorde con la estructura: población, concepto y contexto. Los procesos y las actividades identificadas se agruparon en tres categorías: realizados en farmacia comunitaria y hospitalaria, llevados a cabo esencialmente en farmacia comunitaria y realizados esencialmente en farmacia hospitalaria.

Resultados: Se identificaron 629 artículos, de los cuales se excluyeron 454 por no estar en relación con el objeto de la revisión y 81 por los criterios de exclusión; por tanto, se incluyeron 94 en la revisión y análisis. La mayoría de los estudios se desarrollaron en Europa y Estados Unidos. Entre los procesos y actividades llevados a cabo por el farmacéutico durante la pandemia, tanto en farmacia comunitaria como en hospitalaria, destacaron: atención farmacéutica, gestión eficiente y oportuna de los servicios, información y educación, apoyo psicológico, farmacovigilancia y telefarmacia. En farmacia comunitaria destacaron también los relacionados con la detección de COVID-19 y derivación de pacientes, inmunización en farmacias, recomendaciones de cuidados en el hogar

KEYWORDS

COVID-19; Pharmacies; SARS-CoV-2; Pandemic; Pharmacists; Hospital pharmacy; Community pharmacy.

PALABRAS CLAVE

COVID-19; Farmacias; SARS-CoV-2; Pandemia; Farmacéuticos; Farmacia hospitalaria; Farmacia comunitaria.



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.

and referral of COVID-19 patients, testing and immunization, home care recommendations, and drug indications. Finally, processes and activities essentially occurring in hospital pharmacies included those related to participation in drug treatment research, drug evaluation and guidelines development, and to managing off-label drugs.

Conclusions: During the COVID-19 crisis, pharmacists have led and implemented processes aimed at mitigating the impact of the pandemic on the population's health. Pharmaceutical care, efficient and timely management of services, information and education, psychological support, pharmacovigilance and telepharmacy, both in community and hospital pharmacies, are the main processes implemented by pharmacists during the COVID-19 pandemic. These processes and activities, in addition to contributing to the control, prevention and effective and safe treatment of COVID-19; have ensured the implementation of biosecurity measures, proper dispensing of medication, the drug rational use, and the provision of evidence-based information and education.

Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2), the causative agent of COVID-19, was initially reported in Wuhan (China) in December 2019 and rapidly spread worldwide until it reached pandemic status¹. The resulting health crisis added to the problems related to prevention and appropriate treatment, drove society to look for urgent solutions. During that period, pharmacists rose to the occasion and contributed to minimizing the risk and to making rational, effective and safe decisions².

Some publications describe how, in addition to interventions and activities related to acquiring and dispensing medications and medical devices, pharmacists have carried out important functions in the realms of research into and prevention and mitigation of COVID-19. They also took on the responsibility to inform and educate the general public on the risks and preventive and pharmacotherapeutic measures to be adopted in the fight against COVID-19, and to identify and refer persons suspected to be infected with the disease^{3,4}. For that reason, the structured identification and the summarization of the information available on a global scale about the processes implemented and the activities carried out by pharmacists could favor the dissemination and practical implementation of the lessons learned, and the development of plans and strategies allowing a more effective adaptation and response to similar situations in the future. Against this background, the purpose of this review was to identify and summarize the main processes implemented and the activities carried out by community and hospital pharmacists during the COVID-19 pandemic.

Methods

A scoping review was carried out following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines extension for scoping reviews (PRISMA-ScR) checklist⁵.

Inclusion and exclusion criteria

The systematic review was directed at identifying studies containing information on the processes implemented and the activities carried out by community and hospital pharmacists during the COVID-19 pandemic. Studies of all kinds were selected, published in any country and pertaining to any healthcare domain. Inclusion criteria were as follows: 1) original studies analyzing the activities performed by pharmacists in connection with the COVID-19 pandemic; and 2) articles describing processes, activities, strategies or approaches related with the role of pharmacists during the pandemic. All articles included were reviewed and classified according to their main characteristics and results, following the recommendations for scoping reviews⁵.

The exclusion criteria were as follows:

- Studies focused on describing comorbidities or the diagnosis and treatment of COVID-19.
- Studies unrelated with COVID-19.
- Studies unrelated with pharmaceutical matters.
- Studies where full text was unavailable.

indicación farmacéutica. Entre los procesos realizados esencialmente en farmacia hospitalaria destacaron los relacionados con la participación en investigaciones de tratamientos farmacológicos, desarrollo de guías de utilización de medicamentos basadas en evidencia y manejo de medicamentos en indicaciones no aprobadas.

Conclusiones: Durante la pandemia por COVID-19, los farmacéuticos han liderado e implantado procesos orientados a mitigar su impacto en la salud de la población. Atención farmacéutica, gestión eficiente y oportuna de los servicios, información y educación, apoyo psicológico, farmacovigilancia y telefarmacia fueron los principales procesos y actividades realizados en farmacia comunitaria y hospitalaria durante la pandemia por COVID-19. Dichos procesos y actividades buscaron, además de contribuir al control, prevención y tratamiento efectivo y seguro de la COVID-19, asegurar la implantación de medidas de bioseguridad, la dispensación y uso adecuado de los medicamentos y la información y educación basadas en la mejor evidencia disponible.

Search strategy

A search of the literature was performed in the PubMed/Medline database of articles in English and Spanish published up to 30 June 2021, using the following MeSH search terms: "COVID-19" AND ("Pharmacy" OR "Pharmaceutical Services" OR "Pharmaceutical Services Online" OR "Community Pharmacy Services" OR "Pharmacists" OR "Pharmacies"). Three independent reviewers examined the titles and abstracts of all the articles found to determine whether they met the above-mentioned eligibility criteria. If the abstract of an article met the inclusion criteria, the full text was read and analyzed. Disagreements between the reviewers were resolved by discussion and consensus or, alternatively, by consultation with a fourth reviewer.

The following general and detailed information was recorded and tabulated in a specifically designed Microsoft Excel template:

- General information: language, name of first author, year of publication, continent, country, and publication type.
- Specific information of the processes implemented and the activities carried out by pharmacists in the community, hospital or community and hospital domains (processes and related activities).

Presentation of the data

The information identified in the course of this scoping review is presented following a narrative synthesis both in text and tables. Processes and activities were grouped into three categories depending on the area where they were carried out: community pharmacy, hospital-based pharmacy, and community and hospital-based pharmacy. In addition, a series of perspectives and challenges were included, which could serve as orientation for the processes implemented and activities performed in the community and hospital-based pharmacy settings.

Results

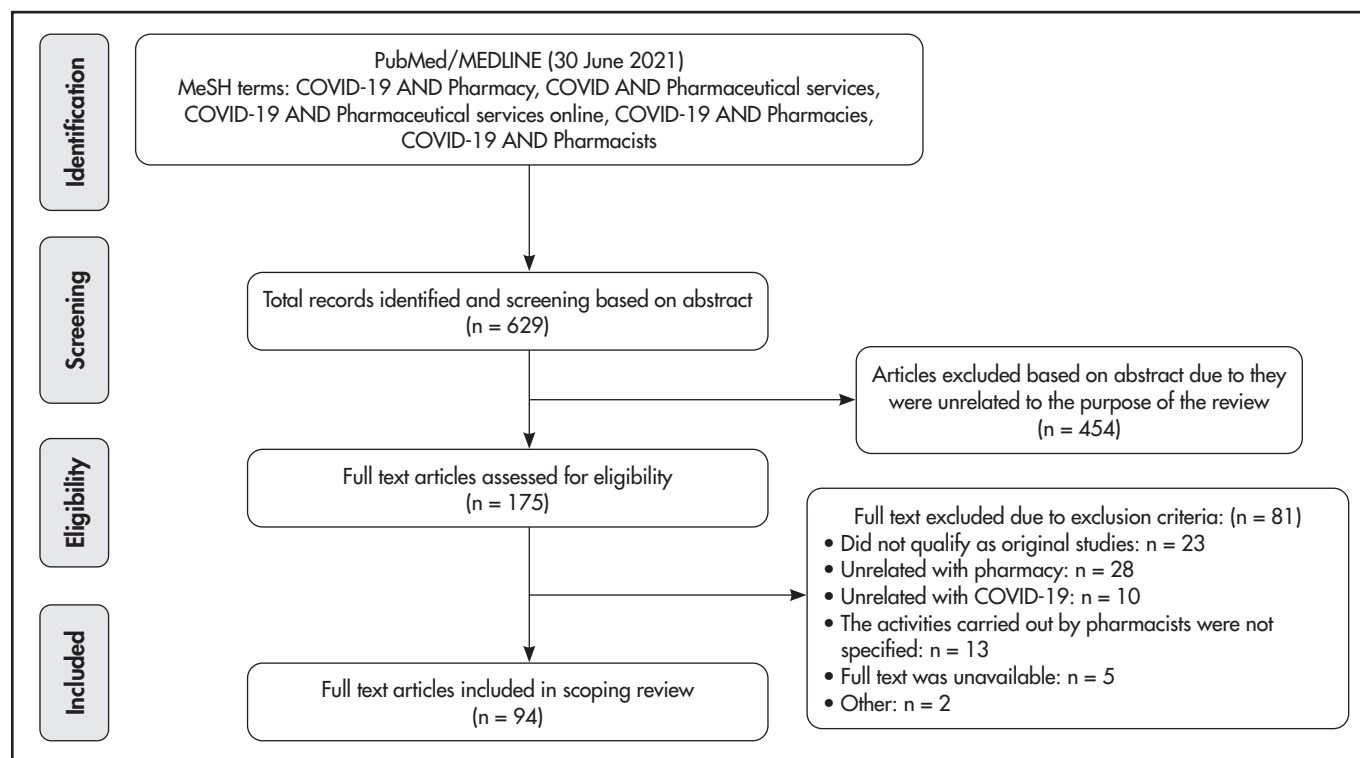
Articles included in the review

A total of 629 articles were identified, of which 454 were excluded on account of not being related with the purpose of the review and 81 because they did not meet the inclusion criteria. This means that the study sample was made of 94 articles, which contained relevant information on the processes implemented and the activities carried out by pharmacists during the pandemic (Figure 1). Of the 94 articles, 31 (33%) had been published in Europe and 25 (27%) in North America. A total of 78 (83%) articles had been published in English and 31 (33%) were commentary-type publications (Table 1).

Processes implemented and activities carried out by pharmacists during the COVID-19 pandemic

The review revealed that, during the study period, pharmacists made contributions related to the control, prevention, and treatment of COVID-19. The information concerning the processes implemented and the activities performed in each pharmacy domain is described below.

Figure 1. Flow diagram of articles included in the review.



1. Processes implemented and activities carried out by pharmacists in the settings of community and hospital pharmacy

Processes and activities in the community and hospital pharmacy setting were mainly concerned with: 1) pharmaceutical care; 2) efficient and timely management of services: effective and safe dispensing and management of medicines and medical devices; 3) information and education; 4) psychological support; 5) pharmacovigilance; and 6) telepharmacy. These processes and activities are described in table 2.

2. Processes implemented and activities carried out by pharmacists mainly in the setting of community pharmacy

In their role as first-line care institutions, community pharmacies have acted as suppliers of medicines, personal protection equipment (PPE) and hygiene and disinfection products. They have also provided information on the drug therapy indicated for persons with suspected COVID-19, detecting suspect cases and referring them to healthcare centers^{2,20,23,35,70}.

Table 1. Characteristics of the studies included in this scoping review

Characteristic	Category	Number (n = 94)	%
Language	English	78	83
	Spanish	16	17
Continent	Europe	31	33
	North America	25	27
	Asia	23	24
	Africa	8	9
	South America	4	4
	Oceania	3	3
	Type of publication	Commentary	31
Case report		20	22
Cross-sectional study		17	18
Review		14	15
Cohort study		4	4
Editorial		4	4
Letter to the editor		3	3
Cases and controls		1	1

- COVID-19 detection and patient referral. A significant number of community pharmacies have been authorized and trained to sell and perform rapid (particularly antigen) COVID-19 detection tests and to send samples to labs for analysis. Pharmacists have advised persons with suspected COVID-19 on how to take care of themselves at home and, in cases where symptoms persisted, referred consultations to a healthcare center^{2,7,9,20,23,43,92,93}.
- Pharmacy-based immunization. Community pharmacists have played a key role in the large-scale administration of vaccines against COVID-19 expanding access to immunization^{23,94}, and making available information on the safety and efficacy of vaccines^{15,95}. The involvement of pharmacists has contributed to optimizing visits to health institutions, to a wider availability of care and information⁶¹ and, ultimately, to wider accessibility, higher immunization rates, and greater amounts of information on the progress of vaccination^{23,42,69}.
- Home care. Community pharmacists have advised patients on the measures they must adopt at home if they suspect they may be infected with COVID-19, including proper hygiene and disinfection of surfaces and frequently used objects and utensils in order to decrease the spread of the virus^{7,20}.
- Pharmaceutical indication. When someone walks into a community pharmacy and asks "what can I take to resolve this minor ailment I have?" the pharmacist is allowed to provide the guidance requested. When consulted about minor ailments (self-limiting or uncomplicated conditions which can be identified and treated without medical intervention), community pharmacists indicate non-pharmacological interventions or over-the-counter drugs, or they may refer the person to a physician⁷. During the COVID-19 pandemic, consultations at community pharmacies increased due to a higher incidence of skin rashes, cough, colds, and gastrointestinal symptoms⁹⁵. In this role, pharmacists have contributed to reducing the risk of medicine stock-outs^{11,95} and the number of unnecessary health care consultations⁶.

Table 2. Processes implemented and activities carried out by community and hospital-based pharmacists

Author (country, year)	PROCESSES: ASSOCIATED ACTIVITIES
<p>Aruru <i>et al.</i>⁴ (United States, 2021); Al-Quteimat <i>et al.</i>⁶ (Jordan, 2021); Amariles <i>et al.</i>⁷ (Colombia, 2021); Adunlin <i>et al.</i>⁸ (United States, 2021); Hedima <i>et al.</i>⁹ (Nigeria, 2021); Hussain <i>et al.</i>¹⁰ (United States, 2021); Kretchy <i>et al.</i>¹¹ (Ghana, 2021); Li <i>et al.</i>¹² (China, 2021); Merks <i>et al.</i>¹³ (Poland, 2021); Okoro¹⁴ (Nigeria, 2021); Song <i>et al.</i>¹⁵ (China, 2021); Surapat <i>et al.</i>¹⁶ Thailand, 2021); Ta <i>et al.</i>¹⁷ (Pakistan, 2021); Visacri <i>et al.</i>¹⁸ (Brazil, 2021); Ying <i>et al.</i>¹⁹ (China, 2021); Zheng <i>et al.</i>²⁰ (China, 2021); Lemtiri <i>et al.</i>²¹ (United States 2020); Mallhi <i>et al.</i>²² (Pakistan, 2020); Strand <i>et al.</i>²³ (United States, 2020); Ung²⁴ (China, 2020).</p>	<p>Pharmaceutical care:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Follow-up of and guidance to patients simultaneously presenting with COVID-19 and a chronic disease. • Evaluation of the efficacy and safety of medicines analyzing drug-related adverse events and drug-drug/drug-disease interactions. • Working in conjunction with the medical team to ensure the continuity of treatment and proper dose adjustments and prescription adaptations. • Evaluating unnecessary drugs and incorporation of simpler dosing regimens. • Evaluation and follow-up of the effect of drugs with a narrow therapeutic margin are managed. • Self-management of the disease: aspects related to the safety, effectiveness and adherence to the drugs used for chronic diseases. • Drug reconciliation. • Preparation of evidence-based optimization guidelines relative to drug therapies and medical devices that can be used as a basis for clinical decision-making. • Implementation of protocols for drug treatment of delirium, nutritional support, antibiotic therapy, sedation/analgesia, and COVID-19 infection.
<p>Al-Quteimat <i>et al.</i>⁶ (Jordan, 2021); Amariles <i>et al.</i>⁷ (Colombia, 2021); Hussain <i>et al.</i>¹⁰ (United States, 2021); Merks <i>et al.</i>¹³ (Poland, 2021); Mallhi <i>et al.</i>²² (Pakistan, 2020); Ung²⁴ (China, 2020); Adam <i>et al.</i>²⁵ Canada, 2021); Badreldin <i>et al.</i>²⁶ (Saudi Arabia, 2021); Nigro <i>et al.</i>²⁷ (Brazil, 2021); Paul <i>et al.</i>²⁸ (United States, 2021); Schiller <i>et al.</i>²⁹ (United States, 2021); Sousa-Pinto <i>et al.</i>³⁰ (the Netherlands, 2021); Warr <i>et al.</i>³¹ (United States, 2021); Alexander <i>et al.</i>³² (United States, 2020); Alonso-Herreros <i>et al.</i>³³ (Spain, 2020); Siddiqui <i>et al.</i>³⁴ (UAE, 2020); Brey <i>et al.</i>³⁵ (South Africa, 2020); Cabañas <i>et al.</i>³⁶ (Spain, 2020); Chahine³⁷ (United States, 2020); Choo <i>et al.</i>³⁸ (United States, 2020); Climent-Ballester <i>et al.</i>³⁹ (Spain, 2020); Cochran <i>et al.</i>⁴⁰ (United States, 2020); Corregidor-Luna <i>et al.</i>⁴¹ (Spain, 2020); Czech <i>et al.</i>⁴² (Poland, 2020); David <i>et al.</i>⁴³ (Nigeria, 2020); Ding <i>et al.</i>⁴⁴ (China, 2020); García-Gil <i>et al.</i>⁴⁵ (Spain, 2020); Hashimoto <i>et al.</i>⁴⁶ (Japan, 2020); Hua <i>et al.</i>⁴⁷ (China, 2020); Larrouquere <i>et al.</i>⁴⁸ (Spain, 2020); Liu <i>et al.</i>⁴⁹ (China, 2020); Meng <i>et al.</i>⁵⁰ (China, 2020); Nguy <i>et al.</i>⁵¹ (Australia, 2020); Palomar-Fernández <i>et al.</i>⁵² (Spain, 2020); Peris-Martí <i>et al.</i>⁵³ (France, 2020); Shuman <i>et al.</i>⁵⁴ (United States, 2020); Sin <i>et al.</i>⁵⁵ (United States, 2020); Stergachis <i>et al.</i>⁵⁶ China, 2020); Strand <i>et al.</i>²³ (United States, 2020); Zaidi <i>et al.</i>⁵⁷ (UK, 2020); Wu <i>et al.</i>⁵⁸ (China, 2020).</p>	<p>Effective and timely management of services: effective and safe dispensing and use of medicines and medical devices:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Timely patient care and dispensing of the required medications. • Proper stock-taking of essential medicines and medical devices. • Continuous supply and delivery of critical, high-risk, complex or restricted medications. • Coordination with other healthcare providers to optimize central compounding of extemporaneous or pharmacy-based formulations. • Design of national emergency drug formularies and monitoring of potential stockouts resulting from the pandemic. • Adoption of biosecurity measures such as social distancing, hygiene and disinfection protocols, wearing of personal protection equipment and workflow modifications with a view to minimizing the risk of transmission and replication of the virus. • Drug supply, implementation of COVID-19 medication protocols and technical and information support on personal protective equipment. • Participation in the construction of hospitals and pharmaceutical care areas dedicated to the treatment of mild COVID-19 infection cases. • Implementation of primary care dispensing systems, including home dispensing systems. • Implementation of personalized dispensing systems in health centers, seeking to facilitate patient care, optimize drug administration and minimize exposure of the health staffs.

Table 2 (cont.). Processes implemented and activities carried out by community and hospital-based pharmacists

Author (country, year)	PROCESSES: ASSOCIATED ACTIVITIES
<p>Al-Quteimat et al.⁶ (Jordan, 2021); Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Merks et al.¹³ (Poland, 2021); Mallhi et al.²² (Pakistan, 2020); Ung²⁴ (China, 2020); Chahine³⁷ (United States, 2020); Alhamad et al.⁵⁹ (Jordan, 2021); Bahlol et al.⁶⁰ (Egypt, 2021); Erku et al.⁶¹ (Australia, 2021); Alderman et al.⁶² (United States, 2020); Bhat et al.⁶³ (United States, 2020); Cerbin-Koczorowska et al.⁶⁴ (Poland, 2020); Fan et al.⁶⁵ (United States, 2020); Kasahun et al.⁶⁶ (Ethiopia, 2020); Herranz-Alonso et al.⁶⁷ (Spain, 2020); Mahmoudjafari et al.⁶⁸ (United States, 2020).</p>	<p>Information and education:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informing and educating the general public on the general characteristics of the virus, use and interpretation of diagnostic tests, potential treatments of the disease and mitigation and prevention measures against COVID-19 infection. • Sending of reminders to keep up and improve the patients' adherence to treatment. • Design and implementation of communication tools, including leaflets, webinars, patient counseling, email, posters, TV shows, bulletins, events, and meetings on health promotion. • Systematic participation in radio shows to discuss the important of prevention, control and a thorough understanding of the medication for COVID-19.
<p>Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Ta et al.¹⁷ (Pakistan, 2021); Zheng et al.²⁰ (China, 2021); David et al.⁴³ (Nigeria, 2020); Kasahun et al.⁶⁶ (Ethiopia, 2020); Hayden et al.⁶⁹ (Ireland, 2020); Luykx et al.⁷⁰ (the Netherlands, 2020).</p>	<p>Psychological support:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Providing mental health support to patients who required this service during the pandemic, taking into consideration the patients' emotional status and identifying those presenting with excessive anxiety, concern or fear. • In hospital environments, when pharmacists considered that a patient required psychological evaluation or treatment, they immediately notified the relevant healthcare providers. Community pharmacies, for their part, exchanged a wealth of information with health institutions to optimize referrals. • Implementation of online psychotherapy services by pharmacists and psychiatrists in an attempt to minimize isolation and reduce the transmission and spread of the virus.
<p>Al-Quteimat et al.⁶ (Jordan, 2021); Amariles et al.⁷ (Colombia, 2021); Adunlin et al.⁸ (United States, 2021); Ta et al.¹⁷ (Pakistan, 2021); Mallhi et al.²² (Pakistan, 2020); Alonso-Herreros et al.³³ (Spain, 2020); Larrouquere et al.⁴⁸ (France, 2020); Wu et al.⁵⁸ (China, 2020); Diaby et al.⁷¹ (United States, 2021); Alshamrani et al.⁷² (Saudi Arabia, 2020); Aranguren-Oyazábal et al.⁷³ (Spain, 2020); Brandt et al.⁷⁴ (United States, 2020); Gérard et al.⁷⁵ (France, 2020); Gil-Navarro et al.⁷⁶ (Spain, 2020); Harrigan et al.⁷⁷ (United States, 2020); Lund et al.⁷⁸ (Denmark, 2020); Santolaya-Perrin et al.⁷⁹ (Spain, 2020); Sevilla-Sánchez et al.⁸⁰ (Spain, 2020); Slimano et al.⁸¹ (France, 2020); Sun et al.⁸² (China, 2020).</p>	<p>Pharmacovigilance:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementation of measures to protect persons from substandard or falsified medical products or with false information on effectiveness in COVID-19. • Generation or dissemination of alerts regarding off-label use of medicines. • Implementation of spontaneous reporting systems to detect adverse drug reactions and to identify possible signals. • Assisting for networks of toxicological or medicinal information centers. • Implementation of tools to help oncologists and pharmacists to identify possible drug related problems, due to antineoplastic-interactions with off-label or experimental drugs.
<p>Adunlin et al.⁸ (United States, 2021); Merks et al.¹³ (Poland, 2021); Sousa-Pinto et al.³⁰ (the Netherlands, 2021); Mohamed-Ibrahim et al.⁸³ (UAE, 2021); Como et al.⁸⁴ (United States, 2020); Elson et al.⁸⁵ (UK, 2020); Hoti et al.⁸⁶ (Kosovo, 2020); Ma⁸⁷ (United States, 2020); Mallhi et al.²² (Pakistan, 2020); Margusino-Framiñán et al.⁸⁸ (Spain, 2020); Thiessen et al.⁸⁹ (United States, 2020); Tortajada-Goitia et al.⁹⁰ (Spain, 2020); Yemm et al.⁹¹ (Ireland, 2020).</p>	<p>Telepharmacy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Implementation of remote consultations as a strategy to minimize exposure and extend the service to outpatients or to those requiring hospital-use medication. • Implementation of remote communication and telephone assistance strategies aimed at minimizing physical contact between healthcare providers and suspected or confirmed patients with on COVID-19. • Capacity-building of pharmacists in the area of telepharmacy. • Implementation of computer apps based on the fourth industrial revolution, which allow the retrieval of information on the disease and on its treatment. Such applications are capable of generating automated evidence-based responses to the most common doubts and questions.

3. Processes implemented and activities carried out by pharmacists mainly in the setting of hospital pharmacy

Within hospitals, pharmacists have been instrumental in guaranteeing the supply of medicines and other products required for the management of COVID-19^{20,53}. They have also implemented the technological tools needed for monitoring and sending out prescribed medicines and they have participated in the development of care protocols for COVID-19 patients⁴¹.

- Participation in research into pharmacological treatments. Hospital pharmacists have participated in the development of clinical trials geared

toward evaluating the efficacy and safety of the drugs used for treating patients hospitalized for COVID-19⁷. As regards clinical trials on COVID-19 vaccines, they have been part of programs aimed at monitoring adverse events associated to the vaccines^{7,15,49}.

- Development of evidence-based guidelines for medication use. In an endeavor to mitigate the effects of COVID-19, pharmacists have worked hand in hand with physicians to improve the quality of care provided to patients by making dose adjustments for medications in accordance with pharmacokinetic, pharmacodynamics and clinical criterions. This has resulted in a more appropriate, effective and safe use of medications and has freed up staff time for taking care of other patients⁷⁴.

- Off-label use of medicines for COVID-19. The search of alternatives for the treatment of COVID-19 has led to use the some medicines that have not been approved for COVID-19^{68,74,86}. Such was the case of azithromycin, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir and nonsteroidal anti-inflammatory drugs⁸⁰, among others⁷⁸. This has resulted in the need for stricter surveillance to identify drug-related adverse events and closer monitoring of the positive and negative outcomes of the use of those medicines⁷⁵.

Challenges for the pharmaceutical profession arising from the COVID-19 pandemic

The articles reviewed underscore the existence of several challenges in connection with the development and strengthening of pharmacists' competencies for mitigating, controlling, and treating COVID-19 and other emerging infections. Such challenges include:

- Preserving the pharmacy staff's physical and mental health; adopting the required biosecurity measures and modifying workflows accordingly trying to minimize the risk of that patients or the pharmacy staff may get infected^{7,20,23,34,35,43,70}.
- Monitoring the stock of essential medications and other medical devices, guarantying medicines supply chain, and therefore that they can be dispensed as required^{7,20,23,35,43,54,26,70}.
- Improving healthcare coverage and ensuring that the patients' needs are met, upholding the principles of high-quality pharmaceutical care and the recognition of the role of pharmacists as primary healthcare providers^{1,17,23}.
- Optimizing the regulatory processes associated with the evaluation and presentation of the best available evidence for the inclusion of medicines and other pharmaceutical products in clinical guidelines^{65,68,96}.
- Managing and optimizing hospital bed occupancy and participating in disaster recovery plans at an institutional level^{29,50,58}.
- Preparing isolation, hygiene and disinfection protocols for different hospital areas, increasing pharmacists' competencies in the epidemiological and clinical aspects of COVID-19^{27,55,72}.
- Optimizing patient information and education, ensuring that the public and other healthcare providers are kept informed on the emerging evidence on vaccines and treatments against COVID-19^{5,23,69,95}.
- Implementing information and education services based on the use of information and communication technologies (telepharmacy, telesupport, and teleguidance)^{23,33,41,44,86,87,89}.
- Implementing innovative educational tools to improve patient education and satisfaction^{60,61,65}.
- Designing and implementing free-of-charge online training sessions geared towards the pharmaceutical community on COVID-19 and associated prevention and treatment strategies^{59,63,67}.
- Optimizing the conditions under which remote work takes place, video-consultations are conducted, and telehealth is enforced with a view to improving patient access to healthcare and ensuring continuity of pharmaceutical care and activities^{23,41,47,86,89,91}.
- Ensuring that pharmacy services are provided 24 hours a day, 7 days a week, in line with the demand arising out of the COVID-19 pandemic^{67,80,85,88}.
- Creating spaces for disseminating educational contents and information on COVID-19 and other diseases with a significant impact on public health^{59,63,67}.
- Providing psychological support to patients, identifying those with excessive levels of anxiety, concern or fear^{3,17,66}.
- Optimizing pharmacovigilance programs, including the monitoring of the adverse effects of medicines used off-label. Such results should be reported so as to minimize the potential risks derived from using the said medications^{33,73,75,76,78}.
- Evaluating the inclusion of medicines and medical devices according to the best evidence available^{2,74,77}.
- Participating in multidisciplinary teams through pharmacotherapy follow-up of patients with chronic conditions^{73,75,76,78,79,82}.
- Implementing home dispensing systems, promoting the use of telepharmacy as a way of minimizing the risk of infection of both patients and healthcare providers^{44,48,53,69,74,77}.

- Managing drug-drug interactions in polymedicated patients and those with comorbidities^{6,8,17,25,80}.

Discussion

This scoping review identified and summarized the processes implemented and the activities carried out by pharmacists during the COVID-19 pandemic. Such processes and activities have revolved around the control of the disease, the prevention of the spread of infection, and the treatment of the condition in individuals who developed it. In short, the processes implemented and the activities carried out by community and hospital pharmacists were aimed at ensuring continuous and timely access to medicines, medical devices and PPE, pharmaceutical care, health information and education, and at implementing biosecurity measures. Most of the processes and activities identified were carried out both in community and hospital pharmacies and underscore the importance of the work done and the contribution made by the pharmaceutical profession during the pandemic^{2,23,24,53,64,86}.

As regards the processes implemented both by community and hospital pharmacies, special mention should be made of telepharmacy, a strategy that has allowed to provide different kinds of pharmacy services. Several authors, including Ding *et al.*⁴⁴ have shown that the implementation of home dispensing systems and the use of telephone-based communication have made it possible to keep drug dispensing services running and ensure that pharmacists could communicate with their patients whenever necessary so that the latter could get appropriate levels of support and advice. Hua *et al.*⁴⁷, for their part, proposed an information and education model based on the implementation of a module-based radio station to disseminate information to patients on the rational use of medications.

In the community pharmacies setting, several processes were identified related with detection of COVID-19 and patient referrals, vaccination at the pharmacies, home care recommendations and pharmacist-based indications. Moreover, some publications report on the activities carried out by pharmacists with regard to regulatory and educational matters^{65,74,96}. In this connection, Amariles *et al.*³ proposed a route that could be followed by pharmacists to contribute to timely detection and to the referral of patients with suspected COVID-19. The route has three possible entry points: anti-influenza medicines, symptoms compatible with a COVID-19 infection, or a request for disinfectant products or protective products such as antiseptic gels or face masks. Education on selfcare is often accompanied by an assessment of symptoms and signs compatible with the disease and, when a case is identified, it is immediately reported to the health authorities³. In essence, it is paramount that pharmacies advise patients on the symptoms associated with the virus, dispense medicines and PPE, educate patients on selfcare, and report possible cases to the designated telephone lines^{2,3,23,35,70}.

As regards hospital pharmacies, the most frequently mentioned processes had to do with the participation of pharmacists in research projects on drug treatments, the development of guidelines on the evidence-based use of medicines, and the follow of medicines used off-label^{48,78,97,98}. In addition, hospital pharmacists have actively participated in drug administration programs, in following up on potential drug-drug interactions, and in joining the physicians' clinical guidance and investigation efforts to enhance the prescription process⁹⁸.

It should be mentioned that Chinese field hospitals implemented dispensing and administration protocols for antipyretic analgesics, antimicrobials and, generally, the drugs necessary to treat non-communicable chronic conditions and the drugs used in the context of emergencies and resuscitation^{50,99}. In this regard, hospital pharmacists have been made their decisions based on the follow-up and evaluation of the effectiveness and safety of medicines, contributing to achieving the best possible therapeutic results in patients with COVID-19.

The present study identified two similar reviews related to the role played by pharmacists during the COVID-19 pandemic. Visacri *et al.*¹⁸ carried out a scoping review describing and identifying the basic services provided by pharmacists during the pandemic, and Peris-Martí *et al.*⁵³ described the implementation of pharmaceutical care in a rehabilitation facility, considering the lessons learnt with a view to their future application. Other publications, not identified by our search, also bear some

similarities with the present article. Passos *et al.*⁹⁷ performed a comprehensive literature review trying to determine the role of pharmacists during the COVID-19 pandemic in the 2019-2020 period; and Sami *et al.*⁹⁸ described the contributions of pharmacies in the community, hospital and industrial domains.

The present review covered the period until 30 June 2021 and summarized in text and table format the processes implemented and the activities carried out by pharmacists, broken down into three categories: community and hospital pharmacies, mainly community pharmacies, and mainly hospital pharmacies. In addition, this review presents the challenges that will be faced by community and hospital-based pharmacists in the future in their endeavor to effectively adapt and respond to situations akin to the COVID-19 pandemic.

The COVID-19 pandemic has accelerated the consolidation of some pharmaceutical services, including telepharmacy, pharmacy-based vaccination and the screening of cases with suspected health problems. Further studies must be conducted whose design allows an assessment of the effectiveness of these processes and activities in achieving pharmacists' long-sought goal of contributing the best possible health outcomes.

This review presents with several limitations, among them restricting the search to articles published in English and Spanish. Another limitation was the use of only one database (PubMed/Medline) as some relevant studies may have been left out as a result of not being indexed in that database. Moreover, the rapid increase in the number of publications on COVID-19 these days means that studies relevant to the research published after the established search period were left out. Finally, due to its exploratory nature, this systematic review did not analyze the quality of the studies included.

In conclusion, this scoping review identified and summarized the processes implemented and the activities carried out by pharmacists during the COVID-19 pandemic. Although further studies are required whose methodological design allows drawing conclusions with higher levels of evidence, the information identified demonstrates that community and hospital-based

pharmacists have played a key role in the prevention and, consequently, the reduction of the spread of the virus around the world. Their efforts have been directed at minimizing the infection risk, ensuring adequate dispensing of medicines and other medical devices, and achieving the best results possible with the drugs used, minimizing the risk of drug-related adverse events and drug-drug interactions. Pharmacists also played a significant role by providing patients with information and education on the drugs administered, particularly on the safety and efficacy of vaccines.

Funding

The Pharmaceutical Promotion and Prevention Group received funding from the 2018-2019 sustainability program of the Research Development Committee of the University of Antioquia and from the #UdeARespondeAL-COVID-19 initiative.

Acknowledgements

The authors would like to express their gratitude to the #UdeARespondeAL-COVID-19 initiative and to Jaime Alejandro Hincapié García and Johan Granados Vega, professors at the University of Antioquia, for their contributions and suggestions while the manuscript was being prepared.

Conflict of interests

No conflict of interests.

Presentation at congresses

A summary of the article was submitted to and accepted by (in poster format) the VI Colombian Pharmaceutical Care Congress to be held from 11-13 November 2021.

Bibliography

- Pascarella G, Strumia A, Piliago C, Bruno F, Del Buono R, Costa F, *et al.* COVID-19 diagnosis and management: a comprehensive review. *J Intern Med.* 2020;288(2):192-206. DOI: 10.1111/joim.13091
- Castro-Balado A, Varela-Rey I, Bandín-Vilar EJ, Busto-Iglesias M, García-Quintanilla L, Mondelo-García C, *et al.* Clinical research in hospital pharmacy during the fight against COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(7):66-70. DOI: 10.7399/fh.11494
- Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. How to link patients with suspicious COVID-19 to health system from the community pharmacies? A route proposal. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1988-9. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.007
- Aruru M, Truong HA, Clark S. Pharmacy Emergency Preparedness and Response (PEPR): A proposed framework for expanding pharmacy professionals' roles and contributions to emergency preparedness and response during the COVID-19 pandemic and beyond. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1967-77. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.002
- Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al.* PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169(7):467-73. DOI: 10.7326/M18-0850
- Al-Quteimat OM, Amer AM. SARS-CoV-2 outbreak: How can pharmacists help? *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(2):480-2. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.018
- Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. Pharmacist's role and pharmaceutical care during the COVID-19 pandemic. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1318:605-22. DOI: 10.1007/978-3-030-63761-3_33
- Adunlin G, Murphy PZ, Manis M. COVID-19: How can rural community pharmacies respond to the outbreak? *J Rural Health.* 2021;37(1):153-5. DOI: 10.1111/jrh.12439Ta
- Hedima EW, Adeyemi MS, Ikunaiye NY. Community pharmacists: On the frontline of health service against COVID-19 in LMICs. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1964-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.013
- Hussain R, Dawoud DM, Babar ZUD. Drive-thru pharmacy services: A way forward to combat COVID-19 pandemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1920-4. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.015
- Kretchy IA, Asiedu-Danso M, Kretchy JP. Medication management and adherence during the COVID-19 pandemic: Perspectives and experiences from low- and middle-income countries. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2023-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.007
- Li X, Li Y, Guo S, Liu W. Drug evaluation and pharmaceutical care in a critically ill COVID-19 patient. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2020;58(10):568-74. DOI: 10.5414/CP203772
- Merks P, Jakubowska M, Drelich E, Świczekowski D, Bogusz J, Bilmin K, *et al.* The legal extension of the role of pharmacists in light of the COVID-19 global pandemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1807-12. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.033
- Okoro RN. COVID-19 pandemic: The role of community pharmacists in chronic kidney disease management supportive care. *Res Soc Adm Pharm.* 2021;17(1):1925. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.008
- Song Z, Hu Y, Zheng S, Yang L, Zhao R. Hospital pharmacists' pharmaceutical care for hospitalized patients with COVID-19: Recommendations and guidance from clinical experience. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2027-31. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.027
- Surapat B, Sungkanuparph S, Kirdlar S, Lekpittaya N, Chunnguleum K. Role of clinical pharmacists in telemonitoring for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(1):236-9. DOI: 10.1111/jcpt.13293
- Ta QTH, Nadeem MF, Matti N, Parveen S, Jawad M. COVID-19 and role of pharmacist in correctional facilities. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):2042-3. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.024
- Visacri MB, Figueiredo IV, Lima TM. Role of pharmacist during the COVID-19 pandemic: A scoping review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1799-806. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.003

19. Ying W, Qian Y, Kun Z. Drugs supply and pharmaceutical care management practices at a designated hospital during the COVID-19 epidemic. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1978-83. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.001
20. Zheng S, Yang L, Zhou P, Li H, Liu F, Zhao R. Recommendations and guidance for providing pharmaceutical care services during COVID-19 pandemic: A China perspective. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1819-24. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.012
21. Lemtiri J, Matusik E, Cousein E, Lambiotte F, Elbeki N. The role of the critical care pharmacist during the COVID-19 pandemic. *Ann Pharm Fr.* 2020;78(6):464-8. DOI: 10.1016/j.jpsps.2021.07.010
22. Mallhi TH, Liaqat A, Abid A, Khan YH, Alotaibi NH, Alzarea AI, *et al.* Multilevel engagements of pharmacists during the COVID-19 pandemic: The way forward. *Front public Heal.* 2020;8:561924. DOI: 10.3389/fpubh.2020.561924
23. Strand MA, Bratberg J, Eukel H, Hardy M, Williams C. Community pharmacists' contributions to disease management during the COVID-19 pandemic. *Prev Chronic Dis.* 2020;17:e69. DOI: 10.5888/pcd17.200317
24. Ung COL. Community pharmacist in public health emergencies: Quick to action against the coronavirus 2019-nCoV outbreak. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(4):583-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.02.003
25. Adam JP, Khazaka M, Charikhi F, Clervil M, Huot DD, Jebailey J, *et al.* Management of human resources of a pharmacy department during the COVID-19 pandemic: Take-aways from the first wave. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1990-6. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.10.014
26. Badreldin HA, Atallah B. Global drug shortages due to COVID-19: Impact on patient care and mitigation strategies. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1946-9. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.017
27. Nigro F, Tavares M, Sato de Souza de Bustamante Monteiro M, Toma HK, Faria de Freitas ZM, De Abreu Garófalo D, *et al.* Changes in workflow to a university pharmacy to facilitate compounding and distribution of antiseptics for use against COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1997-2001. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.09.016
28. Paul AK, Bogart T, Schaber AR, Cutchins DC, Robinson RF. Alaska pharmacists: First responders to the pandemic in the last frontier. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2021;61(1):e35-8. DOI: 10.1016/j.japh.2020.09.008
29. Schiller DS, Fulman M, Champagne J, Awad N. COVID-19 pandemic planning, response, and lessons learned at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(17):1371-4. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa179>
30. Sousa Pinto G, Hung M, Okoya F, Uzman N. FIP's response to the COVID-19 pandemic: Global pharmacy rises to the challenge. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1929-33. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.004
31. Warr D, Storey E, Denys M, Brown S, Rose C. Providing pharmacy services in a basketball arena: Reflections on building a pharmacy in a COVID-19 surge facility. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(5):416-25. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa418
32. Alexander M, Jupp J, Chazan G, O'Connor S, Chan A. Global oncology pharmacy response to COVID-19 pandemic: Medication access and safety. *J Oncol Pharm Pract.* 2020;26(5):1225-9. DOI: 10.1177/1078155220927450
33. Alonso-Herreros JM, Berisa-Prado S, Cañete-Ramírez C, Dávila-Pousa C, Flox-Benítez MDP, Ladrón de Guevara-García M, *et al.* Hospital pharmacy compounding against COVID-19 pandemic. *Farm Hosp.* 2020;44(7):49-52. DOI: 10.7399/fh.11492
34. Siddiqui MA, Abdeldayem A, Abdel Dayem K, Mahomed SH, Diab MJ. Pharmacy leadership during emergency preparedness: Insights from the Middle East and South Asia. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(15):1191-4. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa133
35. Brey Z, Mash R, Goliath C, Roman D. Home delivery of medication during coronavirus disease 2019, Cape Town, South Africa: Short report. *African J Prim Health Care Fam Med.* 2020;12(1):2449. DOI: 10.4102/phcfm.v12i1.2449
36. Cabañas MJ, Gorgas MQ. The pharmacist facing the logistics of safely dispensing, storing and preserving drugs in healthcare units. *Farm Hosp.* 2020;44(7):53-6. DOI: 10.7399/fh.11495
37. Chahine EB. The role of pharmacists in the fight against COVID-19. *Sr Care Pharm.* 2020;35(7):286-91. DOI: 10.4140/TCP.n.2020.286
38. Choo EK, Rajkumar SV. Medication shortages during the COVID-19 crisis: What we must do. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(6):1112-5. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.04.001
39. Climent-Ballester S, Selva-Otaolauruchi J. Hospital pharmacy: Comprehensive management of medical devices during SARS-CoV-2. *Farm Hosp.* 2020;44(7):21-3. DOI: 10.7399/fh.11486
40. Cochran G, Bruneau J, Cox N, Gordon AJ. Medication treatment for opioid use disorder and community pharmacy: Expanding care during a national epidemic and global pandemic. *Subst Abuse.* 2020;41(3):269-74. DOI: 10.1080/08897077.2020.1787300
41. Corregidor-Luna L, Hidalgo-Correas FJ, García-Díaz B. Pharmaceutical management of the COVID-19 pandemic in a mid-size hospital. *Farm Hosp.* 2020;44(7):11-6. DOI: 10.7399/fh.11499
42. Czech M, Balcerzak M, Antczak A, Byliniak M, Piotrowska-Rutkowska E, Drozd M, *et al.* Flu Vaccinations in Pharmacies-A Review of Pharmacists Fighting Pandemics and Infectious Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(21):1-12. DOI: 10.3390/ijerph17217945
43. David KB, Adebisi YA. Proposed model for hospital and community pharmacy services during COVID-19 pandemic in Nigeria. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(5):544-5. DOI: 10.1111/ijpp.12652
44. Ding L, She Q, Chen F, Chen Z, Jiang M, Huang H, *et al.* The internet hospital plus drug delivery platform for health management during the COVID-19 pandemic: Observational study. *J Med Internet Res.* 2020;22(8):e19678. DOI: 10.2196/19678
45. García-Gil M, Velayos-Amo C. Hospital Pharmacist experience in the intensive care unit: Plan COVID. *Farm Hosp.* 2020;44(7):32-5. DOI: 10.7399/fh.11510
46. Hashimoto T, Sawano T, Ozaki A, Tsubokura M, Tsuchiya T. Need for more proactive use of pharmacists in the COVID-19 pandemic following lessons learnt from the Great East Japan Earthquake. *J Glob Health.* 2020;10(2):020309. DOI: 10.7189/jogh.10.020397
47. Hua XL, Gu M, Zeng F, Hu H, Zhou T, Zhang Y, *et al.* Pharmacy administration and pharmaceutical care practice in a module hospital during the COVID-19 epidemic. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(3):431-8.e1. DOI: 10.1016/j.japh.2020.04.006
48. Larrouquere L, Gabin M, Poingt E, Mouffak A, Hlavaty A, Lepelley M, *et al.* Genesis of an emergency public drug information website by the French Society of Pharmacology and Therapeutics during the COVID-19 pandemic. *Fundam Clin Pharmacol.* 2020;34(3):389-96. DOI: 10.1111/fcp.12564
49. Liu S, Luo P, Tang M, Hu Q, Polidoro JP, Sun S, *et al.* Providing pharmacy services during the coronavirus pandemic. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):299-304. DOI: 10.1007/s11096-020-01017-0
50. Meng L, Qiu F, Sun S. Providing pharmacy services at cabin hospitals at the coronavirus epicenter in China. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(2):305-8. DOI: 10.1007/s11096-020-01020-5
51. Nguy J, Hitchen SA, Hort AL, Huynh C, Rawlins MDM. The role of a Coronavirus disease 2019 pharmacist: an Australian perspective. *Int J Clin Pharm.* 2020;42(5):1379-84. DOI: 10.1007/s11096-020-01067-4
52. Palomar-Fernández C, Álvarez-Díaz A. Hospital Pharmacy Service: Facing the logistics of medicines procurement. *Farm Hosp.* 2020;44(7):1720. DOI: 10.7399/fh.11489
53. Peris-Martí JF, Bravo-José P, Sáez-Lleó C, Fernández-Villalba E. Specialized pharmaceutical care in social health centers in the times of COVID-19. *Farm Hosp.* 2020;44(7):43-8. DOI: 10.7399/fh.11493
54. Shuman AG, Fox E, Unguru Y. Preparing for COVID-19-related drug shortages. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17(8):928-31. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-362VP
55. Sin JH, Ian Richards I, Ribisi MS. Maintaining comprehensive pharmacy services during a pandemic: Recommendations from a designated COVID-19 facility. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(18):1522-8. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa194
56. Stergachis A. Preparing pharmacies for the surge of patients with COVID-19: Lessons from China. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(3):423-4. DOI: 10.1016/j.japh.2020.04.005
57. Zaidi STR, Hasan SS. Personal protective practices and pharmacy services delivery by community pharmacists during COVID-19 pandemic: Results from a national survey. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1832-7. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.07.006
58. Wu J, Shen B, Li D, Song W, Li J, Zhang M, *et al.* Pharmacy services at a temporary COVID-19 hospital in Wuhan, China. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(15):1186-7. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa160
59. Alhamad H, Abu-Farha R, Albahar F, Jaber D. Public perceptions about pharmacists' role in prescribing, providing education and delivering medications during COVID-19 pandemic era. *Int J Clin Pract.* 2021;75(4):e13890. DOI: 10.1111/ijcp.13890
60. Bahlol M, Dewey RS. Pandemic preparedness of community pharmacies for COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1888-96. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.009
61. Erku DA, Belachew SA, Abhra S, Sinnalareddy M, Thomas J, Steadman KJ, *et al.* When fear and misinformation go viral: Pharmacists' role in deterring medication misinformation during the "infodemic" surrounding COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(1):1954-63. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.04.032
62. Alderman C. On the Pharmacy Radar: COVID-19 and Older People. *Sr Care Pharm.* 2020;35(5):190-4. DOI: 10.4140/TCP.n.2020.190
63. Bhat S, Farraye FA, Moss AC. Impact of clinical pharmacists in inflammatory bowel disease centers during the COVID-19 pandemic. *Am J Gastroenterol.* 2020;115(9):1532-3. DOI: 10.14309/ajg.0000000000000787

64. Cerbin-Koczorowska M, Waszyk-Nowaczyk M, Przymuszala P. Pharmacists' preparedness to patients education at the time of pandemic-A cross-sectional study with an example of SARS-CoV-2 outbreak in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(18):6659. DOI: 10.3390/ijerph17186659
65. Fan A, Kamath M. Pharmacist-driven education for solid organ transplant recipients in the COVID-19 era. *Clin Transplant*. 2020;34(8):e14013. DOI: 10.1111/ctr.14013
66. Kasahun GG, Kahsay GM, Asayehegn AT, Demoz GT, Desta DM, Gebretekle GB. Pharmacy preparedness and response for the prevention and control of coronavirus disease (COVID-19) in Aksum, Ethiopia; a qualitative exploration. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):913. DOI: 10.1186/s12913-020-05763-9
67. Herranz-Alonso A, Rodríguez-González CG, Sarobe-González C, Álvarez-Díaz A, Sanjurjo-Sáez M. Pharmacy department management and organization. *Farm Hosp*. 2020;44(7):5-10. DOI: 10.7399/fh.11514
68. Mahmoudjafari Z, Alexander M, Roddy J, Shaw R, Shigle TL, Timlin C, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Pharmacy Special Interest Group Position statement on pharmacy practice management and clinical management for COVID-19 in hematopoietic cell transplantation and cellular therapy patients in the United States. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(6):1043-9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.04.005
69. Hayden JC, Parkin R. The challenges of COVID-19 for community pharmacists and opportunities for the future. *Ir J Psychol Med*. 2020;37(3):198-203. DOI: 10.1017/ipm.2020.52
70. Luykx JJ, Van Veen SMP, Risselada A, Naarding P, Tjinkink JK, Vinkers CH. Safe and informed prescribing of psychotropic medication during the COVID-19 pandemic. *Br J Psychiatry*. 2020;217(3):471-4. DOI: 10.1192/bjp.2020.92
71. Diaby V, Almutairi RD, Chen Z, Moussa RK, Berthe A. A pharmacovigilance study to quantify the strength of association between the combination of antifolate drugs and azithromycin and cardiac arrhythmias: implications for the treatment of COVID-19. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2021;21(1):159-68. DOI: 10.1080/14737167.2021.1851600
72. Alshamrani M, AlHarbi A, Alkhudair N, AlNajjar F, Khan M, Obaid A Ben, et al. Practical strategies to manage cancer patients during the COVID-19 pandemic: Saudi Oncology Pharmacy Assembly Experts recommendations. *J Oncol Pharm Pract*. 2020;26(6):1429-40. DOI: 10.1177/1078155220935564
73. Aranguren-Oyarzábal A, Segura-Bedmar M, Calvo-Alcántara MJ. Ifema hospital model. Implementation and start-up of the pharmacy department. *Farm Hosp*. 2020;44(7):57-60. DOI: 10.7399/fh.11491
74. Brandt N, Steinman MA. Optimizing medication management during the COVID-19 Pandemic: An implementation guide for post-acute and long-term care. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(7):1362-5. DOI: 10.1111/jgs.16573
75. Gérard A, Romani S, Fresse A, Viard D, Parassol N, Granvillemin A, et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Thérapie*. 2020;75(4):371-9. DOI: 10.1016/j.therap.2020.05.002
76. Gil-Navarro MV, Luque-Márquez R. Hospital pharmacy in the multidisciplinary team of COVID inpatient units. *Farm Hosp*. 2020;44(7):40-2. DOI: 10.7399/fh.11517
77. Harrigan JJ, Hubbard RA, Thomas S, Riello RJ, Bange E, Mamtani M, et al. Association between US administration endorsement of hydroxychloroquine for COVID-19 and outpatient prescribing. *J Gen Intern Med*. 2020;35(9):2826-8. DOI: 10.1007/s11606-020-05938-4
78. Lund LC, Kristensen KB, Reilev M, Christensen S, Thomsen RW, Christiansen CF, et al. Adverse outcomes and mortality in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs who tested positive for SARS-CoV-2: A Danish nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003308. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003308
79. Santolaya-Perrin R, García-Martín Á, Carrero-Fernández A, Torres-Santos-Olmo R. Hospital pharmacist experience in a multidisciplinary team in special care settings. *Farm Hosp*. 2020;44(7):36-9. DOI: 10.7399/fh.11512
80. Sevilla-Sánchez D, Tuset-Creus M. Pharmaceutical care in hospitalized patients. (Management of the COVID-19 pandemic crisis. A new challenge for pharmacy services). *Farm Hosp*. 2020;44(7):28-31. DOI: 10.7399/fh.11513
81. Slimano F, Baudouin A, Zerbit J, Toulemonde-Deldicque A, Thomas-Schoemann A, Chevrier R, et al. Cancer, immune suppression and coronavirus disease-19 (COVID-19): Need to manage drug safety (French Society for Oncology Pharmacy [SFPO] guidelines). *Cancer Treat Rev*. 2020;88:102063. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102063
82. Sun J, Deng X, Chen X, Huang J, Huang S, Li Y, et al. Incidence of adverse drug reactions in COVID-19 patients in China: an active monitoring study by hospital pharmacovigilance system. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(4):791-7. DOI: 10.1002/cpt.1866
83. Mohamed Ibrahim O, Ibrahim RM, Abdel-Qader DH, Al Meslamani AZ, Al Mazrouei N. Evaluation of telepharmacy services in light of COVID-19. *Telemed J E Health*. 2021;27(6):649-56. DOI: 10.1089/tmj.2020.0283
84. Como M, Carter CV, Larose-Pierre M, O'Dare K, Hall CR, Moblely J, et al. Pharmacist-led chronic care management for medically underserved rural populations in Florida during the COVID-19 pandemic. *Prev Chronic Dis*. 2020;17:200265. DOI: 10.5888/pcd17.200265
85. Elson EC, Oermann C, Duehlmeyer S, Bledsoe S. Use of telemedicine to provide clinical pharmacy services during the SARS-CoV-2 pandemic. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(13):1005-6. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa112
86. Hoti K, Jakupi A, Hetemi D, Raka D, Hughes J, Desselle S. Provision of community pharmacy services during COVID-19 pandemic: a cross sectional study of community pharmacists' experiences with preventative measures and sources of information. *Int J Clin Pharm*. 2020;42(4):1197-206. DOI: 10.1007/s11096-020-01078-1
87. Ma C. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy Scripts. Panic or panacea, changing the pharmacist's role in pandemic COVID-19. *Hawaii J Heal Soc Welf*. 2020;79(7):234-5.
88. Margusino-Framiñán L, Illarro-Uranga A, Lorenzo-Lorenzo K, Monte-Boquet E, Márquez-Saavedra E, Fernández-Bargiela N, et al. Pharmaceutical care to hospital outpatients during the COVID-19 pandemic. *Telepharmacy*. *Farm Hosp*. 2020;44(7):61-5. DOI: 10.7399/fh.11498
89. Thiessen K, Usery JB, López-Candales A. Pharmacists as frontline responders during COVID-19: roles and responsibilities need to be revisited. *J Ambul Care Manage*. 2020;43(4):312-6. DOI: 10.1097/JAC.0000000000000346
90. Tortajada-Goitia B, Morillo-Verdugo R, Margusino-Framiñán L, Marcos JA, Fernández-Llamazares CM. Survey on the situation of telepharmacy as applied to the outpatient care in hospital pharmacy departments in Spain during the COVID-19 pandemic. *Farm Hosp*. 2020;44(4):135-40. DOI: 10.7399/fh.11527
91. Yemm KE, Arnall JR, Cowgill NA. Necessity of pharmacist-driven nonprescription telehealth consults services in the era of COVID-19. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(15):1188. DOI: 10.1093/ajhp/zxaa162
92. Mukattash TL, Jarab AS, Abu-Farha RK, Nusair M, Mukattash IL, Obaidat RM, et al. Willingness and readiness to test for COVID-19: A qualitative exploration of community pharmacists. *Int J Clin Pract*. 2020;74(12):e13620. DOI: 10.1111/ijcp.13620
93. Goode JVR, Page A, Burns A, Bernard S, Wheawill S, Gatewood SBS. The pharmacist's role in SARS-CoV-2 diagnostic testing. *J Am Pharm Assoc* (2003). 2020;60(6):e19-32. DOI: 10.1016/j.japh.2020.08.017
94. Merks P, Religioni U, Bilmin K, Lewicki J, Jakubowska M, Waksmundzka-Walczuk A, et al. Readiness and willingness to provide immunization services after pilot vaccination training: A survey among community pharmacists trained and not trained in immunization during the COVID-19 pandemic in Poland. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(2):599. DOI: 10.3390/ijerph18020599
95. Cadogan CA, Hughes CM. On the frontline against COVID-19: Community pharmacists' contribution during a public health crisis. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):2032-5. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.03.015
96. Bell JS, Reynolds L, Freeman C, Jackson JK. Strategies to promote access to medications during the COVID-19 pandemic. *Aust J Gen Pract*. 2020;49(8):530-2. DOI: 10.31128/AJGP-04-20-5390
97. Passos MMB dos, Castoldi V de M, Soler O. The role of the pharmacist in the COVID-19 pandemic: An integrative review. *Res Soc Dev*. 2021;10(6):e27110615809. DOI: 10.33448/rsd-v10i6.15809
98. Sami SA, Marma KKS, Chakraborty A, Singha T, Rakib A, Uddin MG, et al. A comprehensive review on global contributions and recognition of pharmacy professionals amidst COVID-19 pandemic: Moving from present to future. *Futur J Pharm Sci*. 2021;7(1):119. DOI: 10.1186/s43094-021-00273-9
99. Arain S, Thalappambath R, Al Ghamdi FH. COVID-19 pandemic: Response plan by the Johns Hopkins Aramco Healthcare inpatient pharmacy department. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(1):2009-11. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.05.016



REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática

Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients: A systematic review

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz¹, Benito García-Díaz¹,
Emilia Barcia-Hernández²

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid), España. ²Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

Autor para correspondencia

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Severo Ochoa
Avenida Orellana, s/n
28914 Leganés (Madrid), España.

Correo electrónico:
angelluis.salcedo@salud.madrid.org

Recibido el 25 de mayo de 2022;
aceptado el 10 de octubre de 2022.
Early Access date (11/20/2022).

DOI: 10.7399/fh.13288

Cómo citar este trabajo

Salcedo-Mingoarranz AL, García-Díaz B, Barcia-Hernández E. Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática. *Farm Hosp.* 2022;46(6):359-66.

Resumen

Objetivo: Resumir la literatura disponible sobre los estudios de farmacocinética poblacional de digoxina en pacientes de edad avanzada e identificar los cambios fisiopatológicos en esta subpoblación, que conllevan implicaciones clínicas en la farmacocinética de la digoxina.

Método: Se realizó una revisión sistemática de los estudios de farmacocinética poblacional en pacientes ancianos que recibían digoxina. Se utilizaron PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS y Science Direct para identificar los artículos con los descriptores ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), seguido de una búsqueda manual.

Resultados: Se encontraron y revisaron nueve estudios, cinco de los cuales se desarrollaron en pacientes asiáticos. Se utilizó NONMEM para el análisis farmacocinético de los niveles plasmáticos de la digoxina, mayoritariamente descrita como un modelo monocompartmental.

Conclusiones: Los pacientes ancianos presentan cambios fisiopatológicos con gran influencia en la farmacocinética de muchos fármacos. Las covariables con un mayor impacto en la farmacocinética de la digoxina deben tenerse en cuenta al ajustar la dosis de este medicamento en pacientes de edad avanzada con el fin de lograr beneficios óptimos para la salud y prevenir posibles efectos adversos en esta subpoblación.

Abstract

Objective: To resume the available literature about digoxin population pharmacokinetic studies in elderly patients. To identify the pathophysiological changes in this subpopulation with clinical implications on digoxin pharmacokinetics.

Method: A systematic review was performed regarding the population pharmacokinetic studies in elderly patients receiving digoxin. PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS and Science Direct were used to identify the articles with the descriptors ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), followed by a manual search.

Results: Nine studies were found and reviewed, five of them carried out in Asian patients. NONMEM was used for pharmacokinetic analysis of digoxin blood levels, being mostly described by a one-compartment model. Serum creatinine, body weight and concomitant administration of calcium channel blockers are the covariates that most frequently influence digoxin pharmacokinetics in elderly patients.

Conclusions: Elderly people present pathophysiological changes with influence on the pharmacokinetics of many drugs. The covariates with most influence on digoxin pharmacokinetics should be considered when adjusting this drug dosage in elderly patients to achieve optimum health benefits and prevent possible side effects.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética poblacional; Digoxina; Ancianos; Revisión.

KEYWORDS

Population pharmacokinetics; Digoxin; Elderly; Systematic review.



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

Introducción

La digoxina es un glucósido cardíaco indicado para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y la fibrilación auricular (FA), patologías que se dan con mayor frecuencia en personas de edad avanzada¹. La digoxina se caracteriza por tener un mecanismo de acción tanto directo como indirecto. Según su efecto directo, la digoxina inhibe la Na/K-ATPasa cardíaca, reduciendo la salida de sodio de la célula e incrementando los niveles de calcio en el ámbito intracelular, lo que potencia el efecto inotrópico positivo y la fuerza de contracción del músculo cardíaco. El efecto indirecto de la digoxina consiste en la inhibición de la bomba Na/K-ATPasa, que interfiere con el transporte activo de sodio y potasio a través de la membrana celular, reduciendo la actividad simpática y la frecuencia cardíaca. Incluso a dosis terapéuticas, la digoxina prolonga el intervalo PR y reduce el segmento ST debido a su efecto sobre las células miocárdicas y el sistema de conducción cardíaco².

En términos de farmacocinética, la digoxina se caracteriza por una biodisponibilidad oral del 50-90%, unión reducida a proteínas plasmáticas (20%) y un volumen de distribución de 5-10 l/kg, que depende principalmente de la masa magra, y que es alrededor de un 20% inferior en pacientes de entre 20 y 70 años^{3,4}. La digoxina se excreta casi sin sufrir cambios por filtrado glomerular pasivo y secreción tubular activa (30-50%). Un pequeño porcentaje (10-20%) sufre metabolismo hepático o secreción intestinal a través de la glucoproteína P. El nivel de circulación enterohepática es insignificante^{5,6}. La semivida plasmática de eliminación de la digoxina oscila entre las 26 y 48 horas en pacientes con función renal normal, pero puede duplicarse en personas mayores con deterioro renal^{7,8}.

El término "personas de edad avanzada" a menudo se asocia a personas con una edad cronológica de 65 años o más. Se trata de un segmento de la población en continuo aumento. Según el Informe de Perspectivas de la Población Mundial de la Organización de Naciones Unidas de 2019, una de cada seis personas a nivel mundial superará los 65 años en 2050⁹. Existen múltiples cambios fisiológicos relacionados con la edad que pueden modificar los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de muchos fármacos en pacientes mayores¹⁰ debido al deterioro de ciertos procesos farmacocinéticos como la absorción, la distribución, el metabolismo y la excreción. En lo que concierne a la fisiología del aparato digestivo, cambios relacionados con la edad tales como la elevación del pH gástrico, los retrasos en el vaciamiento gástrico, un flujo esplácnico reducido y una menor superficie de absorción gastrointestinal podrían reducir la capacidad de absorción de los medicamentos. No obstante, puesto que el grado de absorción de la mayoría de los fármacos no se ve generalmente afectado en sujetos mayores, estos cambios fisiológicos no suelen tener repercusión clínica en ellos^{10,11}.

Con el envejecimiento, el peso corporal total (PCT), la masa magra y el porcentaje de agua corporal suelen disminuir, mientras que la masa grasa tiende a aumentar. En personas de edad avanzada, el nivel de líquido corporal suele verse reducido en un 10-15%¹²⁻¹⁴, lo que modifica la farmacocinética de los medicamentos hidrosolubles como la digoxina. A menudo es necesario reducir la dosis administrada debido al menor volumen de distribución y a la elevación de las concentraciones del fármaco en plasma¹⁵. Aunque la concentración de proteínas plasmáticas se reduce y el metabolismo hepático disminuye, estos cambios parecen tener escasa relevancia en lo que se refiere a la digoxina^{16,17}.

En cuanto al riñón, la mayoría de las funciones renales se encuentran disminuidas^{18,20}, lo que podría alterar la eliminación de digoxina, ya que este fármaco se excreta en la orina sin sufrir casi cambios. Además, el declive funcional que sufren las personas de edad avanzada puede verse significativamente influido por una patología renal concomitante¹¹, por lo que es preciso tratarles como si sufriesen de insuficiencia renal²¹.

Todos estos factores deben tomarse en consideración a la hora de prescribir fármacos a pacientes mayores debido a las implicaciones clínicas de los cambios fisiopatológicos que se producen a resultas del envejecimiento: disminución de la absorción, del metabolismo y de la eliminación, comorbilidades, sensibilidad farmacológica, polimedición y menor esperanza de vida^{3,22,23}.

La digoxina se caracteriza por tener un rango terapéutico estrecho y se asocia a graves efectos secundarios y altos niveles de toxicidad. Aunque el rango terapéutico de la digoxina ha estado tradicionalmente situado entre los 0,8 y los 2,0 ng/ml, estos valores están siendo cuestionados en

la actualidad. Un análisis *post hoc* de Rathore *et al.* demostró que concentraciones séricas de digoxina de entre 0,5 y 0,8 ng/ml permitían optimizar el efecto terapéutico, reduciendo la tasa de mortalidad y la duración de las hospitalizaciones²⁴.

Las manifestaciones clínicas de la toxicidad comprenden síntomas gastrointestinales y neurológicos, así como disritmias cardíacas²⁵. La digoxina también participa en múltiples interacciones medicamentosas farmacodinámicas-farmacocinéticas, que podrían provocar toxicidad, especialmente en pacientes mayores²⁶. Por ejemplo, las interacciones farmacodinámicas en pacientes ancianos podrían estar relacionadas con un mayor tono simpático, con la participación de reserpina, β -agonistas, teofilina y ciclopropano, con un desequilibrio electrolítico como la hipocalcemia o con la administración de diuréticos y corticosteroides.

En cuanto a las interacciones farmacocinéticas que predisponen a la toxicidad por digoxina, algunas potencian la absorción, como las mediadas por propanetelina, atropina, eritromicina o tetraciclina. Otros fármacos, como la quinidina, podrían reducir el volumen de distribución; otros, como la quinina y la amiodarona, disminuir el aclaramiento renal; y otros, como los diuréticos tiazídicos, la hidralazina, la furosemida o la espironolactona, aumentar la eliminación renal.

Todas estas circunstancias hacen necesario monitorizar los tratamientos con digoxina por la posible aparición de deterioro renal, tanto en adultos como en pacientes mayores^{1,3,8,27}. Varios estudios han analizado la farmacocinética poblacional de la digoxina en niños y adultos²⁸⁻⁵⁴. El objetivo de este estudio fue llevar a cabo una revisión sistemática para compendiar el conocimiento disponible acerca de la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de 65 años o más e identificar las razones que explican la variabilidad en su disposición.

Métodos

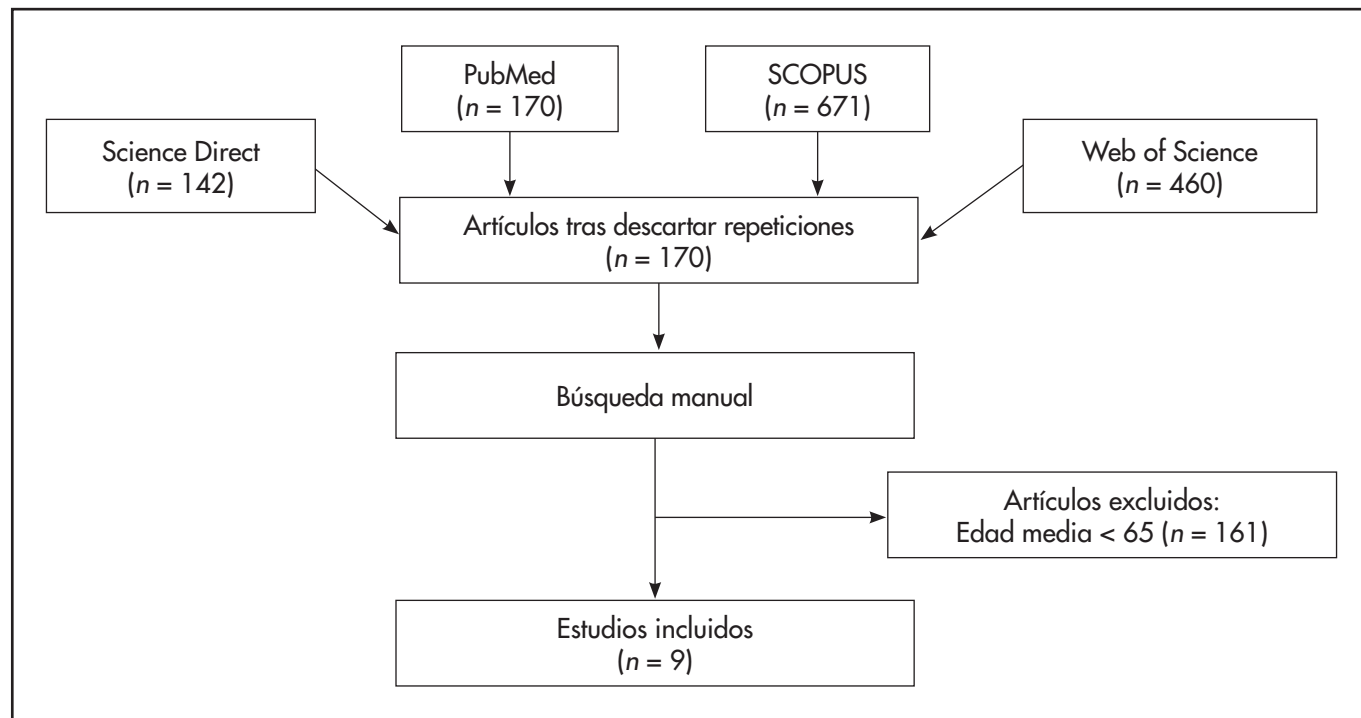
Se llevó a cabo una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS y Science Direct, utilizándose los siguientes términos de búsqueda: ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh]) OR ("Elderly"[Mesh]). Estos descriptores permitieron identificar 170 artículos no repetidos. Puesto que, en algunos casos, los autores no especifican la edad media de los pacientes en el título ni en el resumen de sus artículos, se realizó una búsqueda manual para localizar artículos en los que los pacientes tuviesen de media 65 años o más. La figura 1 ilustra el proceso seguido para seleccionar los artículos incluidos en esta revisión sistemática.

Se incluyeron estudios en humanos, donde los sujetos analizados tuvieran una edad media de 65 años o más y recibieran tratamiento con digoxina. El análisis se llevó a cabo con modelos de efectos mixtos no lineales (programa NONMEM). Se excluyeron estudios en animales, estudios en humanos con pacientes menores de 65 años y estudios escritos en idiomas diferentes al inglés. Para garantizar la calidad del análisis, se incluyeron únicamente estudios publicados en revistas indexadas y aquellos que dieran cuenta de los datos esenciales establecidos por Dartois *et al.*⁵⁵, es decir, las características esenciales de los pacientes, dosis y vía de administración, número de observaciones, selección del modelo, modelo estructural, variabilidad interindividual, modelos de error, método de estimación y *software* utilizado. Esta revisión sistemática fue desarrollada según los criterios PRISMA encaminados a optimizar la calidad de las revisiones sistemáticas⁵⁶.

Resultados

La aplicación de los criterios de inclusión, exclusión y calidad dio lugar a la selección y revisión de nueve artículos: Konishi *et al.*⁴¹, Hornestam *et al.*⁴², Williams *et al.*⁴³, Choi *et al.*⁴⁴, Chen *et al.*⁴⁵, Komatsu *et al.*⁴⁶, Bauer *et al.*⁴⁷, Yukawa *et al.*⁴⁸ y Zhou *et al.*⁴⁹. El número de pacientes analizados en los estudios revisados oscilaba entre 94 y 294, siendo originarios primordialmente de Asia oriental, concretamente de China, Japón y Corea (66,7%). Todos los artículos usaban el programa NONMEM para desarrollar el análisis de farmacocinética poblacional. No obstante, los modelos finales variaban según el estudio: Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵, Yukawa⁴⁸ y Zhou⁴⁹ utilizan un modelo unicompartimental para describir la farmacocinética de la digoxina. Hornestam⁴² aplica un modelo bicompartimental, mientras que Konishi⁴¹ se vale del modelo hiperbólico para desarrollar un modelo de farmacocinética poblacional para la digoxina. Esta aproxima-

Figura 1. Procedimiento seguido para la selección de artículos según las normas PRISMA.



ción, diferente de la de los demás autores, exigía estimar dos constantes de velocidad de absorción (b y g) para calcular el aclaramiento de la digoxina. Komatsu⁴⁶ y Bauer⁴⁷ utilizan un modelo de estado estable basado en concentraciones séricas mínimas de digoxina. El modelo farmacocinético utilizado fue el siguiente:

$$C_{ss} = D / (Cl \cdot T) \quad [\text{ecuación 1}]$$

donde C_{ss} es la concentración sérica de digoxina en estado estable (ng/ml), D es la dosis de digoxina (μg), Cl es el aclaramiento corporal total de digoxina (l/h) y T es el intervalo de dosificación (h).

En estos estudios se evalúa, entre otros criterios: la edad, el sexo, el peso corporal, la dosis, los niveles y el tiempo de muestreo de la digoxina, la función renal (medida en términos de creatinina sérica o de aclaramiento de creatina [CrCl]), y los tratamientos concomitantes. Las características de los pacientes incluidos en los artículos revisados se resumen en la tabla 1. Sólo uno de los estudios investiga el papel del potasio sérico, que demostró incrementar el aclaramiento de digoxina⁴⁴. En ese estudio también se estima el estado nutricional de los pacientes mediante el índice de riesgo nutricional (IRN), recogiendo los siguientes datos: albúmina sérica, colesterol, porcentaje del peso corporal ideal y recuento linfocitario total. El IRN se calcula de la siguiente manera:

$$\text{IRN} = [1,519 \cdot \text{albúmina (mg/dl)}] + [41,7 \text{ peso corporal actual/habitual (kg)}] \quad [\text{ecuación 2}]$$

Un IRN de 100 indica ausencia de riesgo; un índice de 97,5 a 100, riesgo leve; 83,5 a 97,5, riesgo moderado, y un valor < 83,5, riesgo severo. No obstante, este parámetro no mostró tener ninguna influencia sobre el modelo farmacocinético⁴⁴. Dos autores analizaron la farmacocinética de la digoxina en función de dos interacciones medicamentosas: digoxina-quinidina^{43,47} y digoxina-verapamilo⁴⁷. Ambas indicaciones demostraron reducir el aclaramiento de la digoxina. Al analizar las medicaciones concomitantes, se observaron grandes discrepancias. La espironolactona fue el fármaco más estudiado (en cinco de los nueve artículos revisados). Sin embargo, sólo dos ecuaciones incluían este fármaco en el modelo final de farmacocinética poblacional. En ambos estudios, la espironolactona reducía el aclaramiento de la digoxina^{45,49}. Tres autores, Williams⁴³, Choi⁴⁴ y Chen⁴⁵, analizaron el efecto de distintas covariables sobre el volumen de distribución. En estos estudios, los pacientes con un PCT más alto demostraron un mayor volumen

de distribución. La ecuación final desarrollada por Chen⁴⁵ también incluía la ICC, que daba lugar a un menor volumen de distribución de digoxina.

Zhou⁴⁹ realizó un estudio de la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes añosos procedentes de China. A diferencia de los otros artículos revisados, ese artículo establece como criterio de inclusión el tratamiento con digoxina oral durante más de 7 días en pacientes sin disfunción hepática o renal grave. Puesto que la digoxina se administró por vía oral, los parámetros Cl y Vd se interpretaron como Cl/F y Vd/F, respectivamente.

En lo que respecta a los métodos de evaluación, Konishi⁴¹, Hornestam⁴², Williams⁴³ y Bauer⁴⁷ utilizaron exclusivamente una evaluación interna básica. Chen⁴⁵ y Komatsu⁴⁶ emplearon evaluaciones tanto básicas como avanzada. Yukawa⁴⁸ evaluó el modelo mediante una evaluación básica tanto interna como externa. Sólo Choi⁴⁴ y Zhou⁴⁹ analizaron el modelo de farmacocinética poblacional de la digoxina utilizando una evaluación interna y externa, básica y avanzada, con las métricas apropiadas.

Discusión

El objetivo de esta revisión fue analizar los estudios de farmacocinética poblacional de la digoxina en sujetos de 65 años o más, un grupo de pacientes frágiles que, habitualmente, sufren de múltiples patologías y están polimedcados. Los cambios fisiopatológicos en sujetos añosos podrían tener un efecto importante en la farmacocinética de múltiples medicamentos. Es por ello que los estudios de farmacocinética poblacional revisten gran interés, especialmente si el medicamento analizado es la digoxina. Debido a su estrecho rango terapéutico, sus severos efectos secundarios y la gran variabilidad inter- e intraindividual observada en la respuesta al fármaco, debe considerarse la conveniencia de una dosificación individualizada. La información proporcionada por los estudios de farmacocinética poblacional podría ayudar a aumentar la seguridad de este fármaco, conseguir una óptima eficacia terapéutica y reducir sus efectos adversos.

Independientemente de la edad de los pacientes analizados, la mayoría de los estudios describen el modelo de farmacocinética poblacional de la digoxina como un modelo unicompartimental abierto. Sólo unos pocos autores utilizan un modelo bicompartmental^{42,57,58}. Kramer *et al.*⁵⁹ compararon el ajuste de un modelo farmacocinético bicompartmental con el de un modelo tricompartmental para determinar la razón concentración sérica de digoxina/tiempo tras una inyección intravenosa rápida de 1,0 mg del

Tabla 1. Datos de pacientes incluidos en los estudios

	Konishi ⁴¹	Hornestam ⁴²	Williams ⁴³	Choi ⁴⁴	Chen ⁴⁵	Komatsu ⁴⁶	Bauer ⁴⁷	Yukawa ⁴⁸	Zhou ⁴⁹
Número de pacientes	M: 82 V: 99	105	94	M: 106 V: 16	M: 122 V: 20	192	294	M: 94 V: 28	M: 119 V: 8
Número de muestras	M: 107 V: 128	154	230	M: 255 V: 43	M: 405 V: 43	287	366	M: 140 V: 28	M: 173 V: -
Muestras por paciente	-	-	-	M: 2,40 (1-10) V: 2,68 (1-8)	M: 3,4 ± 0,8 (1-5) V: 2,2 ± 0,6 (1-3)	-	-	-	-
Sexo									
Hombres	M: 49. V: 59	-	-	M: 58. V: 8	M: [251]. V: [26]	121	160	M: 60. V: 16	M: 69. V: -
Mujeres	M: 33. V: 40	-	-	M: 48. V: 8	M: [154]. V: [17]	71	134	M: 34. V: 12	M: 50. V: -
Dosis de digoxina (mg/día)	M: 0,120 ± 0,051 (0,0625-0,2500) V: 0,128 ± 0,047 (0,0625-0,2500)	Variable	0,189 ± 0,075 (0,058-0,500)	M: 0,133 ± 0,053 (0,058-0,500) V: 0,113 ± 0,066	0,0625-0,2500 una o dos veces al día	0,125 mg/3 días-0,25 mg/día	0,235 ± 0,100	M: 0,21 ± 0,07 (0,087-0,410) ^a V: 0,259 ± 0,050 (0,19-0,48) ^a	M: - V: 0,125
Concentración sérica de digoxina (µg/l)	M: 0,79 ± 0,32 (0,12-2,19) V: 0,76 ± 0,38 (0,21-2,86)	Muestreo temprano: 7,5 ± 2,5 (2,8-13,7) Muestreo tardío: 1,25 ± 0,78 (0,30-6,17)	-	M: 0,866 ± 0,341 V: 0,693 ± 0,380	M: 1,21 ± 0,41 (0,31-3,66) V: 1,08 ± 0,33 (0,36-1,81)	0,90 ± 0,56	1,5 ± 1,1	M: 0,88 ± 0,35 (0,35-2,10) V: 1,22 ± 0,44 (0,59-2,00)	M: 1,11 (0,07-4,45) V: 1,43 (0,51-2,56)
Tiempo de muestreo (h tras dosis)	21-24	Temprano: 0,35 ± 0,06 (0,25-0,50) Tardío: 16,10 ± 0,37 (15,6-18,6)	≥ 7	Valle	Variable	-	≥ 8	Valle	M: 22,9 (6-192) V: -
Edad (años)	M: 67,8 ± 12,6 V: 67,1 ± 13,0	67 ± 12 (21-89)	69,2 ± 10,3 (36-88)	M: 72,8 ± 13,0 V: 70,1 ± 12,5	M: 75,5 ± 8,3 (65-82) V: 74,1 ± 5,0 (66-80)	71 ± 12	68 ± 12	M: 73,7 ± 6,0 (65,0-91,0) V: 71,9 ± 5,7 (65,1-83,7)	M: 71 (60-88) V: -
Peso corporal total (kg)	M: 54,1 ± 11,5 (35-82) V: 54,5 ± 11,7 (28-94)	77 ± 15 (47-139)	72,0 ± 15,6 (45-111)	M: 57,3 ± 12,0 V: 54,2 ± 12,9	M: 62 ± 18 (31-99) V: 52,1 ± 9,0 (42-70)	55,47 ± 11,94	66 ± 16	M: 54,1 ± 10,4 (26,1-87,3) V: 51,5 ± 9,4 (30,0-68,0)	M: 62,9 (34-91) V: 65,4 (55,0-86,5)
Creatinina sérica (mg/dl)	M: 0,99 ± 0,44 (0,28-3,02) V: 0,84 ± 0,29 (0,28-1,99)	-	-	-	M: 1,19 ± 0,49 (0,46-3,25) V: 1,38 ± 0,66 (0,49-3,04)	-	1,7 ± 1,4	M: 0,86 ± 0,28 (0,46-1,78) V: 0,98 ± 0,25 (0,60-1,50)	M: 1,43 (0,41-7,75) V: 1,27 (0,64-2,83)
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	M: 56,8 ± 26,8 (8,7-140,5) V: 71,0 ± 28,0 (20,4-130,0)	71 ± 27 (20-140)	59,8 ± 25,9 (6,5-127,4)	M: 51,5 ± 24,6 V: 42,9 ± 27,6	-	56,17 ± 33,76	-	-	-
Indicaciones n (%)									
Fibrilación auricular	-	105	-	M: 55 (51,9) V: 13 (81,2)	-	-	-	-	-
ICC	82	0	48	M: 12 (11,3) V: 2 (12,5)	M: [312] (77) V: [35] (81)	-	153	M: 41 V: 6	M: 113 V: 8
Otros	-	0	-	M: 39 (36,8) V: 1 (6,3)	-	-	-	-	-
Fármacos concomitantes n (%)									
IECA	-	17 ^d	-	-	M: [247] (61) V: [30] (70)	-	-	-	-
ACC	-	9 ^d	-	M: 19 (17,9) V: 3 (18,7)	M: [89] (22) V: [10] (23,3)	-	-	M: 40 V: 2	M: 54 V: -
Diltiazem	-	-	-	-	b	c	-	b	M: 1 V: -
Espironolactona	31	-	-	M: 3 (2,8) V: 0	M: [232] (57,3) V: [22] (51,1)	35	-	M: 62 V: 6	M: 32 V: 4
Verapamilo	-	-	18	-	b	c	21	b	-

Los valores se presentan en términos de media ± desviación típica (rango); [n]: los resultados se presentan en términos del número de muestras; (-): no se informan datos. ACC: agonistas de los canales de calcio; FA: fibrilación auricular; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; M: grupo de modelado; V: grupo de validación.

^a Resultado de multiplicar la dosis (mg/día) por el peso medio de la población (kg).

^b Evaluado dentro de los ACC.

^c Evaluado dentro de los antiarrítmicos de clase IV.

^d Datos no reportados si los números no se referían al número de muestras o pacientes.

fármaco. El análisis demostró que el ajuste tricompartmental estaba asociado a un mejor desempeño. Yukawa *et al.*⁵⁴ observaron que las concentraciones séricas de la digoxina por vía oral y por vía intravenosa experimentan evoluciones diferentes, sin que se observen diferencias significativas en la fase de absorción. Por lo tanto, para reducir la variabilidad en la disposición de la digoxina, los autores aplicaron un modelo bicompartmental abierto, que conseguía explicar mejor los perfiles farmacocinéticos. El análisis demostró que el PCT, el CrCl y la coadministración de espironolactona y agonistas de los canales de calcio (ACC) fueron las variables que más influyeron en la farmacocinética de la digoxina. Por lo tanto, los autores señalan la conveniencia de considerar estas variables a la hora de establecer pautas de tratamiento con digoxina efectivas.

Según las guías de actuación clínica⁶⁰, los fármacos que podrían interactuar con la digoxina son la amiodarona, los antiácidos, los ACC, la colestiramina, la tiazida y los diuréticos del asa, los macrólidos, los antiinflamatorios no esteroideos, los diuréticos ahorradores de potasio, los agentes procinéticos, la propafenona, los inhibidores de la bomba de protones, las sulfonilureas y la trazodona. Sin embargo, sólo Komatsu⁴⁶ evaluó la acción de la amiodarona, uno de los fármacos que con mayor frecuencia se asocian con una interacción con la digoxina. Sus resultados demuestran que este fármaco incrementa los niveles valle de digoxina debido a la inhibición de glucoproteína P y la secreción tubular renal. Estos resultados confirman que la combinación de digoxina con amiodarona aumenta la mortalidad en pacientes con FA⁶¹. Además, los fármacos que inhiben la glucoproteína

P (itraconazol, ciclosporina y eritromicina), así como el verapamilo y el bepridil, no se incluyeron como covariables, ya que fueron utilizados en un escaso número de pacientes⁴⁶.

Son varios los fármacos capaces de ejercer una importante influencia sobre la farmacocinética de la digoxina. Entre ellos cabe destacar la espironolactona y los ACC, que inhiben el efecto de la glucoproteína P y reducen el aclaramiento de la digoxina en alrededor de un 23%⁴⁷, en hasta un 20%⁴⁵, un 21,6%⁵⁴ o un 4,3%⁴⁸, según diferentes autores.

Los pacientes con ICC estudiados en la literatura evidenciaron un aclaramiento de digoxina un 10%⁴⁵ y un 5,9% inferior⁴⁸. De hecho, los pacientes con diagnóstico de ICC tratados con espironolactona exhibieron un metabolismo de digoxina aumentado en un 30%⁴⁵. Los betabloqueantes (bisoprolol y carvedilol), la atorvastatina y el tolvaptán podrían aumentar las concentraciones séricas de digoxina en 1,3 veces, 1,2 veces y 1,3 veces, respectivamente⁴⁶. Estos datos demuestran la importancia de considerar estas covariables a la hora de establecer una pauta individualizada de digoxina en pacientes añosos. Los autores evaluaron la función renal con diferentes métodos: cinco estudios lo hicieron a través de la CrCl^{41-44,46}, mientras que cuatro analizaron los niveles de creatinina sérica^{45,47-49}. Las covariables evaluadas en los estudios objeto de esta revisión están resumidos en la tabla 2.

Otra diferencia en los criterios es la relacionada con el tiempo de muestreo. Dos autores utilizaron los niveles valle de digoxina^{44,48}. Los demás estudios no especifican el tiempo de muestreo o no proporcionan esta

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos poblacionales, variabilidad interindividual, variabilidad residual y modelos estructurales

Estudio	Variables evaluadas	Parámetros farmacocinéticos (VII)	Variabilidad residual	Modelo estructural
Konishi ⁴¹	CrCl Medicación concomitante: ESP	-	-	Hiperbólico
Hornestam ⁴²	Edad, CrCl, PCT, SEX Medicación concomitante: ninguna	Cl (L/h): 9,88 (66%) Vc (l): 27,8 (-) Vp (l): 444 (-) Q (l/h): 71,8 (-)	0,19 ng/ml	Bicompartmental
Williams ⁴³	Edad, CrCl, PCT, PCI, ICC, SC Medicación concomitante: QUIN	Cl (l/h): 3,1 (44%) V (l): 4,03 (48%) Ka (h ⁻¹): 0,47 (fija) F: 0,82 (fija)	26%	Unicompartmental
Choi ⁴⁴	Edad, CrCl, PCT, PPCL, SEX, K, albúmina, colesterol, RTL, IRN, indicación de digoxina Medicación concomitante: ninguna	Cl/F (l/h): 1,36 (34,26%) V/F (l): 735 (56,83%) Ka (h ⁻¹): 1,63 (fija)	0,225 ng/ml	Unicompartmental
Chen ⁴⁵	Edad, Cre, PCT, NUS, ALT, AST, SEX, ICC, FA Medicación concomitante: ESP, IECA, ACC, diuréticos tiazídicos	Cl/F (l/h): 8,9 (43,2%) V/F (l): 420 (65,8%) Ka (h ⁻¹): 3,85 (fija)	31,6%	Unicompartmental
Komatsu ⁴⁶	Edad, CrCl, PCT, FE, tensión arterial sistólica Medicación concomitante: AMD, bisoprolol, amlodipino, atorvastatina, azelnidipino, carvedilol, nifedipina, ESP, tolvaptán, antiarrítmicos (clases I y IV)	Cl/F (l/h): 1,21 (32,2%)	25,5%	Estado estable
Bauer ⁴⁷	Edad, Cre, CrCl, PCT, PCI, SEX, SC, ICC Medicación concomitante: QUIN, ACC (VER)	Modelo 1: Cl/F (l/h): 2,37 (26%) Modelo 2: Cl/F (l/h): 0,795 (24%)	Modelo 1: 61% Modelo 2: 55%	Estado estable
Yukawa ⁴⁸	Edad, Cre, PCT, SEX, ICC, C _{valle} digoxina Medicación concomitante: ESP, ACC (VER, diltiazem, nifedipina)	Cl/F (l/h): 0,588 (3,5%) V (l/kg) = 7,5 (fija) Ka (h ⁻¹): 0,47 (fija)	13%	Unicompartmental
Zhou ⁴⁹	Edad, Cre, PCT, SEX, ALT, AST, NUS, albúmina Medicación concomitante: ESP, ACC (nifedipina, diltiazem), nitrato, propafenona	Cl/F (l/h): 5,90 (49,0%) V/F (l): 550 (94,3%) Ka (h ⁻¹): 1,63 (fija)	0,365 ng/ml	Unicompartmental

El signo (-) indica ausencia de información.

ACC: agonistas de los canales de calcio; ALT: alanina aminotransferasa; AMD: amiodarona; AST: aspartato aminotransferasa; Cl: aclaramiento; CrCl: aclaramiento de creatinina; Cre: creatinina sérica; C_{valle}: concentración valle de digoxina; ESP: espironolactona (asignándose un valor de 1 en caso coadministración de espironolactona y de 0 en los demás casos); F: fracción biodisponible; FA: fibrilación auricular; FE: fracción de eyección; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; IRN: índice de riesgo nutricional; K: potasio sérico; Ka: constante de velocidad de absorción; NUS: nitrógeno ureico en sangre; PCI: peso corporal ideal; PCT: peso corporal total; PPCL: porcentaje del peso corporal ideal; Q: aclaramiento intercompartmental; QUIN: quinidina (asignándose un valor de 1 en casos de coadministración de quinidina y de 0 en los demás casos); RTL: recuento total de linfocitos; SC: superficie corporal; SEX: sexo (asignándose un valor de 1 a las mujeres y de 0 a los hombres); V: volumen de distribución; Vc: volumen central de distribución; VER: verapamilo; VII: variabilidad interindividual; Vp: volumen periférico de distribución.

información. Esta diferencia de criterios al recoger y evaluar los datos de los pacientes podría explicar la discordancia en los resultados farmacocinéticos publicados.

Los autores comprobaron que la coadministración de ACC disminuía el aclaramiento de la digoxina en torno al 20%.

Por último, Yukawa⁴⁸ desarrolló una ecuación para conseguir que la digoxina obtenga el efecto terapéutico deseado en pacientes añosos:

$$DM = [\text{target } C_m] \cdot [0,588 \cdot \text{PCT}^{0,189} \cdot \text{Cre}^{-0,163} \cdot (\text{EDAD}/65)^{-0,152} \cdot 0,957^{\text{ACC}} \cdot 0,941^{\text{ICC}} \cdot 0,965^{\text{SEX}}] \quad [\text{ecuación 3}]$$

donde DM es la dosis de mantenimiento, y C_m es la concentración sérica promedio de digoxina. ACC tiene el valor de 1 cuando existe administración concomitante de ACC y 0 en los demás casos, ICC tiene el valor de 1 para pacientes con ICC y 0 en los demás casos, y SEX tiene el valor 0 para hombres y 1 para mujeres.

En relación con los métodos de análisis utilizados, los estudios objeto de revisión emplearon cuatro técnicas diferentes para analizar las concentraciones séricas de digoxina. Hornestam⁴², Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵ y Zhou⁴⁹ cuantificaron las concentraciones séricas de digoxina con un inmunoensayo de polarización fluorescente. Komatsu⁴⁶ y Yukawa⁴⁸ usaron un inmunoensayo de donante de enzima clonado y Bauer⁴⁷ un radioinmunoensayo. Las técnicas presentaron un coeficiente de variación $\leq 12\%$.

Konishi⁴¹ empleó un ensayo inmunoenzimático de micropartículas. Sin embargo, Cobo *et al.*⁶² hallaron reacciones cruzadas entre las concentraciones séricas de digoxina estimadas con este método analítico y las dosis clínicas de espironolactona y canrenoato de potasio, dando lugar a concentraciones engañosamente altas o bajas. Según DeFrance *et al.*⁶³, el uso de inmunoensayos de inhibición turbidimétrica potenciado por partículas y de inmunoensayos quimioluminiscentes de micropartículas permiten evitar esta interacción, siendo alternativas idóneas al ensayo inmunoenzimático de micropartículas. Además, según el análisis de Bland-Altman, la intercambiabilidad de inmunoensayos no es válida. Por lo tanto, es preciso monitorizar a los pacientes con la misma técnica analítica, aunque no existan interferencias⁶³.

La digoxina se utiliza a menudo para tratar la ICC y la FA, que afectan principalmente a personas de edad avanzada. Varias covariables clínicas,

demográficas y farmacológicas pueden afectar al aclaramiento de la digoxina y su volumen de distribución, siendo necesario ajustar la dosificación del fármaco. Según los nueve estudios analizados, las covariables con mayor influencia sobre la farmacocinética de la digoxina fueron la función renal (9/9), el peso corporal (6/9), la coadministración de ACC (3/9) y la presencia de ICC (3/9). Los autores encontraron otras covariables con efecto sobre la farmacocinética poblacional de la digoxina, tales como la edad (2/9); la administración concomitante de espironolactona (2/9), quinidina (2/9) o amiodarona (1/9); el sexo (1/9), y los niveles de potasio sérico (1/9). No obstante, existen tres factores que podrían explicar la diferencia en los resultados obtenidos: la disparidad entre los parámetros clínicos recogidos, el modelo estructural seleccionado y el método analítico aplicado. La tabla 3 muestra las ecuaciones finales de farmacocinética poblacional.

La revisión sistemática realizada por Abdel Jalil *et al.*⁵¹ analizó la farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes adultos. El análisis incluyó 16 artículos, de los que solamente dos estudiaban a los pacientes añosos como una cohorte independiente. Los autores encontraron una gran dispersión en la edad de los participantes y no analizaron las características fisiopatológicas de los pacientes de edad avanzada ni su influencia en la farmacocinética de la digoxina. La mayoría de los estudios procedían de poblaciones de Asia oriental (66,8%) y en ellos, la farmacocinética de la digoxina se describía habitualmente mediante un modelo unicompartimental. Los predictores de aclaramiento de la digoxina más habitualmente señalados eran el peso, la edad, la función renal, la presencia de ICC y la administración concomitante de medicamentos (ACC). El presente artículo, que ha identificado y revisado nueve artículos de la literatura, se centra exclusivamente en pacientes añosos (≥ 65 años), que son la principal población a la que se dirigen los tratamientos con digoxina. Otro posible factor responsable de un cierto sesgo podría ser la diferencia en el tamaño de las muestras, que oscilaba entre 94 y 294 pacientes, y la ausencia de un grupo de validación en cuatro de los estudios revisados.

Una limitación de esta revisión, así como de la de Abdel Jalil⁵¹, tiene que ver con que la mayoría de los estudios (seis de los nueve analizados)

Tabla 3. Ecuaciones finales del modelo

Estudio	Modelo final
Konishi ⁴¹	$Cl \text{ (L/h)} = \beta \cdot CrCl + \gamma$
Hornestam ⁴²	$Cl \text{ (l/h)} = 9,88 \cdot (1 + 0,02 \cdot (CrCl-70))$ $Vc \text{ (l)} = 27,8$ $Vp \text{ (l)} = 444$ $Q \text{ (l/h)} = 71,8$
Williams ⁴³	$Cl \text{ (l/h)} = (3,1 + 0,0516 \cdot CrCl) \cdot 0,567^{\text{QUIN}}$ $Vd \text{ (l)} = (4,03 + 0,0832 \cdot CrCl) \cdot \text{PCT}$
Choi ⁴⁴	$Cl/F \text{ (l/h)} = 1,36 \cdot (CrCl/50)^{1,58} \cdot K^{0,835} \cdot 0,055 \cdot (\text{EDAD}/65) \cdot (\text{PIBW}/100)^{0,403}$ $V/F \text{ (l)} = 735 \cdot (\text{PCT}/55)^{0,902}$
Chen ⁴⁵	$Cl/F \text{ (l/h)} = 8,9 \cdot 0,651^{(Cr/111)} \cdot [1 + 0,001 \cdot (\text{PCT}-62)] \cdot 0,769^{\text{CCB}} \cdot 0,813^{\text{SPI}} \cdot 0,881^{\text{ICC}}$ $V/F \text{ (l)} = 420 \cdot 1,2^{(\text{PCT}/62)} \cdot 0,857^{\text{ICC}}$
Komatsu ⁴⁶	$Cl/F \text{ (l/h)} = (1,21 + 0,0532 \cdot CrCl) \cdot (1 + 0,787 \cdot \text{AMD})$
Bauer ⁴⁷	Modelo 1 $Cl/F \text{ (l/h)} = (2,37 + 0,0797 \cdot CrCl) \cdot 0,511^{\text{QUIN}} \cdot 0,68^{\text{VER}}$ Modelo 2 $Cl/F \text{ (l/h)} = 0,795 \cdot \text{Cre}^{(-0,65)} \cdot \text{PCT}^{0,53} \cdot 0,595^{\text{QUIN}} \cdot 0,71^{\text{VER}}$
Yukawa ⁴⁸	$Cl/F \text{ (l/h)} = 0,588 \cdot \text{PCT}^{0,189} \cdot \text{Cre}^{-0,163} \cdot (\text{EDAD}/65)^{-0,152} \cdot 0,957^{\text{CCB}} \cdot 0,941^{\text{ICC}} \cdot 0,965^{\text{SEX}} \cdot C_{\text{valle}}^{-0,18}$
Zhou ⁴⁹	$Cl/F \text{ (l/h)} = 5,9 \cdot [1-0,412 \cdot \text{ESP}] \cdot [1-0,0101 \cdot (\text{PCT}-62,9)] \cdot [1-0,0012 \cdot (\text{Cre}-126,8)]$ $V/F \text{ (l)} = 550$

AMD: amiodarona; Cl: aclaramiento; CrCl: aclaramiento de creatina; Cre: creatinina sérica; C_{valle} : concentración valle de digoxina; ESP: espironolactona (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de espironolactona, y 0 en los demás casos); F: fracción biodisponible; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva (asignándose el valor 1 si el paciente tenía diagnóstico de ICC y 0 en los demás casos); K: potasio sérico; PCT: peso corporal total; Q: aclaramiento intercompartimental; QUIN: quinidina (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de quinidina y 0 en los demás casos); SEX: sexo (asignándose el valor 1 a los hombres y el 0 a las mujeres); V: volumen de distribución; Vc: volumen de distribución central; VER: verapamilo (asignándose el valor 1 en casos de administración concomitante de verapamilo y 0 en los demás casos); Vp: volumen de distribución periférico; β : constante; γ : constante.

se realizaron en pacientes de Asia oriental (China, Japón y Corea). Por lo tanto, las conclusiones obtenidas no pueden extrapolarse a pacientes de otras etnias debido a las naturales diferencias en características genéticas y de estilo de vida. No obstante, no se ha encontrado ningún estudio que relacione los resultados obtenidos con la etnia de los pacientes. Otra limitación de nuestro estudio es que las concentraciones séricas de digoxina se determinaron usando cuatro métodos analíticos, lo cual podría dar lugar a valores diferentes, con mayores variaciones en caso de interferencia de la espironolactona o del canrenoato de potasio con las técnicas de análisis empleadas. Por último, las covariables utilizadas constituyen otra limitación. Se encontró una amplia disparidad, relacionada principalmente con la medicación concomitante. Por ejemplo, la amiodarona, un fármaco que, según las guías de actuación clínica, tiene gran influencia sobre las concentraciones séricas de digoxina, fue evaluada sólo en un estudio⁴⁶. Además, el potasio sérico, un parámetro habitualmente relacionado con la

farmacodinámica de la digoxina, fue evaluado en un artículo, demostrando su capacidad de aumentar el aclaramiento de la digoxina⁴⁴.

Considerando las características de la digoxina (estrecho rango terapéutico, efectos secundarios graves, alta toxicidad), creemos que deben realizarse estudios adicionales para desarrollar modelos de farmacocinética poblacional en pacientes añosos (≥ 65 años) y así facilitar la identificación de covariables e interpretar la probable importancia de individualizar las dosis en esta población de pacientes.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;17(5):353-62. DOI: 10.2165/00002512200017050-00003
- Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 7ª ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
- Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5. DOI: 10.2174/1874192401105010130
- Patockaa J, Nepovimovac E, Wu W. Digoxin. *Pharmacology and toxicology—A review*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103400
- Dewan P, Jhund PS, Shen L. Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):577-87. DOI: 10.1002/ejhf.1347
- De Lannoy IA, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:551-7. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91593-f
- Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res*. 2001;18:1400-4. DOI: 10.1023/a:1012244520615
- Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109:2959-64. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. *World Population Ageing 2019: Highlights* (ST/ESA/SER.A/430). Nueva York; 2019. Disponible en: <chrome-extension://efaidnbmnndpccajpcgclefndmkaj/https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf>
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41:67-76. DOI: 10.1080/03602530902722679
- Ewing AB. Altered drug response in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00133-5
- Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Eissing T, et al. Development of a whole-body physiologically based pharmacokinetic approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1573-89. DOI: 10.1007/s40262-016-0422-3
- McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-84. DOI: 10.1124/pr.56.2.4
- Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
- Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:297-321. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00002
- Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:115-21. DOI: 10.1067/mcp.2002.121829
- Denic A, Glascock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
- Glascock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82(3):270-7. DOI: 10.1038/ki.2012.65
- Wiggins JE. Aging in the glomerulus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1358-64. DOI: 10.1093/gerona/gls157
- Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm*. 2008;23:324-34. DOI: 10.4140/tcp.n.2008.324
- El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*. 2007;14:488-98. DOI: 10.1097/01.mjt.0000183719.84390.4d
- Kostrzewski A. Cardiovascular medicines in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
- Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;19:871-8. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
- Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathol Cardiol*. 2011;10(2):93-8. DOI: 10.1097/HPC.0b013e318221e7dd
- Wofford JL, Ettinger WH. Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2 Suppl 1):11-5. DOI: 10.1016/0735-6757(91)90161-c
- Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharm Ther*. 1979;25:772-6. DOI: 10.1002/cpt1979256772
- Rheu YM, Shin WG, Choi JS. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean clearance after the multiple intravenous administrations. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*. 1997;5(1):42-52.
- Suematsu F, Minemoto M, Yukawa E, Higuchi S. Population analysis for the optimization of digoxin treatment in Japanese pediatric patients. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24:203-8. DOI: 10.1046/j.1365-2710.1999.00221.x
- Gong Y, Chen Y, Li Q, Li Z. Population pharmacokinetic analysis of digoxin in Chinese neonates and infants. *J Pharmacol Sci*. 2014;125:142-9. DOI: 10.1254/jphs.13233fp
- Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese neonates and infants by multiple-trough screen analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:19-24. DOI: 10.1007/s002280100274
- El Desoky ES, Nagaraja NV, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Egyptian pediatric patients: Impact of one data point utilization. *Am J Ther*. 2002;9(6):492-8. DOI: 10.1097/00045391-200211000-00006
- Martín-Suárez A, Falcao AC, Outeda M, Hernández FJ, González MC, Quero M, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 2002;24:742-5. DOI: 10.1097/00007691-200212000-00010
- Yukawa E, Akiyama K, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):381-6. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00833.x
- Preechagoon Y, Somsaard P, Petcharattana S. Population pharmacokinetics of digoxin in Thai pediatric patients. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(10):1324-35.

36. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese infants and young children. *J Clin Pharmacol.* 2011;51(6):857-63. DOI: 10.1177/0091270010374475
37. Jelliffe RW, Milman M, Schumitzky A, Bayard D, Van Guilder M. A two-compartment population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of digoxin in adults, with implications for dosage. *Ther Drug Monit.* 2014;36(3):387-93. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000023
38. Abdel-Jalil MH, Abdullah N, Alsous MM, Saleh M, Abu-Hammour K. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the pediatric population. *Br J Clin Pharmacol.* 2020;86(7):1267-80. DOI: 10.1111/bcp.14272
39. Nagaraja NV, Park YJ, Jeon S, Sands CD, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(6):291-7. DOI: 10.5414/cpp38291
40. Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Pharmacoeconomic detection of calcium channel blocker-induced change on digoxin clearance using multiple trough screen analysis. *Biopharm Drug Dispos.* 2002;23(5):173-81. DOI: 10.1002/bdd.306
41. Konishi H, Shimizu S, Chiba M, Minouchi T, Koida M, Yamaji A. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *J Clin Pharm Ther.* 2002;27(4):257-65. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2002.00418.x
42. Hornestam B, Jerling M, Karlsson MO, Held P, DAAf Trial Group. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;58(11):747-55. DOI: 10.1007/s00228-002-0553-3
43. Williams PJ, Lane J, Murray W, Mergener MA, Kamigaki M. Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clin Pharmacokinet.* 1992;22(1):66-74. DOI: 10.2165/00003088-199222010-00006
44. Choi SA, Yun HY, Lee ES, Shin WG. A population pharmacokinetic analysis of the influence of nutritional status of digoxin in hospitalized Korean patients. *Clin Ther.* 2014;36(3):389-400. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.019
45. Chen R, Zou SL, Wang ML, Jiang Y, Xue H, Qian CY, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;38:115-21. DOI: 10.1007/s13318-012-0107-8
46. Komatsu T, Morita M, Miyaji F, Inomata T, Ako J, Atsuda K. Population pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;25;1:25. DOI: 10.1186/s40780-015-0023-6
47. Bauer LA, Horn JR, Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoxin-quinidine and digoxin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit.* 1996;18(1):46-52. DOI: 10.1097/00007691-199602000-00008
48. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy. A population pharmacokinetic analysis using nonlinear mixed-effects modelling. *Drugs Aging.* 2011;28:831-41. DOI: 10.2165/11594230-000000000-00000
49. Zhou XD, Gao Y, Guan Z, Li ZD, Li J. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31:753-8. DOI: 10.1038/aps.2010.51
50. Yukawa E, Mine H, Higuchi S, Aoyama T. Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol.* 1992;44:761-5. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1992.tb05515.x
51. Abdel-Jalil M, Abdullah N, Alsous M, Abu-Hammour K. Population Pharmacokinetic Studies of Digoxin in Adult Patients: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2021;46(3):325-42. DOI: 10.1007/s13318-021-00672-6
52. Du P, Wang A, Ma Y, Jia A, Li Y, Li X. Impact of SLCO4C1 genotypes, creatinine, and spironolactone on digoxin population pharmacokinetic variables in patients with cardiac insufficiency. *Clin Ther.* 2020;42(9):1799-810.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.07.011
53. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol.* 1997;37(2):92-100. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04766.x
54. Yukawa E, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients. A 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:773-81. DOI: 10.2165/00003088-200140100-00005
55. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, et al. Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002–2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(5):603-12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02975.x
56. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
57. Koup JR, Jusko WJ, Elwood CM, Kohli RK. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):9-21. DOI: 10.1002/cpt19751819
58. Rabkin SW, Grupp G. A two compartment open model for digoxin pharmacokinetics in patients receiving a wide range of digoxin doses. *Acta Cardiol.* 1975;30(5):343-51.
59. Kramer WG, Lewis RP, Cobb TC, Forester WF Jr, Visconti JA, Wanke LA, et al. Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a two- and a three-compartment model in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1974;2(4):299-312. DOI: 10.1007/BF01061404
60. Writing Committee Members, Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, et al. 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):e227-79. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.036
61. Chiang JY, Chen PC, Yang YH, Chang CH, Chu FY, Chen JJ, et al. Digoxin-amlodipine combination is associated with excess all-cause mortality in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):4101. DOI: 10.1038/s41598-020-61065-4
62. Cobo A, Martín-Suárez A, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Fernández de Gatta MM. Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit.* 2010;32(2):169-76. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cdc93e
63. DeFrance A, Armbruster D, Petty D, Cooper KC, Dasgupta A. Abbott ARCHITECT clinical chemistry and immunoassay systems: digoxin assays are free of interferences from spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone. *Ther Drug Monit.* 2011;33(1):128-31. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181fd4c30



REVIEW

Bilingual edition English/Spanish

Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients: A systematic review

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz¹, Benito García-Díaz¹,
 Emilia Barcia-Hernández²

¹Pharmacy Department, Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid). Spain. ²Department of Pharmaceutics and Food Technology, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. Spain.

Author of correspondence

Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz
 Servicio de Farmacia
 Hospital Universitario Severo Ochoa
 Avenida Orellana, s/n
 28914 Leganés (Madrid). Spain.

Email:
 angelluis.salcedo@salud.madrid.org

Received 25 May 2022;
 Accepted 10 October 2022.
 Early Access date (11/20/2022).
 DOI: 10.7399/fh.13288

How to cite this paper

Salcedo-Mingoarranz AL, García-Díaz B, Barcia-Hernández E. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients: A systematic review. Farm Hosp. 2022;46(6):359-66.

Abstract

Objective: To resume the available literature about digoxin population pharmacokinetic studies in elderly patients. To identify the pathophysiological changes in this subpopulation with clinical implications on digoxin pharmacokinetics.

Method: A systematic review was performed regarding the population pharmacokinetic studies in elderly patients receiving digoxin. PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS and Science Direct were used to identify the articles with the descriptors ("Digoxin"[Mesh] AND ("Pharmacokinetics"[Mesh] AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), followed by a manual search.

Results: Nine studies were found and reviewed, five of them carried out in Asian patients. NONMEM was used for pharmacokinetic analysis of digoxin blood levels, being mostly described by a one-compartment model. Serum creatinine, body weight and concomitant administration of calcium channel blockers are the covariates that most frequently influence digoxin pharmacokinetics in elderly patients.

Conclusions: Elderly people present pathophysiological changes with influence on the pharmacokinetics of many drugs. The covariates with most influence on digoxin pharmacokinetics should be considered when adjusting this drug dosage in elder patients to achieve optimum health benefits and prevent possible side effects.

Resumen

Objetivo: Resumir la literatura disponible sobre los estudios de farmacocinética poblacional de digoxina en pacientes de edad avanzada e identificar los cambios fisiopatológicos en esta subpoblación, que conllevan implicaciones clínicas en la farmacocinética de la digoxina.

Método: Se realizó una revisión sistemática de los estudios de farmacocinética poblacional en pacientes ancianos que recibían digoxina. Se utilizaron PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS y Science Direct para identificar los artículos con los descriptores ("Digoxin"[Mesh] AND ("Pharmacokinetics"[Mesh] AND ("Aged"[Mesh] OR "Elderly"[Mesh]), seguido de una búsqueda manual.

Resultados: Se encontraron y revisaron nueve estudios, cinco de los cuales se desarrollaron en pacientes asiáticos. Se utilizó NONMEM para el análisis farmacocinético de los niveles plasmáticos de la digoxina, mayoritariamente descrita como un modelo monocompartmental.

Conclusiones: Los pacientes ancianos presentan cambios fisiopatológicos con gran influencia en la farmacocinética de muchos fármacos. Las covariables con un mayor impacto en la farmacocinética de la digoxina deben tenerse en cuenta al ajustar la dosis de este medicamento en pacientes de edad avanzada con el fin de lograr beneficios óptimos para la salud y prevenir posibles efectos adversos en esta subpoblación.

KEYWORDS

Population pharmacokinetics; Digoxin; Elderly; Systematic review.

PALABRAS CLAVE

Farmacocinética poblacional; Digoxina; Ancianos; Revisión.



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

Digoxin is a cardiac glycoside indicated for congestive heart failure (CHF) and atrial fibrillation (AF) treatment, diseases that are more prevalent in elderly people¹. Digoxin exerts both a direct and indirect mechanism of action. As a direct effect, digoxin inhibits the heart Na/K-ATPase, decreasing the sodium output and increasing intracellular calcium levels, which leads to enhance the positive inotropic effect and the force of contraction of the cardiac muscle. As an indirect effect, digoxin inhibits the neurons Na/K-ATPase, which interferes sodium and potassium active transport across the cell membrane, decreasing sympathetic action and heart rate. Even at therapeutic doses, digoxin prolongs the PR interval and decreases the ST segment due to its effects on the myocardial cells and on the cardiac conduction system².

In terms of pharmacokinetics, digoxin has 50-90% oral bioavailability, low plasma protein binding (20%) and a volume of distribution of 5-10 L/kg, mainly related to lean body mass, which decreases about 20% in patients between 20 and 70 years^{3,4}. Digoxin is mostly excreted unaltered by passive glomerular filtration and active tubular secretion (30-50%) and a small percentage suffers hepatic metabolism (10-20%) or intestinal secretion via P-glycoprotein. Enterohepatic circulation is insignificant^{5,6}. The plasma elimination half-life of digoxin ranges between 26 and 48 hours in patients with normal renal function but it may be doubled in renal impairment or elderly patients^{7,8}.

The elderly is often related to a chronological age of ≥65 years-old, with this portion of the world population steadily increasing. According to the World Population Prospects 2019, by 2050, 1 in 6 people in the world will be over 65 years-old⁹. Several age-related physiological changes may modify the pharmacokinetics and pharmacodynamics parameters of many drugs in elderly patients¹⁰ because of decreased pharmacokinetic processes: absorption, distribution, metabolism and excretion. Regarding gastrointestinal tract physiology, age-related changes such as increased gastric pH, delayed gastric emptying, reduced splanchnic blood flow and decreased gastrointestinal absorption surface, may potentially reduce drugs absorption. However, as the degree of absorption of most drugs is not usually affected in elder people, these physiological changes do not seem to lead to clinical consequences^{10,11}.

With aging, total body weight, lean mass, and body water content decrease, while fat mass tends to increase. Elder people reduce their water content by up to 10-15%^{12,14}, which modifies the pharmacokinetics of water-soluble drugs such as digoxin: a dose reduction is required due to the diminished volume of distribution and the increased plasma concentrations¹⁵.

Although the concentration of plasma proteins and hepatic metabolism are reduced, these changes seem to have little clinical relevance with respect to digoxin^{16,17}.

Regarding renal function, most kidney functions are decreased^{18,20} which may influence the elimination of digoxin, since this drug is mainly excreted unchanged in the urine.

Furthermore, this functional declining can be strongly influenced by concomitant renal disease¹¹, therefore, older patients should be managed as if they were affected by renal insufficiency²¹.

All these factors must be taken into consideration when prescribing drugs to older patients due to the clinical implications of the pathophysiological changes that occur with aging: reduced absorption, metabolism and elimination, comorbidity, sensitivity to drugs, polymedication and limited life expectancy^{3,22,23}.

Digoxin has a narrow therapeutic range, severe side effects and high toxicity. Although a therapeutic range for digoxin has traditionally been established between 0.8-2.0 ng/mL, these values are under discussion nowadays. The post hoc analysis by Rathore *et al.* demonstrated that serum digoxin concentrations (SDC) between 0.5-0.8 ng/mL allowed to optimize the therapeutic effect, while reducing the rate of mortality and duration of hospitalizations²⁴.

Clinical manifestations of its toxicity include gastrointestinal and neurological symptoms, as well as cardiac dysrhythmia²⁵. Digoxin is also involved in multiple pharmacodynamic-pharmacokinetic drug interactions, which may predispose to its toxicity, especially in the elderly²⁶. For instance, pharmacodynamics interactions in the elderly can be related to increased sympathetic tone in which reserpine, β-agonists, theophylline and cyclopropane are involved or related to electrolyte unbalance as hypokalemia in which diuretics and corticosteroids are involved.

Regarding pharmacokinetic interactions predisposing to digoxin toxicity, some increase absorption as those caused by propantheline, atropine, erythromycin, and tetracycline. Other drugs may decrease its volume of distribution as quinidine, some result in decreased renal clearance as occurs with quinine and amiodarone, while thiazide diuretics, hydralazine, furosemide or spironolactone increase the renal elimination.

All these circumstances make it essential for digoxin to be monitored in both adults and elderly patients as well as in the presence of renal impairment^{3,8,27}. Several studies found in the literature analysed the population pharmacokinetics (PopPK) of digoxin in pediatric and adult populations⁽²⁸⁻⁵⁴⁾. The purpose of this paper is to conduct a systematic review to summarize the available knowledge regarding digoxin PopPK in patients ≥65 years-old and to identify the sources of variability in its disposition.

Methods

A systematic review was conducted through PubMed, ISI Web of Science, SCOPUS and Science Direct databases. The following search terms were used: ("Digoxin"[Mesh]) AND ("Pharmacokinetics"[Mesh]) AND ("Aged"[Mesh]) OR ("Elderly"[Mesh]). These descriptors provided 170 non-duplicated articles. Since authors may not specify the mean age of the patients in the title or abstract, a manual search was performed to find articles with patients ≥65 years-old. Figure 1 shows the process followed to select the articles included in this systematic review.

Inclusion criteria were human studies, mean age ≥65 years-old, patients treated with digoxin and analysis developed with nonlinear mixed effect modelling software (NONMEM). We excluded articles performed in animals, with patients <65 years-old and papers not written in English. As quality criteria, we considered articles published in indexed journals and the limited list of items reported by Dartois *et al.*⁵⁵: number and characteristics of the patients, dosage and route of administration, number of observations, model selection, structural model, interindividual variability, error models, method of estimation and software.

This systematic review was developed according to PRISMA guidelines to improve the quality of this kind of articles⁵⁶.

Results

Nine articles were found and reviewed according to the inclusion, exclusion and quality criteria: Konishi *et al.*⁴¹, Horneham *et al.*⁴², Williams *et al.*⁴³, Choi *et al.*⁴⁴, Chen *et al.*⁴⁵, Komatsu *et al.*⁴⁶, Bauer *et al.*⁴⁷, Yukawa *et al.*⁴⁸ and Zhou *et al.*⁴⁹. The reviewed studies were carried out in populations between 94 and 294 patients, mostly conducted in Asian patients from China, Japan and Korea (66.7%). All authors used the software NONMEM to develop the PopPK analysis. However, the final models varied between studies: Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵, Yukawa⁴⁸ and Zhou⁴⁹ used a one-compartment model to describe digoxin pharmacokinetics. Horneham⁴² applied a two-compartment model while Konishi⁴¹ used the hyperbolic model to develop a PopPK model for digoxin. This approach, different from the rest authors, implied the estimation of two rate constants (b and g) to calculate digoxin clearance. Komatsu⁴⁶ and Bauer⁴⁷ used a steady-state model by means of trough serum concentrations of digoxin. The pharmacokinetic model was the following:

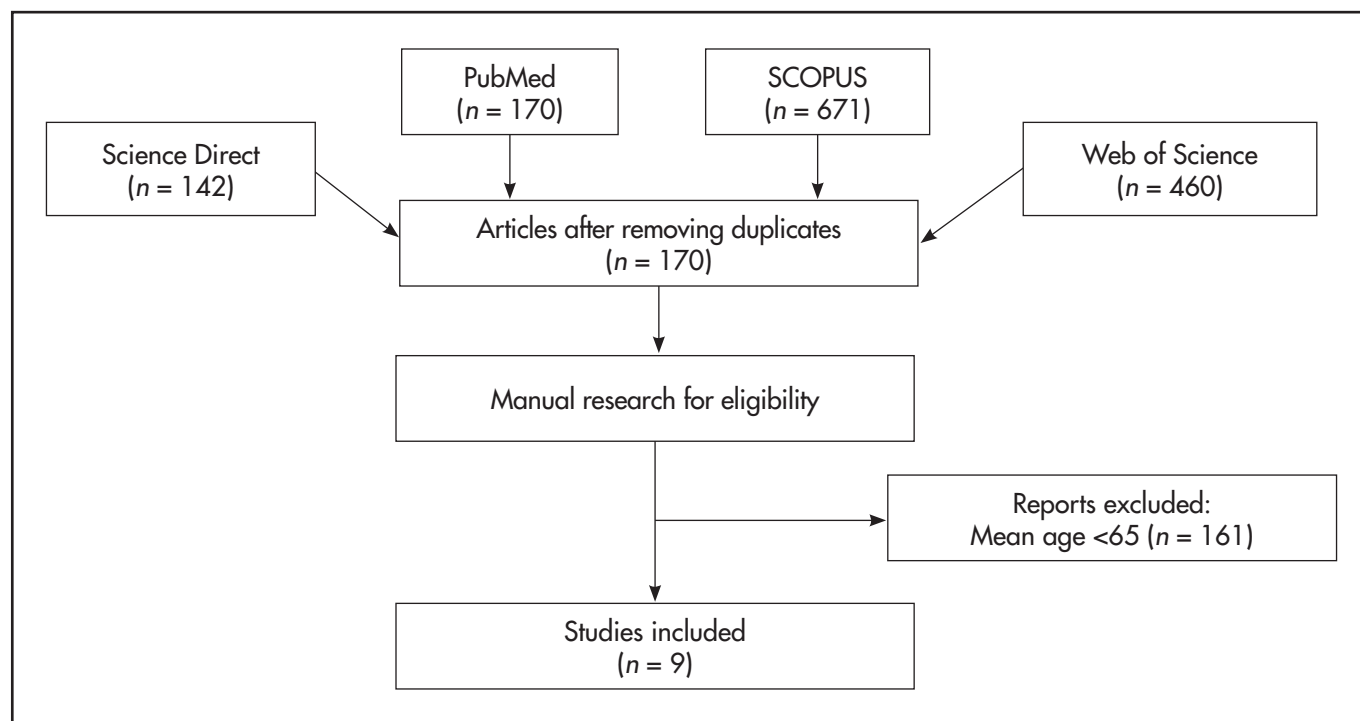
$$C_{ss} = D / (Cl \cdot T) \quad [\text{equation 1}]$$

where C_{ss} is the steady-state serum digoxin concentration (ng/mL), D is the dose of digoxin (μg), Cl is the total body clearance of digoxin (L/h), and T is the dosing interval (h).

The information evaluated in the studies included age, gender, body weight, digoxin dose, levels and sampling time, renal function, measured as serum creatinine (Scr) or creatinine clearance (CrCl) and concomitant treatments. The characteristics of the patients included in the papers reviewed are summarized in table 1. Only one study investigated the serum potassium, which proved to increase digoxin clearance⁴⁴. In this study, the nutritional status of the patients was also estimated using the nutritional risk index (NRI) by collecting the following data: serum albumin, cholesterol, percentage of ideal body weight and total lymphocyte count. NRI was calculated as follows:

$$NRI = [1.519 \cdot \text{albumin (mg/dL)}] + [41.7 \cdot \text{percent/usual body weight (kg)}] \quad [\text{equation 2}]$$

Figure 1. PRISMA flow chart for articles selection.



An NRI score of 100 indicates no risk; 97.5 to 100.0, mild risk; 83.5 to 97.5, moderate risk; and <83.5, severe risk. However, this parameter did not show any influence on the pharmacokinetic model⁴⁴. Two authors analysed the pharmacokinetics of digoxin based on two drug interactions: digoxin-quinidine^{43,47} and digoxin-verapamil⁴⁷. Both interactions proved to decrease digoxin clearance. Large discrepancies were found when analyzing concomitant medications. Spironolactone was the most studied drug (five out of nine reviewed articles), however, only two equations included this drug in the final PopPK model. In both studies spironolactone decreased digoxin clearance^{45,49}. Three authors, Williams⁴³, Choi⁴⁴ and Chen⁴⁵, analysed the effect of different covariates on the volume of distribution. In these studies, patients with higher TBW showed an increased volume of distribution. The final equation developed by Chen⁴⁵ also included CHF, which decreased the volume of distribution of digoxin.

Zhou⁴⁹ conducted a PopPK study of digoxin in Chinese elderly patients. In this article, and unlike the other ones reviewed, the authors established as inclusion criteria patients with oral digoxin for more than 7 days and without serious hepatic or renal dysfunction. As digoxin was given orally, the parameters Cl and Vd were interpreted as Cl/F and Vd/F, respectively.

Concerning the evaluation methods, Konishi⁴¹, Hornestam⁴², Williams⁴³ and Bauer⁴⁷ used exclusively a basic internal evaluation. Chen⁴⁵ and Komatsu⁴⁶ employed both basic and advance evaluation. Yukawa⁴⁸ evaluated the model by basic internal and external evaluation. Only Choi⁴⁴ and Zhou⁴⁹ analysed the PopPK model of digoxin by basic internal, advanced internal and external evaluation with appropriate metrics.

Discussion

The objective of this review is to analyse the PopPK studies of digoxin in patients ≥ 65 years-old, a frail and usually multipathological and poly-medicated group. Pathophysiological changes in elderly people may have an important effect on the pharmacokinetics of many drugs. Thus, PopPK studies are of high interest, especially when dealing with digoxin. Due to its narrow therapeutic index, strong side effects and large interindividual and intraindividual variability, an individualized dosing must be considered. The information provided by PopPK studies may increase the safety of its treatment, achieve optimal therapeutic efficacy and reduce its adverse events.

Regardless the age of the patients, most of the studies described digoxin PopPK as a one-compartment open model, with just a few authors using a two-compartment model^{42,57,58}. Kramer *et al.*⁵⁹ compared the fit of a two- and three-compartment pharmacokinetic model to determine SDC-time data following rapid intravenous injection of 1.0 mg of the drug. The results showed that the three-compartment fit resulted in better performance. Yukawa⁵⁴ observed that oral and intravenous digoxin showed a different evolution of the serum concentrations with the absorption phase not being significant. Thus, to simplify the variability of digoxin disposition, the authors applied a two-compartment open model, which explained better the pharmacokinetic profiles. The analysis showed that total body weight (TBW), CrCl and the co-administration of spironolactone and calcium channel blockers (CCBs) were the variables with most influence on digoxin pharmacokinetics. Therefore, they stated that these variables must be considered when establishing optimal therapeutic regimens for digoxin.

According to clinical guidelines⁶⁰, the drugs with potential interaction with digoxin are amiodarone, antiacids, CCBs, cholestyramine, thiazide and loop diuretics, macrolides, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, potassium-sparing diuretics, prokinetic agents, propafenone, proton-pump inhibitors, sulfonyleureas and trazodone. However, only Komatsu⁴⁶ evaluated amiodarone, one of the drugs most associated with an interaction with digoxin. The results proved that this drug increased digoxin trough levels due to inhibition of P-glycoprotein and renal tubular secretion. These results confirm that digoxin and amiodarone combination increase the mortality in patients with AF⁶¹. In addition, drugs that inhibit P-glycoprotein (itraconazole, cyclosporine and erythromycin) as well as verapamil and bepridil, were not included as covariates because a few patients were treated with them⁽⁴⁶⁾.

Several drugs can exert an important influence on the pharmacokinetics of digoxin: spironolactone and CCBs, which inhibit P-glycoprotein, decrease digoxin clearance around 23%⁴⁷, up to 20%⁴⁵, 21.6%⁵⁴ and 4.3%⁴⁸.

Patients with CHF evidenced a digoxin clearance reduced by 10%⁴⁵ and 5.9%⁴⁸. In fact, patients in treatment with spironolactone and diagnosis of CHF showed a digoxin metabolism decreased by 30%⁴⁵. Beta-blockers (bisoprolol and carvedilol), atorvastatin and tolvaptan may increase SDC by 1.3-fold, 1.2-fold and 1.3-fold, respectively⁴⁶. These data demonstrate the importance of considering these covariates when establishing an individualized digoxin regimen in elderly patients. All authors evaluated renal function with different methods: five studies estimated CrCl^{41-44,46} whereas

Table 1. Patient data included in the studies

	Konishi ⁴¹	Hornestam ⁴²	Williams ⁴³	Choi ⁴⁴	Chen ⁴⁵	Komatsu ⁴⁶	Bauer ⁴⁷	Yukawa ⁴⁸	Zhou ⁴⁹
Number of patients	M: 82 V: 99	105	94	M: 106 V: 16	M: 122 V: 20	192	294	M: 94 V: 28	M: 119 V: 8
Number of samples	M: 107 V: 128	154	230	M: 255 V: 43	M: 405 V: 43	287	366	M: 140 V: 28	M: 173 V: -
Samples per patient	-	-	-	M: 2.40 (1-10) V: 2.68 (1-8)	M: 3.4 ± 0.8 (1-5) V: 2.2 ± 0.6 (1-3)	-	-	-	-
Gender									
Male	M: 49. V: 59	-	-	M: 58. V: 8	M: [251]. V: [26]	121	160	M: 60. V: 16	M: 69. V: -
Female	M: 33. V: 40	-	-	M: 48. V: 8	M: [154]. V: [17]	71	134	M: 34. V: 12	M: 50. V: -
Digoxin dose (mg/day)	M: 0.120 ± 0.051 (0.0625-0.2500) V: 0.128 ± 0.047 (0.0625-0.2500)	Variable	0.189 ± 0.075 (0.058-0.500)	M: 0.133 ± 0.053 V: 0.113 ± 0.066	0.0625-0.2500 once or twice daily	0.125 mg/3 days-0.25 mg/dia	0.235 ± 0.100	M: 0.21 ± 0.07 (0.087-0.410) ^a V: 0.259 ± 0.050 (0.19-0.48) ^a	M: - V: 0.125
Serum digoxin concentration (µg/l)	M: 0.79 ± 0.32 (0.12-2.19) V: 0.76 ± 0.38 (0.21-2.86)	Early sampling: 7.5 ± 2.5 (2.8-13.7) Late sampling: 1.25 ± 0.78 (0.30-6.17)	-	M: 0.866 ± 0.341 V: 0.693 ± 0.380	M: 1.21 ± 0.41 (0.31-3.66) V: 1.08 ± 0.33 (0.36-1.81)	0.90 ± 0.56	1.5 ± 1.1	M: 0.88 ± 0.35 (0.35-2.10) V: 1.22 ± 0.44 (0.59-2.00)	M: 1.11 (0.07-4.45) V: 1.43 (0.51-2.56)
Sampling time (h post-dose)	21-24	Early: 0.35 ± 0.06 (0.25-0.50) Late: 16.10 ± 0.37 (15.6-18.6)	≥ 7	Trough	Variable	-	≥ 8	Trough	M: 22.9 (6-192) V: -
Age (years)	M: 67.8 ± 12.6 V: 67.1 ± 13.0	67 ± 12 (21-89)	69.2 ± 10.3 (36-88)	M: 72.8 ± 13.0 V: 70.1 ± 12.5	M: 75.5 ± 8.3 (65-82) V: 74.1 ± 5.0 (66-80)	71 ± 12	68 ± 12	M: 73.7 ± 6.0 (65.0-91.0) V: 71.9 ± 5.7 (65.1-83.7)	M: 71 (60-88) V: -
Total body weight (kg)	M: 54.1 ± 11.5 (35-82) V: 54.5 ± 11.7 (28-94)	77 ± 15 (47-139)	72.0 ± 15.6 (45-111)	M: 57.3 ± 12.0 V: 54.2 ± 12.9	M: 62 ± 18 (31-99) V: 52.1 ± 9.0 (42-70)	55.47 ± 11.94	66 ± 16	M: 54.1 ± 10.4 (26.1-87.3) V: 51.5 ± 9.4 (30.0-68.0)	M: 62.9 (34-91) V: 65.4 (55.0-86.5)
Serum creatinine (mg/dl)	M: 0.99 ± 0.44 (0.28-3.02) V: 0.84 ± 0.29 (0.28-1.99)	-	-	-	M: 1.19 ± 0.49 (0.46-3.25) V: 1.38 ± 0.66 (0.49-3.04)	-	1.7 ± 1.4	M: 0.86 ± 0.28 (0.46-1.78) V: 0.98 ± 0.25 (0.60-1.50)	M: 1.43 (0.41-7.75) V: 1.27 (0.64-2.83)
Creatinine clearance (mL/min)	M: 56.8 ± 26.8 (8.7-140.5) V: 71.0 ± 28.0 (20.4-130.0)	71 ± 27 (20-140)	59.8 ± 25.9 (6.5-127.4)	M: 51.5 ± 24.6 V: 42.9 ± 27.6	-	56.17 ± 33.76	-	-	-
Indications n (%)									
Atrial fibrillation	-	105	-	M: 55 (51.9) V: 13 (81.2)	-	-	-	-	-
CHF	82	0	48	M: 12 (11.3) V: 2 (12.5)	M: [312] (77) V: [35] (81)	-	153	M: 41 V: 6	M: 113 V: 8
Other	-	0	-	M: 39 (36.8) V: 1 (6.3)	-	-	-	-	-
Concomitant drugs n (%)									
ACEIs	-	17 ^d	-	-	M: [247] (61) V: [30] (70)	-	-	-	-
CCBs	-	9 ^d	-	M: 19 (17.9) V: 3 (18.7)	M: [89] (22) V: [10] (23.3)	-	-	M: 40 V: 2	M: 54 V: -
Diltiazem	-	-	-	-	b	c	-	b	M: 1 V: -
Spironolactone	31	-	-	M: 3 (2.8) V: 0	M: [232] (57.3) V: [22] (51.1)	35	-	M: 62 V: 6	M: 32 V: 4
Verapamil	-	-	18	-	b	c	21	b	-

Values reported as mean ± standard deviation [range]; [n]: results reported as number of samples; (-): data not reported.

ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors; AF: atrial fibrillation; CCBs: calcium channel blockers; CHF: congestive heart failure; M: modeling group; V: validation group.

^a Result of multiplying the dose (mg/day) by the average population weight (kg).

^b Evaluated within CCBs.

^c Evaluated within antiarrhythmic, class IV.

^d Not reported if those numbers were related to the number of samples or patients.

four papers analysed SCr^{45,47,49}. The covariates evaluated in the studies reviewed are summarized in table 2.

Another difference in the criteria refers to sampling time. Two authors used digoxin trough levels^{44,48}. The other studies did not specify the sampling time or they did not report this information. These different criteria when collecting and evaluating patient data may explain the discordant pharmacokinetic results.

The authors found that CCBs co-administration diminished digoxin clearance around 20%.

Finally, Yukawa⁴⁸ developed an equation to achieve the desired therapeutic effect of digoxin in elderly patients:

$$MD = [\text{target } C_{\text{ov}}] \cdot [0.588 \cdot \text{TBW}^{0.189} \cdot \text{SCr}^{0.163} \cdot (\text{AGE}/65)^{0.152} \cdot 0.957^{\text{CCB}} \cdot 0.941^{\text{CHF}} \cdot 0.965^{\text{SEX}}] \quad [\text{equation 3}]$$

where MD is maintenance dose, C_{ov} is the average serum concentration of digoxin, CCB is 1 for concomitant administration of calcium channel blockers and 0 otherwise, CHF is 1 for patients with congestive heart failure and 0 otherwise and SEX is 0 for male and 1 for female.

Concerning the analytical methodologies employed in the reviewed studies, four different techniques were used to analyze SDC. Hornestam⁴², Williams⁴³, Choi⁴⁴, Chen⁴⁵ and Zhou⁴⁹ quantified SDC with a fluorescence polarization immunoassay. Komatsu⁴⁶ and Yukawa⁴⁸ used a cloned enzyme immunoassay and Bauer⁴⁷, a radioimmunoassay. All techniques presented a coefficient of variation $\leq 12\%$.

Konishi⁴¹ used a microparticle enzyme immunoassay. However, Cobo *et al.*⁶² reported cross-reactions between SDC estimation with this analytical method and clinical doses of spironolactone and potassium canrenoate, producing falsely high or low concentrations. According to DeFrance *et al.*⁶³, the use of the particle enhanced turbidimetric inhibition immunoassay (cDig) and chemiluminescent microparticle immunoassay (iDig) avoid this interaction, being an alternative to microparticle enzyme immunoassay. Moreover, based on the Bland-Altman analysis, interchangeability of immunoassays is not valid. Therefore, patients should be monitored with the same analytical technique even if there are no interferences⁶³.

Digoxin is often used to treat CHF and AF, which mainly affect elderly patients. Several clinical, demographics and pharmacological covariates may affect digoxin clearance and volume of distribution, with the need for adjusting this drug dosage. According to the nine studies analysed, the covariates with the highest influence on digoxin pharmacokinetics were renal function (9/9), body weight (6/9), the co-administration of CCBs (3/9) and the presence of CHF (3/9). The authors found other covariates with effect on digoxin PopPK: age (2/9), concomitant spironolactone (2/9), quinidine (2/9) or amiodarone (1/9), sex (1/9) and serum potassium (1/9). However, there are three sources of variation that would explain the difference in the results obtained by the authors: the disparity in the clinical parameters collected, the chosen structural model and the applied analytical method. The final PopPK equations are shown in table 3.

Table 2. Population pharmacokinetic parameters, interindividual variability, residual variability and structural models

Study	Variables evaluated	Pharmacokinetic parameters (IIV)	Residual variability	Structural model
Konishi ⁴¹	CrCl Co-medications: SPI	-	-	Hyperbolic
Hornestam ⁴²	Age, CrCl, TBW, SEX Co-medications: none	Cl (L/h): 9.88 (66%) Vc (L): 27.8 (-) Vp (L): 444 (-) Q (L/h): 71.8 (-)	0.19 ng/mL	Two-compartment
Williams ⁴³	Age, CrCl, TBW, IBW, CHF, BSA Co-medications: QUIN	Cl (L/h): 3.1 (44%) V (L): 4.03 (48%) Ka (h ⁻¹): 0.47 (fixed) F: 0.82 (fixed)	26%	One-compartment
Choi ⁴⁴	Age, CrCl, TBW, PIBW, SEX, K, albumin, cholesterol, TLC, NRI, indication for digoxin Co-medications: none	Cl/F (L/h): 1.36 (34.26%) V/F (L): 735 (56.83%) Ka (h ⁻¹): 1.63 (fixed)	0.225 ng/mL	One-compartment
Chen ⁴⁵	Age, SCr, TBW, BUN, ALT, AST, SEX, CHF, AF Co-medications: SPI, ACEIs, CCBs, thiazide diuretics	Cl/F (L/h): 8.9 (43.2%) V/F (L): 420 (65.8%) Ka (h ⁻¹): 3.85 (fixed)	31.6%	One-compartment
Komatsu ⁴⁶	Age, CrCl, TBW, EF, systolic blood pressure Co-medications: AMD, bisoprolol, amlodipine, atorvastatin, azelnidipine, carvedilol, nifedipine, SPI, tolvaptan, antiarrhythmic drugs (class I and IV)	Cl/F (L/h): 1.21 (32.2%)	25.5%	Steady-state
Bauer ⁴⁷	Age, SCr, CrCl, TBW, IBW, SEX, BSA, CHF Co-medications: QUIN, CCBs (VER)	Model 1: Cl/F (L/h): 2.37 (26%) Model 2: Cl/F (L/h): 0.795 (24%)	Model 1: 61% Model 2: 55%	Steady-state
Yukawa ⁴⁸	Age, SCr, TBW, SEX, CHF, digoxin C_{trough} Co-medications: SPI, CCBs (VER, diltiazem, nifedipine)	Cl/F (L/h): 0.588 (3.5%) V (L/kg) = 7.5 (fixed) Ka (h ⁻¹): 0.47 (fixed)	13%	One-compartment
Zhou ⁴⁹	Age, SCr, TBW, SEX, ALT, AST, BUN, albumin Co-medications: SPI, CCBs (nifedipine, diltiazem), nitrate, propafenone	Cl/F (L/h): 5.90 (49.0%) V/F (L): 550 (94.3%) Ka (h ⁻¹): 1.63 (fixed)	0.365 ng/mL	One-compartment

Information reported as (-): data not recorded.

ACEIs: angiotensin converting enzyme inhibitors; AF: atrial fibrillation; ALT: alanine aminotransferase; AMD: amiodarone; AST: aspartate aminotransferase; BMI: body mass index; BSA: body surface area; BUN: blood urea nitrogen; CCBs: calcium channel blockers; CHF: congestive heart failure; Cl: clearance; CrCl: creatinine clearance; C_{trough} : trough digoxin concentration; EF: ejection function; F: bioavailable fraction; IBW: ideal body weight; IIV: interindividual variability; K: serum potassium; Ka: absorption rate constant; NRI nutritional risk index; PIBW: percentage of ideal body weight; Q: intercompartmental clearance; QUIN: quinidine, coded as 1 when quinidine was co-administered and 0 otherwise; SCr: serum creatinine; SEX: gender, coded as 1 for females and 0 otherwise; SPI: spironolactone, coded as 1 when spironolactone was co-administered and 0 otherwise; TBW: total body weight; TLC: total lymphocyte count; V: distribution volume; Vc: central volume of distribution; VER: verapamil; Vp: peripheral volume of distribution.

Table 3. Final equations of the models

Study	Final model
Konishi ⁴¹	$Cl (L/h) = \beta \cdot CrCl + \gamma$
Hornestam ⁴²	$Cl (L/h) = 9.88 \cdot (1 + 0.02 \cdot (CrCl-70))$ $Vc (L) = 27.8$ $Vp (L) = 444$ $Q (L/h) = 71.8$
Williams ⁴³	$Cl (L/h) = (3.1 + 0.0516 \cdot CrCl) \cdot 0.567^{QUIN}$ $Vd (L) = (4.03 + 0.0832 \cdot CrCl) \cdot TBW$
Choi ⁴⁴	$Cl/F (L/h) = 1.36 \cdot (CrCl/50)^{1.58} \cdot K^{0.835} \cdot 0.055 \cdot (AGE/65) \cdot (PIBW/100)^{0.403}$ $V/F (l) = 735 \cdot (PCT/55)^{0.902}$
Chen ⁴⁵	$Cl/F (L/h) = 8.9 \cdot 0.651^{[SCr/111]} \cdot [1 + 0.001 \cdot (TBW-62)] \cdot 0.769^{CCB} \cdot 0.813^{SPI} \cdot 0.881^{CHF}$ $V/F (l) = 420 \cdot 1,2^{[PCT/62]} \cdot 0,857^{ICC}$
Komatsu ⁴⁶	$Cl/F (L/h) = (1.21 + 0.0532 \cdot CrCl) \cdot (1 + 0.787 \cdot AMD)$
Bauer ⁴⁷	Model 1 $Cl/F (L/h) = (2.37 + 0.0797 \cdot CrCl) \cdot 0.511^{QUIN} \cdot 0.68^{VER}$ Model 2 $Cl/F (L/h) = 0.795 \cdot SCr^{(-0.65)} \cdot TBW^{0.53} \cdot 0.595^{QUIN} \cdot 0.71^{VER}$
Yukawa ⁴⁸	$Cl/F (L/h) = 0.588 \cdot TBW^{0.189} \cdot SCr^{-0.163} \cdot (AGE/65)^{-0.152} \cdot 0.957^{CCB} \cdot 0.941^{CHF} \cdot 0.965^{SEX} \cdot C_{trough}^{-0.18}$
Zhou ⁴⁹	$Cl/F (L/h) = 5.9 \cdot [1-0.412 \cdot SPI] \cdot [1-0.0101 \cdot (TBW-62.9)] \cdot [1-0.0012 \cdot (SCr-126.8)]$ $V/F (l) = 550$

AMD: amiodarone; CCB: calcium channel blocker; CHF: congestive heart failure, coded as 1 if the patient was diagnosed with CHF and 0 otherwise; Cl: clearance; CrCl: creatinine clearance; C_{trough} : trough digoxin concentration; F: bioavailable fraction; K: serum potassium; PIBW: percentage of ideal body weight; Q: intercompartmental clearance; QUIN: quinidine, coded as 1 when quinidine was co-administered and 0 otherwise; SCr: serum creatinine; SEX: gender, coded as 1 for females and 0 otherwise; SPI: spironolactone, coded as 1 when spironolactone was co-administered and 0 otherwise; TBW: total body weight; V: distribution volume; Vc: central volume of distribution; VER: verapamil, coded as 1 when verapamil was co-administered and 0 otherwise; Vp: peripheral volume of distribution; β : constant; γ : constant.

The systematic review performed by Abdel Jalil *et al.*⁵¹ analyzed the PopPK of digoxin in adult patients. Sixteen articles were included in the analysis with only two studies conducted in elderly patients as a separate population. The authors found large dispersion in the age of the participants, without analyzing pathophysiological characteristics of elderly patients and their influence on digoxin pharmacokinetics. Most studies were conducted in East Asian populations (66.8%) with digoxin pharmacokinetics usually described by a one-compartment model. The most identified predictors of digoxin clearance were weight, age, kidney function, presence of CHF and co-administered medications (CCBs). In the present paper, we focus exclusively on elderly patients (≥ 65 years), the main target population for digoxin treatment, with nine articles found and reviewed. Another possible source of bias is the different sample size (ranged from 94 to 294 patients) and the absence of a validation group in four studies.

A limitation of this review as well as that of Abdel Jalil⁵¹ is that most of studies (six out of nine in our article) were carried out in patients from East Asia (China, Japan and Korea).

Therefore, their conclusions may not be extrapolated to patients from other ethnic origins due to differences in genetic and lifestyle characteristics. However, no studies have been found that relate the results obtained with the ethnicity of the patients. Another limitation of our study is that SDC

was determined using four analytical techniques. This may lead to different values, with higher variations if interference with spironolactone or potassium canrenoate with the analytical techniques used. Finally, the recorded covariates must be considered as another limitation. A great disparity was found, mainly related to concomitant medications. For instance, amiodarone, a drug with a high influence on SDC according to clinical guidelines, was evaluated in one study⁴⁶. In addition, serum potassium, a parameter usually related to digoxin pharmacodynamics, was evaluated in one article, proving its influence increasing digoxin clearance⁴⁴.

Considering the characteristics of digoxin (narrow therapeutic range, severe side effects, high toxicity) we believe that further research is necessary to develop PopPK models in elderly patients (≥ 65 years-old) to facilitate identifying covariates and how to interpret their likely importance for dose individualization in this population.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Bibliography

- Hanratty CG, McGlinchey P, Johnston GD, Passmore AP. Differential pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Drugs Aging*. 2000;17(5):353-62. DOI: 10.2165/00002512-200017050-00003
- Tripathi KD. *Essentials of Medical Pharmacology*. 7th ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd; 2013.
- Currie GM, Wheat JM, Kiat H. Pharmacokinetic considerations for digoxin in older people. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5:130-5. DOI: 10.2174/1874192401105010130
- Patoockaa J, Nepovimovac E, Wu W. Digoxin. *Pharmacology and toxicology—A review*. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:103400. DOI: 10.1016/j.etap.2020.103400
- Dewan P, Jhund PS, Shen L. Heart failure with reduced ejection fraction: comparison of patient characteristics and clinical outcomes within Asia and between Asia, Europe and the Americas. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(5):577-87. DOI: 10.1002/ehf.1347
- De Lannoy IA, Silverman M. The MDR1 gene product, P-glycoprotein, mediates the transport of the cardiac glycoside, digoxin. *Biochem Biophys Res Commun*. 1992;189:551-7. DOI: 10.1016/0006-291x(92)91593f
- Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR-1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res*. 2001;18:1400-4. DOI: 10.1023/a:1012244520615

8. Gheorghide M, Adams KF Jr, Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation*. 2004;109:2959-64. DOI: 10.1161/01.CIR.0000132482.95686.87
9. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. World Population Ageing 2019: Highlights [ST/ESA/SER.A/430]. Nueva York; 2019. Available at: [chrome-extension://efaidnbmnnpbpcjpcglcflcfndmkaj/https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WorldPopulationAgeing2019-Highlights.pdf)
10. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev*. 2009;41:67-76. DOI: 10.1080/03602530902722679
11. Ewing AB. Altered drug response in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
12. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol*. 2003;38:843-53. DOI: 10.1016/s0531-5565(03)00133-5
13. Schlender JF, Meyer M, Thelen K, Krauss M, Willmann S, Eissing T, et al. Development of a whole-body physiologically based pharmacokinetic approach to assess the pharmacokinetics of drugs in elderly individuals. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1573-89. DOI: 10.1007/s40262-016-0422-3
14. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*. 2004;56:163-84. DOI: 10.1124/pr.56.2.4
15. Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: Basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;57:6-14. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.02007.x
16. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47:297-321. DOI: 10.2165/00003088-200847050-00002
17. Benet LZ, Hoener BA. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:115-21. DOI: 10.1067/mcp.2002.121829
18. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and functional changes with the aging kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23(1):19-28. DOI: 10.1053/j.ackd.2015.08.004
19. Glasscock RJ, Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney: with an emphasis on the glomeruli. *Kidney Int*. 2012;82(3):270-7. DOI: 10.1038/ki.2012.65
20. Wiggins JE. Aging in the glomerulus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012;67(12):1358-64. DOI: 10.1093/gerona/gls157
21. Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm*. 2008;23:324-34. DOI: 10.4140/tcp.n.2008.324
22. El Desoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther*. 2007;14:488-98. DOI: 10.1097/01.mjt.0000183719.84390.4d
23. Kozłowski A. Cardiovascular medicines in the elderly. En: Armour D, Cairns C, eds. *Medicines in the elderly*. London: Pharmaceutical Press; 2002.
24. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA*. 2003;19:871-8. DOI: 10.1001/jama.289.7.871
25. Ehle M, Patel C, Giugliano RP. Digoxin: clinical highlights: a review of digoxin and its use in contemporary medicine. *Crit Pathol Cardiol*. 2011;10(2):93-8. DOI: 10.1097/HPC.0b013e318221e7dd
26. Wofford JL, Ettinger WH. Risk factors and manifestations of digoxin toxicity in the elderly. *Am J Emerg Med*. 1991;9(2 Suppl 1):11-5. DOI: 10.1016/0735-6757(91)90161-c
27. Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharm Ther*. 1979;25:772-6. DOI: 10.1002/cpt1979256772
28. Rhee YM, Shin WG, Choi JS. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean clearance after the multiple intravenous administrations. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther*. 1997;5(1):42-52.
29. Suematsu F, Minemoto M, Yukawa E, Higuchi S. Population analysis for the optimization of digoxin treatment in Japanese pediatric patients. *J Clin Pharm Ther*. 1999;24:203-8. DOI: 10.1046/j.1365-2710.1999.00221.x
30. Gong Y, Chen Y, Li Q, Li Z. Population pharmacokinetic analysis of digoxin in Chinese neonates and infants. *J Pharmacol Sci*. 2014;125:142-9. DOI: 10.1254/jphs.13233fp
31. Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese neonates and infants by multiple-trough screen analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57:19-24. DOI: 10.1007/s002280100274
32. El Desoky ES, Nagaraja NV, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Egyptian pediatric patients: Impact of one data point utilization. *Am J Ther*. 2002;9(6):492-8. DOI: 10.1097/00045391-200211000-00006
33. Martín-Suárez A, Falcao AC, Outeda M, Hernández FJ, González MC, Quero M, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in pediatric patients. *Ther Drug Monit*. 2002;24:742-5. DOI: 10.1097/00007691-200212000-00010
34. Yukawa E, Akiyama K, Suematsu F, Yukawa M, Minemoto M. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese neonates. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32(4):381-6. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2007.00833.x
35. Preechagoon Y, Somsaard P, Petcharattana S. Population pharmacokinetics of digoxin in Thai pediatric patients. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(10):1324-35.
36. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Population pharmacokinetic investigation of digoxin in Japanese infants and young children. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(6):857-63. DOI: 10.1177/0091270010374475
37. Jelliffe RW, Milman M, Schumitzky A, Bayard D, Van Guilder M. A two-compartment population pharmacokinetic-pharmacodynamic model of digoxin in adults, with implications for dosage. *Ther Drug Monit*. 2014;36(3):387-93. DOI: 10.1097/FTD.000000000000023
38. Abdel Jalil MH, Abdullah N, Alsous MM, Saleh M, Abu-Hammour K. A systematic review of population pharmacokinetic analyses of digoxin in the pediatric population. *Br J Clin Pharmacol*. 2020;86(7):1267-80. DOI: 10.1111/bcp.14272
39. Nagaraja NV, Park YJ, Jeon S, Sands CD, Derendorf H. Population pharmacokinetics of digoxin in Korean patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2000;38(6):291-7. DOI: 10.5414/cpp38291
40. Suematsu F, Yukawa E, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, et al. Pharmacoeconomic detection of calcium channel blocker-induced change on digoxin clearance using multiple trough screen analysis. *Biopharm Drug Dispos*. 2002;23(5):173-81. DOI: 10.1002/bdd.306
41. Konishi H, Shimizu S, Chiba M, Minouchi T, Koida M, Yamaji A. Predictive performance of serum digoxin concentration in patients with congestive heart failure by a hyperbolic model based on creatinine clearance. *J Clin Pharm Ther*. 2002;27(4):257-65. DOI: 10.1046/j.1365-2710.2002.00418.x
42. Hornestam B, Jerling M, Karlsson MO, Held P, DAAF Trial Group. Intravenously administered digoxin in patients with acute atrial fibrillation: a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis based on the Digitalis in Acute Atrial Fibrillation trial. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;58(11):747-55. DOI: 10.1007/s00228-002-0553-3
43. Williams PJ, Lane J, Murray W, Mergener MA, Kamigaki M. Pharmacokinetics of the digoxin-quinidine interaction via mixed-effect modelling. *Clin Pharmacokinet*. 1992;22(1):66-74. DOI: 10.2165/00003088-199222010-00006
44. Choi SA, Yun HY, Lee ES, Shin WG. A population pharmacokinetic analysis of the influence of nutritional status of digoxin in hospitalized Korean patients. *Clin Ther*. 2014;36(3):389-400. DOI: 10.1016/j.clinthera.2014.01.019
45. Chen R, Zou SL, Wang ML, Jiang Y, Xue H, Qian CY, et al. Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2013;38:115-21. DOI: 10.1007/s13318-012-0107-8
46. Komatsu T, Morita M, Miyajiri F, Inomata T, Ako J, Atsuda K. Population pharmacokinetics and optimization of the dosing regimen of digoxin in adult patients. *J Pharm Health Care Sci*. 2015;25:1:25. DOI: 10.1186/s40780-015-0023-6
47. Bauer LA, Horn JR, Pettit H. Mixed-effect modeling for detection and evaluation of drug interactions: digoxin-quinidine and digoxin-verapamil combinations. *Ther Drug Monit*. 1996;18(1):46-52. DOI: 10.1097/00007691-199602000-00008
48. Yukawa M, Yukawa E, Suematsu F, Takiguchi T, Ikeda H, Aki H, et al. Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy. A population pharmacokinetic analysis using nonlinear mixed-effects modelling. *Drugs Aging*. 2011;28:831-41. DOI: 10.2165/11594230-000000000-00000
49. Zhou XD, Gao Y, Guan Z, Li ZD, Li J. Population pharmacokinetic model of digoxin in older Chinese patients and its application in clinical practice. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31:753-8. DOI: 10.1038/aps.2010.51
50. Yukawa E, Mine H, Higuchi S, Aoyama T. Digoxin population pharmacokinetics from routine clinical data: role of patient characteristics for estimating dosing regimens. *J Pharm Pharmacol*. 1992;44:761-5. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1992.tb05515.x
51. Abdeljalil M, Abdullah N, Alsous M, Abu-Hammour K. Population Pharmacokinetic Studies of Digoxin in Adult Patients: A Systematic Review. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;46(3):325-42. DOI: 10.1007/s13318-021-00672-6
52. Du P, Wang A, Ma Y, Jia A, Li Y, Li X. Impact of *SLCO4C1* genotypes, creatinine, and spironolactone on digoxin population pharmacokinetic variables in patients with cardiac insufficiency. *Clin Ther*. 2020;42(9):1799-810.e3. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.07.011
53. Yukawa E, Honda T, Ohdo S, Higuchi S, Aoyama T. Population-based investigation of relative clearance of digoxin in Japanese patients by multiple trough screen analysis: an update. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(2):92-100. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04766.x

54. Yukawa E, Suematu F, Yukawa M, Minemoto M, Ohdo S, Higuchi S, *et al.* Population pharmacokinetics of digoxin in Japanese patients. A 2-compartment pharmacokinetic model. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40:773-81. DOI: 10.2165/00003088-200140100-00005
55. Dartois C, Brendel K, Comets E, Laffont CM, Laveille C, Tranchand B, *et al.* Overview of model-building strategies in population PK/PD analyses: 2002–2004 literature survey. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64(5):603-12. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2007.02975.x
56. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev.* 2015;4(1):1. DOI: 10.1186/2046-4053-4-1
57. Koup JR, Jusko WJ, Elwood CM, Kohli RK. Digoxin pharmacokinetics: role of renal failure in dosage regimen design. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;18(1):9-21. DOI: 10.1002/cpt19751819
58. Rabkin SW, Grupp G. A two compartment open model for digoxin pharmacokinetics in patients receiving a wide range of digoxin doses. *Acta Cardiol.* 1975;30(5):343-51.
59. Kramer WG, Lewis RP, Cobb TC, Forester WF Jr, Visconti JA, Wanke LA, *et al.* Pharmacokinetics of digoxin: comparison of a two- and a three-compartment model in man. *J Pharmacokinet Biopharm.* 1974;2(4):299-312. DOI: 10.1007/BF01061404
60. Writing Committee Members, Kusumoto FM, Schoenfeld MH, Barrett C, Edgerton JR, Ellenbogen KA, *et al.* 2018 ACC/AHA/HRS guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay: Executive summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm.* 2019;16(9):e227-79. DOI: 10.1016/j.hrthm.2018.10.036
61. Chiang JY, Chen PC, Yang YH, Chang CH, Chu FY, Chen JJ, *et al.* Digoxin-amiodarone combination is associated with excess all-cause mortality in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.* 2020;10(1):4101. DOI: 10.1038/s41598-020-61065-4
62. Cobo A, Martín-Suárez A, Calvo MV, Domínguez-Gil A, Fernández de Gatta MM. Clinical repercussions of analytical interferences due to aldosterone antagonists in digoxin immunoassays: an assessment. *Ther Drug Monit.* 2010;32(2):169-76. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181cdc93e
63. DeFrance A, Armbruster D, Petty D, Cooper KC, Dasgupta A. Abbott ARCHITECT clinical chemistry and immunoassay systems: digoxin assays are free of interferences from spironolactone, potassium canrenoate, and their common metabolite canrenone. *Ther Drug Monit.* 2011;33(1):128-31. DOI: 10.1097/FTD.0b013e3181fd4c30



ARTÍCULO ESPECIAL

Artículo bilingüe inglés/español

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización

Patient benefit as a goal of humanization

Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado², Eduardo López-Briz³

¹Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). España. ²Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). España. ³Servicio de Farmacia, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. España.

Autor para correspondencia

María del Pilar Briceño Casado
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario
de Jerez de la Frontera
Ronda de Circunvalación, s/n
11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). España.

Correo electrónico:
pilarbricenocasado@gmail.com

Recibido el 5 de diciembre de 2021;
aceptado el 26 de junio de 2022.
Early Access date (10/04/2022).
DOI: 10.7399/fh.13171

Cómo citar este trabajo

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, López-Briz E. El beneficio del paciente como objetivo de la humanización. *Farm Hosp.* 2022;46(6):367-71.

Resumen

El empoderamiento del paciente supone uno de los principales pilares de la humanización. Por ello, la consideración de las preferencias y expectativas de los pacientes debería ser tenida en cuenta durante el ejercicio de cualquiera de los profesionales de la salud. Mejorar la supervivencia global y la calidad de vida son los deseos principales de los pacientes. De hecho, la reciente aparición de los llamados *Patient Reported Outcomes* ha supuesto un importante foco para los agentes involucrados en la asistencia sanitaria. El farmacéutico hospitalario especializado en la evaluación de medicamentos es un profesional que evalúa la eficacia, seguridad, adecuación y eficiencia de los tratamientos prescritos por facultativos, y debe basar la toma de decisiones tanto en factores técnicos como en los cuatro principios bioéticos. La correcta aplicación de la práctica clínica basada en la evidencia permite proveer a los pacientes de incrementos de supervivencia y/o calidad de vida, adecuando la conveniencia y costes a la situación actual. Teniendo en cuenta esto, podría decirse que la evaluación de medicamentos supone un fuerte compromiso con la humanización. Por otra parte, las organizaciones que promueven la evaluación y selección de medicamentos rigurosamente se erigen como aliados de los pacientes, ya que repercuten de forma directa en éstos y de forma indirecta en la sociedad. Las agencias reguladoras encargadas de la aprobación y financiación de medicamentos en los sistemas sanitarios protagonizan un papel fundamental en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas y empoderamiento de pacientes, ya que si aprueban el uso de nuevos medicamentos según datos que no miden la calidad de vida o supervi-

Abstract

Patient empowerment is one of the main pillars of humanisation. Therefore, consideration of patients' preferences and expectations should be taken into account during the practice of any healthcare professional. Improving overall survival and quality of life are the main wishes of patients. Indeed, the recent emergence of Patient Reported Outcomes has become an important focus for healthcare providers. The hospital pharmacist specialised in drug evaluation is a professional who evaluates the efficacy, safety, appropriateness and efficiency of treatments prescribed by physicians, and decision-making must be based on both technical factors and the four principles of bioethics. The correct application of evidence-based clinical practice allows to provide patients with increases in survival and/or quality of life, adapting the convenience and costs to the current situation. With this in mind, it could be said that the evaluation of medicines involves a strong commitment to humanisation. On the other hand, organisations that promote the rigorous evaluation and selection of medicines stand as allies of patients, as they have a direct impact on them and an indirect impact on society. Regulatory agencies in charge of approving and financing medicines in healthcare systems play a key role in the process of humanising clinical decision-making and empowering patients. If these agencies approve the use of new medicines based on data that do not measure quality of life or survival of patients when there are already other therapeutic alternatives for these pathologies, they are indirectly failing to meet patients' expectations and are infringing bioethical principles. This can have a considerable influence on the benefit-risk ratio of drugs, and

PALABRAS CLAVE

Paciente; Humanización; Atención centrada en el paciente; Empoderamiento; Bioética; Medicina basada en la evidencia; Evaluación de medicamentos.

KEYWORDS

Patient; Humanisation; Patient-centered care; Empowerment; Bioethics; Evidence-based medicine; Drug evaluation.



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.

vencia de los pacientes cuando ya existen otras alternativas terapéuticas para estas patologías, indirectamente no estarán dando respuesta a las expectativas de los pacientes y conculcarán los principios bioéticos. Esto puede tener una considerable influencia en la relación beneficio-riesgo de los fármacos, pudiendo tratar a pacientes con esquemas que no aportan beneficio, o incluso podrían perjudicarles. Por tanto, ¿hacia dónde debiera ir orientado el proceso de humanización? Parece razonable que el beneficio del paciente sea el objetivo fundamental del proceso de humanización de la asistencia sanitaria, evidentemente.

Desde que Berwick introdujera el concepto del *triple aim* como objetivo de excelencia en la atención a la salud (mejores resultados clínicos, menores costes, mayor satisfacción de los pacientes⁵), la humanización de la asistencia sanitaria se presenta como uno de los principales objetivos de ésta^{2,5}. El ámbito de la humanización engloba un gran abanico de actividades que, en muchas ocasiones, no están claramente definidas^{6,7}. Esta circunstancia dificulta la implantación de determinadas medidas que podrían dar una mayor amplitud a la voz de los pacientes.

El empoderamiento del paciente supone uno de los principales ámbitos de actuación de la humanización. En la actualidad, las asociaciones de pacientes y las empresas –tanto públicas como privadas– están haciendo un esfuerzo por dar visibilidad a este movimiento^{8,10}. La *Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria* define el empoderamiento del paciente como uno de los principios de humanización¹¹ y son ya numerosas las iniciativas de humanización desarrolladas por diferentes servicios de farmacia en algunas de sus áreas de trabajo^{12,14}. No obstante, se requieren muchos más programas o estrategias que permitan su adecuada incorporación en los procesos de aprobación, regulación, evaluación, selección y seguimiento de los medicamentos. Las preferencias y expectativas de los pacientes deberían integrarse en el ejercicio de cualquiera de los profesionales de la salud, y quedan claramente patentes en algunos estudios que analizan su opinión con respecto a la toma de decisiones clínicas. Incrementos en la supervivencia global y calidad de vida suponen los deseos principales de los pacientes^{15,16}. No obstante, en muchos casos no se valoran estas variables, viéndose afectados los principios de Beneficencia y Autonomía. Esto es cuando menos llamativo en determinados tipos de cáncer o enfermedades raras¹⁷.

Si bien es cierto que la disponibilidad de datos de supervivencia es limitada en contextos tempranos de patologías neoplásicas o enfermedades raras con una elevada esperanza de vida¹⁸, la medida de la calidad de vida no supondría un obstáculo insalvable. Teniendo esto en cuenta, parecería razonable que las variables sobre la calidad de vida aparecieran como un objetivo principal (o al menos secundario) en los ensayos clínicos pivotaes, suceso que raramente ocurre. Por otra parte, la interpretación de estos datos debería ser cuidadosamente tratada, cuestión que en la mayoría de las ocasiones se reduce a breves reseñas al final del apartado de resultados. Por este motivo, la reciente aparición de los llamados *Patient Reported Outcomes* (PRO) ha supuesto un importante foco tanto de los pacientes como de las sociedades científicas, investigadores e industria farmacéutica^{19,21}. Éste sería otro ejemplo en el que se verían afectados los principios de Beneficencia y Autonomía. El análisis de estos resultados requiere la intervención de profesionales sanitarios que valoren si las variables son clínicamente relevantes y se miden con herramientas validadas, sin caer en la consideración de hallazgos superfluos que contribuyan al beneficio de agentes externos al paciente²². A este ejercicio habría que añadir la valoración de la opinión de cada paciente de forma individual como un elemento complementario –que nunca sustitutivo– durante la toma de decisiones clínicas. Un paciente empoderado podría exponer sus preferencias para que los profesionales pudieran acomodar la selección de medicamentos de forma individualizada. Esta situación es especialmente interesante en aquellos casos en los que se dispone de alternativas terapéuticas equivalentes con similar eficiencia, pero con diferentes perfiles de seguridad. De esta manera, se podría usar un fármaco u otro en función de aquellos aspectos de calidad de vida que se verían más afectados, y teniendo en cuenta la opinión del paciente. Esto potenciaría el principio de Autonomía. Asimismo, un paciente empoderado podría ver incrementada su capacidad de comprensión sobre conceptos de toma de decisiones clínicas, eficiencia y sostenibilidad del sistema sanitario. Esto podría reper-

cutir en una mayor equidad a la hora de utilizar los recursos y favorecer el principio bioético de Justicia.

El farmacéutico hospitalario especializado en la evaluación y selección de medicamentos es un profesional que evalúa las características de eficacia, seguridad, adecuación y eficiencia de los tratamientos prescritos por otros facultativos²³. Estos profesionales realizan una labor con una incidencia transversal en el resto de áreas del servicio de farmacia, como pueden ser el área oncológica o la de pacientes externos. La toma de decisiones no debe basarse sólo en factores técnicos, sino también en criterios bioéticos^{24,26}. La ética médica y la farmacéutica valoran las intervenciones según los cuatro Principios Bioéticos: Beneficencia, No Maleficencia, Autonomía y Justicia^{27,28}. No es casualidad que exista una relación entre los criterios técnicos en los que se basa el posicionamiento de fármacos y los criterios fundamentales de la bioética. La evaluación de la eficacia en los ensayos clínicos supone una vía para proveer a los pacientes de una adecuada No Maleficencia. La valoración de la seguridad de los tratamientos minimiza la posibilidad de que los pacientes reciban una alternativa terapéutica que pueda ocasionarles un perjuicio evitable, favoreciendo la No Maleficencia. La consideración de la conveniencia de los medicamentos por evaluadores de fármacos podría tener un considerable impacto en la Autonomía de los pacientes, seleccionando aquellos que conlleven un menor número de visitas al hospital o faciliten una administración más cómoda. En este punto, la opinión del paciente sobre la conveniencia de un tratamiento puede tener un papel primordial. Por último, la eficiencia de los tratamientos se relaciona con la Justicia, ya que el uso racional de los medicamentos podría optimizar la utilización de los recursos de los sistemas sanitarios. De esta manera, según el concepto de coste oportunidad, se usarían aquellos tratamientos con menor impacto económico en unos pacientes sin menoscabar en la accesibilidad de las alternativas terapéuticas en otros pacientes^{29,30}. Es decir, no se malgastarían recursos que se podrían echar en falta en otros casos³¹.

La evaluación de medicamentos es el primer paso en la cadena del tratamiento de las patologías. Si no se ha realizado una correcta selección del medicamento, las posteriores intervenciones farmacéuticas, tales como el seguimiento farmacoterapéutico o farmacogenético, no obtendrán los resultados óptimos.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, ¿quién podría decir que la evaluación adecuada de medicamentos no supone un fuerte compromiso con la humanización? La correcta aplicación de la práctica clínica basada en la evidencia permite proveer a los pacientes de tratamientos con incrementos de supervivencia y/o calidad de vida, adecuando la conveniencia y costes a la situación actual y cubriendo los tres ejes de Berwick que mencionábamos al principio. Por tanto, el desarrollo de organizaciones o instituciones que promuevan la evaluación y selección de medicamentos de forma rigurosa y transparente podrían erigirse como importantes aliados de los pacientes³². Asimismo, se han desarrollado herramientas que permiten una adecuada interpretación de los datos descritos en los ensayos clínicos, basándose en criterios objetivos y promoviendo una correcta selección de las alternativas terapéuticas en las patologías, lo cual repercute de forma directa en los pacientes y de forma indirecta en la sociedad^{33,34}. Esto, sin embargo, choca de frente con determinadas situaciones en las que se denuncia la no financiación o restricción de medicamentos en determinados contextos clínicos, sin profundizar en las causas por las que se toman estas decisiones. Un ejemplo es belantamab mafodotin en pacientes con mieloma múltiple refractario, fármaco que ha sido reclamado por determinadas organizaciones, pero que presenta una considerable incertidumbre en el beneficio y un coste –por el momento– no justificado^{35,36}.

Aunque no sea de forma directa, las agencias reguladoras encargadas de la aprobación y financiación de medicamentos en los sistemas sanitarios pro-

tagonizan un papel fundamental en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas y empoderamiento de pacientes. Estos organismos, como la Agencia Europea del Medicamento (en inglés *European Medicines Agency*, EMA) o la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, valoran la evidencia científica disponible para el uso de los fármacos en determinadas indicaciones^{37,38}. Si estas instituciones aprueban el uso de nuevos medicamentos según datos de los ensayos clínicos de variables subrogadas que no miden la calidad de vida o supervivencia de los pacientes cuando ya existen otras alternativas terapéuticas para estas patologías, indirectamente no se estará dando respuesta a las expectativas de los pacientes y se estarán conculcando algunos principios bioéticos. La valoración de variables intermedias en ensayos clínicos es asumible cuando existe una necesidad no cubierta en un determinado contexto clínico, en el cual otros fármacos no han demostrado un beneficio relevante, o cuando los pacientes presentan un buen pronóstico de la enfermedad y las variables subrogadas evaluadas tienen correlación con variables finales^{39,40}. La aprobación de nuevos fármacos con resultados inmaduros que no se encuentren en estas situaciones podría dar lugar al tratamiento de determinados pacientes con una incertidumbre inasumible. Esto puede tener una considerable influencia en la relación beneficio-riesgo de los fármacos, pudiendo darse el caso de tratar a pacientes con esquemas que no aportan beneficio, o que incluso podrían perjudicarles, conculcando de esta manera los principios de Beneficencia y No Maleficencia. Un ejemplo reciente es el uso de *olaratumab* asociado a *doxorubicina* en sarcoma de tejidos blandos⁴¹, cuya autorización de comercialización tuvo que ser revocada por una relación beneficio-riesgo desfavorable.

Por otro lado, los programas de aprobación acelerada son mecanismos desarrollados para favorecer el acceso a nuevos medicamentos en contextos clínicos con necesidades no cubiertas⁴². Este primer concepto es una estrategia muy positiva que debería ser utilizada cuidadosamente para evitar que se promueva el uso de fármacos con datos inmaduros en patologías que ya disponen de una alternativa terapéutica⁴³.

En muchos casos, la demanda de un acceso más rápido a nuevas moléculas por los pacientes podría inducir a romper los procedimientos habituales establecidos por las agencias reguladoras que garantizan una eficacia y seguridad adecuada de los tratamientos. Un correcto diseño de los ensayos clínicos que valoran la eficacia y seguridad de los fármacos pendientes de aprobación es una de estas garantías⁴⁴. El desarrollo de ensayos clínicos de un solo brazo presenta como limitación la dificultad para establecer inferencia de causalidad entre la administración del fármaco y los resultados observados. Esta limitación se ve solventada en los ensayos clínicos de fase III debido a la presencia de aleatorización entre las ramas de pacientes y al uso de un fármaco de control^{45,46}. El proceso de aleatorización en los ensayos clínicos favorece que no se produzca desequilibrio de factores entre las cohortes de pacientes de los ensayos y se puedan atribuir los resultados a una determinada intervención sanitaria, y no a la propia evolución de la enfermedad según las características de los pacientes. Por ello, los datos extraídos de los estudios de un solo brazo –y sus interpretaciones– pueden ser difícilmente extrapolables a otras poblaciones.

Por otra parte, una completa evaluación de un fármaco requiere la valoración de los costes asociados⁴⁷. Existen agencias de regulación de medicamentos, como es el caso de la EMA, que no valoran el impacto económico de las nuevas alternativas terapéuticas para llevar a cabo su aprobación. Esto podría suponer un problema en el futuro, teniendo en cuenta el incremento de los precios de los medicamentos en determinados contextos clínicos, como los oncohematológicos⁴⁸. Aunque en un primer momento pareciera que el ámbito de la evaluación económica y la humanización se encuentran distanciadas, sería un error no considerar su estrecha relación. Si no se evalúan los costes de los fármacos –sobre todo los de alto impacto– se podría incurrir en una falta de cuantificación del coste para el beneficio clínico obtenido o usar excesivos recursos de forma inadecuada, no pudiendo ser empleados en otros pacientes que realmente necesitan recibir un tratamiento adecuado³⁰. ¿Tiene cabida en el actual fenómeno de humanización dejar de tratar a un paciente por gastar todos los recursos en un tratamiento con elevada incertidumbre en otro paciente? Sin lugar a dudas, la respuesta a esta pregunta es no. El compromiso de las agencias reguladoras –y en colaboración con la industria farmacéutica– es imprescindible para evitar que esta situación pudiera darse. En este sentido, la Dirección General de Cartera Básica de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia ha dado un paso adelante al incorporar estudios farmacoeconómicos en las

decisiones que involucran a la elaboración de informes de posicionamiento terapéutico^{49,50}, lo que favorece el principio bioético de Justicia.

La labor del farmacéutico hospitalario experto en evaluación y posicionamiento de fármacos se basa en analizar medicamentos y en lo que éstos pueden aportar para cubrir las necesidades de los pacientes²³. Los criterios técnicos empleados –como la eficacia, calidad de vida o seguridad– no tratan sino de valorar en qué medida son cubiertas las necesidades principales de los pacientes mediante el uso de un fármaco^{51,52}. De hecho, no es casualidad que las variables de mayor relevancia, y a las que los evaluadores de medicamentos dan mayor peso, son llamadas variables orientadas al paciente o variables finales (como supervivencia global o calidad), y precisamente éstas son las demandadas en mayor medida en los estudios sobre empoderamiento y opiniones de pacientes^{15,16}. El conocimiento y la interpretación de la metodología usada en los estudios –por ejemplo, el diseño de los ensayos clínicos– es esencial para asociar el efecto de los tratamientos y poder tomar decisiones terapéuticas. Por tanto, la selección de medicamentos usa los criterios técnicos no como fin, sino como medio para poder satisfacer las necesidades de los pacientes, cumpliéndose de esta manera los cuatro Principios Bioéticos.

El ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia evoluciona con el paso de los años, como cualquier otra materia. Por ello, la selección y posicionamiento de los medicamentos debe adaptarse continuamente a este avance. Sin embargo, no debemos olvidar que existen cambios en la terminología de procesos que no deben pesar sobre el buen hacer de años de experiencia. Esto se ha comprobado con la reciente irrupción de estudios con *real world data*⁵³, que antes recibían el nombre de estudios descriptivos retrospectivos. Aunque se ha cambiado el nombre del concepto, sus limitaciones siguen estando presentes^{43,54}. Un estudio reciente mostró que los estudios de *real world data* llevados a cabo con fármacos aprobados por la EMA o la FDA para el tratamiento de tumores sólidos eran de muy baja calidad y encontraban supervivencias menores que los correspondientes ensayos clínicos pivotaes⁵⁴.

Tanto el proceso de humanización como la evaluación de medicamentos requieren una colaboración multidisciplinar en todos sus ámbitos^{55,56}. Es necesaria una concienciación por parte de todos los profesionales sanitarios involucrados en la cadena de selección, prescripción y administración de medicamentos. Los recursos del sistema sanitario deberían estar orientados a satisfacer las preferencias y expectativas de los pacientes, que son principalmente incrementos en la supervivencia y calidad de vida^{15,16}. Por ello, una adecuada colaboración interniveles entre los centros en los que se lleva a cabo la utilización de medicamentos y las instituciones que desarrollan la regulación de medicamentos es imprescindible^{33,37,38}. De esta manera, se podría exigir a la industria farmacéutica un mayor número de datos de variables orientadas al paciente antes de la autorización y comercialización de nuevas moléculas.

La humanización ha adquirido una importancia considerable en los últimos años. Este movimiento se ha extendido en casi todos los ámbitos de la farmacia hospitalaria, incluyendo actividades como la atención farmacéutica o la dispensación de medicamentos oncológicos en pediatría^{57,58}. Cubrir las necesidades de los pacientes y atender a sus preferencias son el objetivo principal de todas estas intervenciones. Como ya se ha citado, la mejora de la esperanza y calidad de vida es el principal deseo de los pacientes^{15,16}. Esto también representa el objetivo principal de la evaluación de medicamentos. Por tanto, la humanización es un proceso positivo que debe incluir siempre los Principios Bioéticos (Beneficencia, No Maleficencia, Autonomía y Justicia)^{11,25,28}, que como ya hemos comprobado, están muy relacionados con los criterios básicos de la evaluación de medicamentos (eficacia, seguridad, adecuación y coste). Entonces, ¿hacia dónde debiera ir orientado el nuevo proceso de humanización? Parece razonable que el beneficio del paciente sea el objetivo fundamental de todo proceso de humanización de la asistencia sanitaria, evidentemente.

Financiación

Sin financiación.

Conflictos de interés

Manuel David Gil-Sierra participó en un *advisory board* de Janssen Pharmaceutica, y en simposios sobre fármacos oncohematológicos de Janssen Pharmaceutica y Pfizer. El resto de los autores no posee conflictos de interés.

Bibliografía

- Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-69. DOI: 10.1377/hlthaff.27.3.759
- Herborg H, Soendergaard B, Frøekjaer B, Fonnesbaek L, Jørgensen T, Hepler CD, et al. Improving drug therapy for patients with asthma—part 1: Patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(4):539-50. DOI: 10.1016/s1086-5802(16)31278-5
- Cheng L, Sit JWH, Choi KC, Chair SY, Li X, Wu Y, et al. The effects of an empowerment-based self-management intervention on empowerment level, psychological distress, and quality of life in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2021;116:103407. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103407
- Rubeis G. Guardians of humanity? The challenges of nursing practice in the digital age. *Nurs Philos*. 2021;22(2):e12331. DOI: 10.1111/nup.12331
- Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, Praus F, Miernik A, et al. Empowerment for our patients: Innovation in everyday urology. *Urologe A*. 2021;60(1):45-51. DOI: 10.1007/s00120-020-01415-2
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bognar G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- Pino-Ramírez G. Empoderamiento, experiencia de vida y asociaciones de pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos. *Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2016;10:79-94. DOI: 10.7714/CNPS/10.4.206
- Asociación de pacientes con EPOC. Guía para el empoderamiento del paciente con EPOC [internet]. 2021 [consultado 08/11/2021]. Disponible en: <https://www.apecoc.es/epoc/guia-empoderamiento-del-paciente>
- ¡Sanidad! lo mejor de la Sanidad. La AEMPS subraya la necesidad de crear un nuevo liderazgo para afrontar los desafíos de la farmacia hospitalaria [internet]. 2021 [consultado 08/11/2021]. Disponible en: <https://isanidad.com/186737/la-aemps-subraya-la-necesidad-de-crear-un-nuevo-liderazgo-para-afrontar-los-desafios-de-la-farmacia-hospitalaria/>
- Álvarez Díaz A, Barreda Hernández D, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, García Martín A, García Palomo M, et al. Guía de humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
- Redacción Médica. Farmacia de la Princesa crea el proyecto de humanización "Princesa en Casa" [Internet]. 2018 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/madrid/farmacia-de-la-princesa-crea-el-proyecto-de-humanizacion-princesa-en-casa-2453>
- Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Programa de Humanización 2020-2023 [internet]. 2020 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/sites/gregoriomaranon/files/2021-03/PROGRAMA%20DE%20HUMANIZACION%20C3%93N%20FARMACIA%20HUGUM%202021.pdf>
- Mar Gomis Pastor. Mhearth, "La salud móvil" al servicio de la humanización en el paciente trasplantado. Mesa Redonda Humanizar es Innovar, 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla; 2019 [consultado 09/06/2022]. Disponible en: <https://www.sefh.es/eventos/64congreso/ponencias/58.pdf>
- Laryionava K, Winkler EC. Patients' preferences in non-curable cancer disease. *Oncol Res Treat*. 2019;42(1-2):31-4. DOI: 10.1159/000496120
- Lo SH, Sharma R, Costentin CE, Aggio D, Shergill S, Colaone F, et al. Patient preferences for advanced hepatocellular carcinoma treatment: a multicountry stated preference study. *Future Oncol*. 2021;17(32):4275-87. DOI: 10.2217/fon-2021-0697
- Gracia Guillén DM. Las enfermedades raras y la ética. *Eidon: Revista de la fundación de ciencias de la salud*. 2017;47:57-77.
- Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med*. 2018;378(6):518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
- Schoenbeck KL, Flynn KE. Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Myeloid Leukemia as Measured by Patient-Reported Outcomes: Current State and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep*. 2021;16(6):491-9. DOI: 10.1007/s11899-021-00656-y
- Whitebird RR, Solberg II, Ziegenfuss JY, Asche SE, Norton CK, Swiontkowski MF, et al. Personalized outcomes for hip and knee replacement: the patients point of view. *J Patient Rep Outcomes*. 2021;5(1):116. DOI: 10.1186/s41687-021-00393-z
- Taliercio VL, Snyder AM, Biggs AM, Kean J, Hess R, Duffin KC, et al. Clinicians' perspectives on the integration of electronic patient-reported outcomes into dermatology clinics: a qualitative study. *Qual Life Res*. 2022;31(6):1719-25. DOI: 10.1007/s11136-021-03030-w
- Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf*. 2011;20(9):738-46. DOI: 10.1136/bmjqs.2009.039693
- López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp*. 2020;45(1):45-7. DOI: 10.7399/fh.11560
- Ruiz-Hornillos J, Hernández Suárez P, Marín Martínez JM, De Miguel Beriain I, Nieves Vázquez MA, Albert M, et al. Bioethical Concerns During the COVID-19 Pandemic: What Did Healthcare Ethics Committees and Institutions State in Spain? *Front Public Health*. 2021;9:737755. DOI: 10.3389/fpubh.2021.737755
- Van Campen LE, Poplarova T, Therasse DG, Turik M; Biopharmaceutical Bioethics Working Group. Considerations for applying bioethics norms to a biopharmaceutical industry setting. *BMC Med Ethics*. 2021;22(1):31. DOI: 10.1186/s12910-021-00600-y
- Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E. The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. *Farm Hosp*. 2017;41(3):401-9. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10611
- Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
- Barreda Hernández D, Bellver Capella V, Del Moral García A, Díaz del Campo Lozano J, Francés Causape MC, González Bermejo D, et al. Código de Ética Farmacéutica [monografía en internet]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Codigo_etico_final.pdf
- Uyl-de Groot CA, Heine R, Krol M, Verweij J. Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs Leads to Potential Loss of Life-Years in Europe. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8):2313. DOI: 10.3390/cancers12082313
- Herold Z, Szasz AM, Dank M. Evidence based tools to improve efficiency of currently administered oncotherapies for tumors of the hepatopancreatobiliary system. *World J Gastrointest Oncol*. 2021;13(9):1109-20. DOI: 10.4251/wjg.v13.i9.1109
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD Publishing [internet]. 2017 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Comisión Interministerial de precios de medicamentos y productos sanitarios [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.msccs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
- Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1181-9. DOI: 10.1111/ijcp.12487
- Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther*. 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
- Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 219 de 16 de diciembre de 2021 [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_CIPM_219_web.pdf
- Comunidad española de pacientes con mieloma múltiple. Falta de equidad en el Tratamiento del Mieloma Múltiple (Carta a la Ministra de Sanidad) [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/falta-de-equidad-mieloma-multiple/>
- European Medicines Agency [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
- U.S. Food and Drug Administration [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
- U.S. Food and Drug Administration. Label of XPOVIO [internet]. 2019 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf
- Agencia Europea del Medicamento. Blenrep® EPAR [internet]. 2021 [consultado 09/11/2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/summary-initial/chmp-summary-positive-opinion-blenrep_en.pdf
- Agencia Europea del Medicamento. Lartruvo® [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>

42. National Institute for health and Care Excellence [NICE] Accelerated Access Collaborative [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/aac>
43. Garsen M, Steenhof M, Zwiers A. A Decade of Marketing Authorization Applications of Anticancer Drugs in the European Union: An Analysis of Procedural Timelines. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55(4):633-42. DOI: 10.1007/s43441-021-00260-5
44. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
45. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlinn K, Siepmann T, *et al*. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016;12:1341-9. DOI: 10.2147/NDT.S101938
46. Vanderbeek AM, Vents S, Rahman R, Fell G, Cloughesy TF, Wen PY, *et al*. To randomize, or not to randomize, that is the question: using data from prior clinical trials to guide future designs. *Neuro Oncol*. 2019;21(10):1239-49. DOI: 10.1093/neuonc/noz097
47. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [monografía en internet]. 2016 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/component/content/?id=11&Itemid=13>
48. Organización Mundial de la Salud. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts: a comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12: operative paragraph 2.9 on pricing approaches and their impacts on availability and affordability of medicines for the prevention and treatment of cancer [internet] 2018 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>
49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tucatinib (Tukysa®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER-2 positivo, localmente avanzado o metastásico [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-tucatinib-tukysa-en-el-tratamiento-de-pacientes-adultos-con-cancer-de-mama-her2-positivo-localmente-avanzado-o-metastasisico/>
50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzenna®) en pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos [internet]. 2021 [consultado 10/11/2021]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_32-2021-Talzenna.pdf?x=95974
51. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
52. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MAG, Cleeland C, *et al*. Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol*. 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
53. Gerdes S, Bräu B, Hoffmann M, Korge B, Mortazawi D, Wiemers F, *et al*. Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial. *J Dermatol*. 2021;48:1854-62. DOI: 10.1111/1346-8138.16128
54. Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, *et al*. Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer*. 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
55. Zheng Y, Ding X, Guo Y, Chen Q, Wang W, Zheng Y, *et al*. Multidisciplinary management improves anxiety, depression, medication adherence, and quality of life among patients with epilepsy in eastern China: A prospective study. *Epilepsy Behav*. 2019;100(Pt A):106400. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.001
56. Junta de Andalucía, Consejería de Salud y Familias. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica [internet] [consultado 10/11/2021]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/consejeria/organos-colegiados/61450.html>
57. Soler Company E, Barreda Hernández D. Editorial: Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria. *Rev OFIL ILAPHAR*. 2018;28(4):287-8.
58. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Vall d'Hebron idea cajas con ilustraciones humanizadoras para cubrir los sueros de los pacientes pediátricos [internet]. 2021 [consultado 08/06/2022]. Disponible en: <https://www.vallhebron.com/es/actualidad/noticias/vall-dhebron-idea-cajas-con-ilustraciones-humanizadoras-para-cubrir-los-sueros-de-los-pacientes-pediatricos>



SPECIAL ARTICLE

Bilingual edition English/Spanish

Patient benefit as a goal of humanization**El beneficio del paciente como objetivo de la humanización**Manuel David Gil-Sierra¹, María del Pilar Briceño-Casado², Eduardo López-Briz³¹Pharmacy Department, Hospital Universitario de Puerto Real, Puerto Real (Cádiz). Spain. ²Pharmacy Department, Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera (Cádiz). Spain. ³Pharmacy Department, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Spain.**Author of correspondence**

María del Pilar Briceño Casado
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario
de Jerez de la Frontera
Ronda de Circunvalación, s/n
11407 Jerez de la Frontera (Cádiz). Spain.

Email:
pilarbricenocasado@gmail.com

Received 5 December 2021;
Accepted 26 June 2022.
Early Access date (10/04/2022).
DOI: 10.7399/fh.13171

How to cite this paper

Gil-Sierra MD, Briceño-Casado MP, López-Briz E. Patient benefit as a goal of humanization. *Farm Hosp.* 2022;46(6):367-71.

Abstract

Patient empowerment is one of the main pillars of humanisation. Therefore, consideration of patients' preferences and expectations should be taken into account during the practice of any healthcare professional. Improving overall survival and quality of life are the main wishes of patients. Indeed, the recent emergence of Patient Reported Outcomes has become an important focus for healthcare providers. The hospital pharmacist specialised in drug evaluation is a professional who evaluates the efficacy, safety, appropriateness and efficiency of treatments prescribed by physicians, and decision-making must be based on both technical factors and the four principles of bioethics. The correct application of evidence-based clinical practice allows to provide patients with increases in survival and/or quality of life, adapting the convenience and costs to the current situation. With this in mind, it could be said that the evaluation of medicines involves a strong commitment to humanisation. On the other hand, organisations that promote the rigorous evaluation and selection of medicines stand as allies of patients, as they have a direct impact on them and an indirect impact on society. Regulatory agencies in charge of approving and financing medicines in healthcare systems play a key role in the process of humanising clinical decision-making and empowering patients. If these agencies approve the use of new medicines based on data that do not measure quality of life or survival of patients when there are already other therapeutic alternatives for these pathologies, they are indirectly failing to meet patients' expectations and are infringing bioethical principles. This can have a considerable influence on the benefit-risk ratio of drugs, and

Resumen

El empoderamiento del paciente supone uno de los principales pilares de la humanización. Por ello, la consideración de las preferencias y expectativas de los pacientes debería ser tenida en cuenta durante el ejercicio de cualquiera de los profesionales de la salud. Mejorar la supervivencia global y la calidad de vida son los deseos principales de los pacientes. De hecho, la reciente aparición de los llamados *Patient Reported Outcomes* ha supuesto un importante foco para los agentes involucrados en la asistencia sanitaria. El farmacéutico hospitalario especializado en la evaluación de medicamentos es un profesional que evalúa la eficacia, seguridad, adecuación y eficiencia de los tratamientos prescritos por facultativos, y debe basar la toma de decisiones tanto en factores técnicos como en los cuatro principios bioéticos. La correcta aplicación de la práctica clínica basada en la evidencia permite proveer a los pacientes de incrementos de supervivencia y/o calidad de vida, adecuando la conveniencia y costes a la situación actual. Teniendo en cuenta esto, podría decirse que la evaluación de medicamentos supone un fuerte compromiso con la humanización. Por otra parte, las organizaciones que promueven la evaluación y selección de medicamentos rigurosamente se erigen como aliados de los pacientes, ya que repercuten de forma directa en éstos y de forma indirecta en la sociedad. Las agencias reguladoras encargadas de la aprobación y financiación de medicamentos en los sistemas sanitarios protagonizan un papel fundamental en el proceso de humanización de la toma de decisiones clínicas y empoderamiento de pacientes, ya que si aprueban el uso de nuevos medicamentos según datos que no miden la calidad de vida o supervi-

KEYWORDS

Patient; Humanisation; Patient-centered care; Empowerment; Bioethics; Evidence-based medicine; Drug evaluation.

PALABRAS CLAVE

Paciente; Humanización; Atención centrada en el paciente; Empoderamiento; Bioética; Medicina basada en la evidencia; Evaluación de medicamentos.



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

patients may be treated with regimens that do not provide benefit, or may even harm them. Therefore, where should the process of humanisation be oriented? It seems reasonable that the benefit of the patient should be the fundamental objective of the process of humanisation of healthcare, evidently.

Since Berwick first coined the concept of *triple aim* as the goal of excellence in healthcare (optimal clinical outcomes, lower costs, improved patient satisfaction)¹, humanization has become one of its main objectives^{2,5}. The concept *humanization* affects a range of activities, some of which have not been clearly defined^{6,7}. This lack of clarity hinders the implementation of measures that would enable patients to make their voice heard.

Patient empowerment is one of the main goals of humanization. At present, patient associations and companies (public and private) are making efforts to raise the visibility of this movement^{8,10}. The *Guide for Humanization of the Spanish Society of Hospital Pharmacy* (SEFH) defines patient empowerment as one of the tenets of humanization¹¹. Pharmacy Services have undertaken a wide variety of initiatives aimed at the humanization of their areas of activity^{12,14}. However, many more programs/strategies are needed to adequately incorporate humanization into processes such as drug approval, regulation, evaluation, selection and monitoring. As demonstrated by some studies exploring the opinions of patients about therapeutic decision-making, healthcare professionals should consider patient preferences and expectations. Patients primarily aim at improving their overall survival and quality of life^{15,16}. However, these endpoints are frequently neglected, which shows a failure to meet the principles of Beneficence and Autonomy. This is striking, especially in some types of cancer or rare diseases¹⁷.

Whereas assessing survival in early stages of neoplastic or rare diseases with a long life expectancy is challenging due to the lack of data¹⁸, evaluating quality of life is not an insurmountable obstacle. Hence, endpoints related to quality of life should be included in pivotal trials as a primary (or at least secondary) endpoint, which rarely occurs. Secondly, although quality-of-life data should be thoroughly interpreted, it is frequently mentioned briefly at the end of the "Results" section. For this reason, the recent emergence of the so-called *Patient-Reported Outcomes* (PROs) has become the focus of patients, scientific societies, researchers and the pharmaceutical industry^{19,21}. This would involve the principles of Beneficence and Autonomy. To analyze these outcomes, it is necessary that healthcare professionals determine whether the endpoints assessed are clinically relevant and have been measured using validated instruments. Moreover, evaluators should avoid considering irrelevant findings that benefit external agents other than patients²². Additionally, patient opinions should be individually assessed and considered as a complementary –rather than substitute– element during clinical decision-making. An empowered patient would express his/her preferences for clinicians to take them into account for the selection of a drug therapy. This is especially relevant when several therapeutic options with similar efficacy but different safety profiles are available. This way, clinician's choice would be based on the aspects related to quality of life that will be most affected, and considering patient opinion. This would accomplish the principle of Autonomy. Likewise, an empowered patient has a better understanding of concepts related to clinical decision-making, efficiency and sustainability of the healthcare system. This would lead to greater equity in resource use and promote the bioethical principle of Justice.

The hospital pharmacist specialized in the evaluation and selection of medicines assesses the efficacy, safety, convenience and efficiency of the treatments prescribed by other physicians²³. The work of these professionals has a transverse impact on other areas of the Pharmacy Service, such as Oncology or Outpatient Pharmacy. Clinical decision-making should not only be based on technical factors, but also on bioethical criteria^{24,26}. Medical and pharmaceutical ethics evaluate interventions based on the four Principles of Bioethics: Beneficence, Non-Maleficence, Autonomy, and Justice^{27,28}. There is a relationship between the technical criteria that determine the place of drugs in therapeutics and the fundamentals of bioethics.

encia de los pacientes cuando ya existen otras alternativas terapéuticas para estas patologías, indirectamente no estarán dando respuesta a las expectativas de los pacientes y conculcarán los principios bioéticos. Esto puede tener una considerable influencia en la relación beneficio-riesgo de los fármacos, pudiendo tratar a pacientes con esquemas que no aportan beneficio, o incluso podrían perjudicarles. Por tanto, ¿hacia dónde debiera ir orientado el proceso de humanización? Parece razonable que el beneficio del paciente sea el objetivo fundamental del proceso de humanización de la asistencia sanitaria, evidentemente.

Thus, fulfillment of the principle of Non-Maleficence is guaranteed through the assessment of treatment efficacy and safety in clinical trials. This minimizes the possibility that patients receive an alternative therapy that may cause them an avoidable prejudice, favouring Non-Maleficence. On the other hand, the assessment of treatment appropriateness by drug evaluators would have a significant impact on patient Autonomy, since it favors the selection of therapies that minimize the number of visits to the hospital or have a more convenient route of administration. In this regard, patient opinion on the convenience of a treatment can be determining in decision-making. Finally, assessing the effectiveness of treatments guarantees compliance with the principle of Justice, since the rational use of medicines optimizes the use of resources of the healthcare system. This way, based on the concept of "cost-opportunity", the treatments with a lower economic impact would be used in some patients, without prejudice to the access of other patients to other therapies^{29,30}. Otherwise said, it prevents wasting resources that are needed for other patients³¹.

Drug evaluation is the first step in the process of disease management. An improper drug selection results in suboptimal outcomes being obtained in subsequent pharmaceutical interventions (i.e. pharmacotherapeutic or pharmacogenetic follow-up).

Taking the above into account, an appropriate drug selection certainly represents a strong commitment to humanization. The correct application of evidence-based clinical practice provides patients with treatments that improve their survival and/or quality of life. In addition, treatment convenience and costs are adjusted to each individual case, thereby meeting the three aims of Berwick. The creation of organizations and entities that promote a thorough and transparent evaluation and selection of medicines emerge as essential allies to patients³². Likewise, there are tools available for the adequate interpretation of data from clinical trials. These tools are based on objective criteria and enable correct therapeutic decision-making, which directly benefits patients and, indirectly, society^{33,34}. This, however, collides with some situations in which the non-funding or restriction of medicines in certain clinical contexts is denounced, without further investigation of the reasons why these decisions are taken. An example is belantamab mafodotin in patients with refractory multiple myeloma, a drug that has been demanded by some organizations, but which benefit is unclear, with a cost yet unjustified^{35,36}.

Although not directly, regulatory agencies in charge of approving and financing medicines in healthcare systems play a key role in the process of humanising clinical decision-making and empowering patients. These entities, such as the European Medicines Agency (EMA) or the United States Food and Drug Administration (FDA) evaluate the scientific evidence currently available about the effects of drugs for specific indications^{37,38}. Patient expectations are not met and some principles of bioethics are violated if these entities approve the use of new drugs based on clinical trial data for surrogate endpoints that do not measure quality of life or survival, when other alternative therapies are already available for these diseases. The assessment of surrogate endpoints in clinical trials is acceptable when there is an unmet need in a specific clinical setting where other drugs have not demonstrated a clinically relevant benefit, or when the patient has a good prognosis and the surrogate endpoints assessed correlate with final endpoints^{39,40}. The approval of new drugs based on immature results that do not meet these criteria might result in a patient receiving a therapy under an unacceptable level of uncertainty. This may influence the benefit-risk balance of a drug significantly. Thus, some patients could be treated with schemes that do not provide any clinical benefit or that may compromise their health, thereby violating the principles of Beneficence and Non-Maleficence. A recent example is the use of the combination of olaratumab and

doxorubicin in soft tissue sarcoma⁴¹, which marketing authorization was withdrawn due to an unfavorable benefit-risk balance.

Furthermore, accelerated access programs are being created to facilitate access to new medicinal products in clinical settings with unmet needs⁴². This very positive strategy, however, should be implemented with caution to prevent that entities authorize the use of new drug therapies based on interim data in diseases for which there is already a therapeutic option available⁴³.

Claims from patients for rapid access to new molecules could lead regulatory agencies to fail to complete the standard authorization procedures that guarantee the efficacy and safety of treatments. In this setting, a correct design of clinical trials assessing the efficacy and safety of new drugs represents a guarantee⁴⁴. A limitation of single-arm clinical trials is that they complicate the inference of causality between the administration of the drug and the outcomes observed. This limitation is overcome in phase III trials thanks to patient randomization and use of a control arm^{45,46}. In clinical trials, randomization prevents a potential misbalance of factors across patient cohorts. Additionally, it enables researchers to attribute clinical outcomes to a specific therapeutic intervention rather than to the natural course of the disease based on the characteristics of the patient. Therefore, data from single-arm studies (and their interpretation) are hardly generalizable to other populations.

A thorough drug evaluation also requires assessing its associated costs⁴⁷. However, some regulatory medicines agencies such as the EMA do not assess the economic impact prior to approval of a new drug. This may pose a problem in the future, considering that the cost of some therapies, such as onco-hematologic treatments, has risen considerably in the recent times⁴⁸. Although cost evaluation and humanization could be apparently unrelated, they are actually closely related. If the costs of new drugs—especially of those with a higher economic impact—are not assessed, there is a risk of underestimating the cost for the clinical benefit obtained or wasting resources, thereby limiting access of other patients to an adequate treatment³⁰. Should healthcare humanization allow failing to treat a patient because all resources were used in another patient receiving a treatment with a high level of uncertainty? Certainly, the answer is *no*. It is essential that regulatory agencies, in collaboration with the pharmaceutical industry, are committed to avoiding this situation. In this line, the Directorate-General for Pharmacy and Health Products took a step forward and incorporated pharmacoeconomic studies in decisions involving Therapeutic Positioning Reports^{49,50}, which fulfils the principle of Justice.

Hospital pharmacists specialized in drug evaluation and positioning analyze new drugs and their potential role in meeting patient needs²³. The technical criteria applied, such as efficacy, quality of life or safety, are intended to assess the extent to which a drug meets the primary needs of patients^{51,52}. Indeed, the most important endpoints to which evaluators give more relevance are called *patient-centered endpoints* or *final endpoints* (i.e. overall survival or quality). Thus, these are the most frequently claimed endpoints in studies assessing patient empowerment and opinion^{15,16}. A good

understanding and interpretation of the methods used in studies (i.e. clinical trial design) is essential to associating the effect of treatments and facilitating therapeutic decision-making. Therefore, drug selection, technical criteria are not used as a goal, but as a means to meet patient needs, thereby fulfilling the four Principles of Bioethics.

As other fields, evidence-based clinical practice has evolved over the years. As a result, the selection and place of drugs in therapeutics should be adapted to continuous advances. However, changes in the terminology of processes should not overrule the know-how accrued from long experience. An example is the recent emergence of studies based on Real World Data⁵³, formerly called retrospective descriptive studies. Although the name of the concept has changed, its limitations persist^{43,54}. A recent study revealed that Real World Data studies conducted with EMA/FDA-approved drugs for the treatment of solid tumors had low quality and lower survival rates, as compared to pivotal clinical trials⁵⁴.

Both, the humanization process and evaluation of new drugs require the involvement of a multidisciplinary team^{55,56}. Efforts should be made to raise awareness on humanization among all healthcare professionals involved in the selection, prescription and administration of drugs. The use of healthcare resources should be aimed at meeting patient preferences and expectations, which are focused on improving survival and quality of life^{15,16}. Therefore, cross-level collaboration between centers where medicines are used and regulatory medicines agencies is essential^{33,37,38}. This way, prior to the authorization and marketing of new molecules, the pharmaceutical industry should be required to provide further data about patient-centered endpoints.

Healthcare humanization has gained considerable relevance in the recent years. This movement has spread across almost all areas of hospital pharmacy, including pharmaceutical care or the dispensing of oncologic medicines to pediatric patients^{57,58}. All these interventions are aimed at meeting patient needs and preferences. As mentioned above, patients primarily want to improve their life expectancy and quality of life^{15,16}. This is also the main goal of drug evaluation. Therefore, humanization is a positive process that should always comply with the Principles of Bioethics (Beneficence, Non-Maleficence, Autonomy and Justice)^{11,25,28}. As described above, these principles are closely related to basic criteria for drug evaluation (efficacy, safety, convenience and cost). Then, where should this new humanization process be directed to? The primary goal of any healthcare humanization process should be certainly aimed at achieving patient benefit.

Funding

No funding.

Conflicts of interest

Manuel David Gil-Sierra was a member of an advisory board of Janssen Pharmaceutica, and in simposia about onco-hematologic drugs marketed by Janssen Pharmaceutica and Pfizer. The rest of authors declare no conflicts of interest.

Bibliography

- Berwick DM, Nolan TW, Whittington J. The triple aim: care, health, and cost. *Health Aff (Millwood)*. 2008;27(3):759-69. DOI: 10.1377/hlthaff.27.3.759
- Herborg H, Soendergaard B, Froekjaer B, Fonnesbaek L, Jorgensen T, Hepler CD, *et al*. Improving drug therapy for patients with asthma—part 1: Patient outcomes. *J Am Pharm Assoc (Wash)*. 2001;41(4):539-50. DOI: 10.1016/s1086-5802(16)31278-5
- Cheng L, Sit JWH, Choi KC, Chair SY, Li X, Wu Y, *et al*. The effects of an empowerment-based self-management intervention on empowerment level, psychological distress, and quality of life in patients with poorly controlled type 2 diabetes: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud*. 2021;116:103407. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2019.103407
- Rubeis G. Guardians of humanity? The challenges of nursing practice in the digital age. *Nurs Philos*. 2021;22(2):e12331. DOI: 10.1111/nup.12331
- Huber J, Karschuck P, Groeben C, Thomas C, Praus F, Miernik A, *et al*. Empowerment for our patients: Innovation in everyday urology. *Urologe A*. 2021;60(1):45-51. DOI: 10.1007/s00120-020-01415-2
- Castro EM, Van Regenmortel T, Vanhaecht K, Sermeus W, Van Hecke A. Patient empowerment, patient participation and patient-centeredness in hospital care: A concept analysis based on a literature review. *Patient Educ Couns*. 2016;99(12):1923-39. DOI: 10.1016/j.pec.2016.07.026
- Sandman L, Hofmann B, Bognar G. Rethinking patient involvement in healthcare priority setting. *Bioethics*. 2020;34(4):403-11. DOI: 10.1111/bioe.12730
- Pino-Ramírez G. Empoderamiento, experiencia de vida y asociaciones de pacientes con Síndrome Ehlers-Danlos. *Panamerican Journal of Neuropsychology*. 2016;10:79-94. DOI: 10.7714/CNPS/10.4.206
- Asociación de pacientes con EPOC. Guía para el empoderamiento del paciente con EPOC [internet]. 2021 [accessed 11/08/2021]. Available at: <https://www.aepoc.es/epoc/guia-empoderamiento-del-paciente>
- ¡Sanidad! lo mejor de la Sanidad. La AEMPS subraya la necesidad de crear un nuevo liderazgo para afrontar los desafíos de la farmacia hospitalaria [internet]. 2021 [accessed 11/08/2021]. Available at: <https://isanidad.com/186737/la-aemps-subraya-la-necesidad-de-crear-un-nuevo-liderazgo-para-afrontar-los-desafios-de-la-farmacia-hospitalaria/>
- Álvarez Díaz A, Barreda Hernández D, Bermejo Vicedo T, Delgado Silveira E, García Martín A, García Palomo M, *et al*. Guía de humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) [Internet monograph]. Madrid:

- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2020 [accessed 06/08/2022]. Available at: <https://www.sefh.es/guia-humanizacion/docs/guia-humanizacion-espanol.pdf>
12. Redacción Médica. Farmacia de La Princesa crea el proyecto de humanización "Princesa en Casa" [Internet]. 2018 [accessed 06/09/2022]. Available at: <https://www.redaccionmedica.com/autonomias/madrid/farmacia-de-la-princesa-crea-el-proyecto-de-humanizacion-princesa-en-casa-2453>
 13. Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Programa de Humanización 2020-2023 [Internet]. 2020 [accessed 06/09/2022]. Available at: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/sites/gregoriomaranon/files/2021-03/PROGRAMA%20DE%20HUMANIZACION%20C3%93N%20FARMACIA%20HUGUM%202021.pdf>
 14. Mar Gomis Pastor. Mhearth, "La salud móvil" al servicio de la humanización en el paciente trasplantado. Mesa Redonda Humanizar es Innovar, 64 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Sevilla; 2019 [accessed 06/09/2022]. Available at: <https://www.sefh.es/eventos/64congreso/ponencias/58.pdf>
 15. Laryionava K, Winkler EC. Patients' preferences in non-curable cancer disease. *Oncol Res Treat.* 2019;42(12):31-4. DOI: 10.1159/000496120
 16. Lo SH, Sharma R, Costentin CE, Aggio D, Shergill S, Colaone F, et al. Patient preferences for advanced hepatocellular carcinoma treatment: a multicountry stated preference study. *Future Oncol.* 2021;17(32):4275-87. DOI: 10.2217/fon-2021-0697
 17. Gracia Guillén DM. Las enfermedades raras y la ética. *Eidon: Revista de la fundación de ciencias de la salud.* 2017;47:57-77.
 18. Mateos MV, Dimopoulos MA, Cavo M, Suzuki K, Jakubowiak A, Knop S, et al. Daratumumab plus Bortezomib, Melphalan, and Prednisone for Untreated Myeloma. *N Engl J Med.* 2018;378(6):518-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1714678
 19. Schoenbeck KL, Flynn KE. Health-Related Quality of Life of Patients with Chronic Myeloid Leukemia as Measured by Patient-Reported Outcomes: Current State and Future Directions. *Curr Hematol Malig Rep.* 2021;16(6):491-9. DOI: 10.1007/s11899-021-00656-y
 20. Whitebird RR, Solberg LI, Ziegenfuss JY, Asche SE, Norton CK, Swiontkowski MF, et al. Personalized outcomes for hip and knee replacement: the patients point of view. *J Patient Rep Outcomes.* 2021;5(1):116. DOI: 10.1186/s41687-021-00393-z
 21. Taliercio VL, Snyder AM, Biggs AM, Kean J, Hess R, Duffin KC, et al. Clinicians' perspectives on the integration of electronic patient-reported outcomes into dermatology clinics: a qualitative study. *Qual Life Res.* 2022;31(6):1719-25. DOI: 10.1007/s11136-021-03030-w
 22. Bladh L, Ottosson E, Karlsson J, Klintberg L, Wallerstedt SM. Effects of a clinical pharmacist service on health-related quality of life and prescribing of drugs: a randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf.* 2011;20(9):738-46. DOI: 10.1136/bmjqs.2009.039693
 23. López-Briz E, Fraga-Fuentes MD, Clopés-Estela A, Ortega-Eslava A, Alegre-Del Rey EJ. Drug evaluation is also a clinical activity. *Farm Hosp.* 2020;45(11):45-7. DOI: 10.7399/fh.11560
 24. Ruiz-Hornillos J, Hernández Suárez P, Marín Martínez JM, De Miguel Beriain I, Nieves Vázquez MA, Albert M, et al. Bioethical Concerns During the COVID-19 Pandemic: What Did Healthcare Ethics Committees and Institutions State in Spain? *Front Public Health.* 2021;9:737755. DOI: 10.3389/fpubh.2021.737755
 25. Van Campen IE, Poplazarova T, Therasse DG, Turik M; Biopharmaceutical Bioethics Working Group. Considerations for applying bioethics norms to a biopharmaceutical industry setting. *BMC Med Ethics.* 2021;22(1):31. DOI: 10.1186/s12910-021-00600-y
 26. Barreda Hernández D, Mulet Alberola A, González Bermejo D, Soler Company E. The reason for having a code of pharmaceutical ethics: Spanish Pharmacists Code of Ethics. *Farm Hosp.* 2017;41(3):401-9. DOI: 10.7399/fh.2017.41.3.10611
 27. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
 28. Barreda Hernández D, Bellver Capella V, Del Moral García A, Díaz del Campo Lozano J, Francés Causape MC, González Bermejo D, et al. Código de Ética Farmacéutica [Internet monograph]. Madrid: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2015 [accessed 06/08/2022]. Available at: https://www.sefh.es/sefhdescargas/archivos/Codigo_etico_final.pdf
 29. Uyl-de Groot CA, Heine R, Krol M, Verweij J. Unequal Access to Newly Registered Cancer Drugs Leads to Potential Loss of Life-Years in Europe. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2313. DOI: 10.3390/cancers12082313
 30. Herold Z, Szasz AM, Dank M. Evidence based tools to improve efficiency of currently administered oncotherapies for tumors of the hepatopancreatobiliary system. *World J Gastrointest Oncol.* 2021;13(9):1109-20. DOI: 10.4251/wjgo.v13.i9.1109
 31. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Tackling Wasteful Spending on Health. Paris: OECD Publishing [Internet]. 2017 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://doi.org/10.1787/9789264266414-en>
 32. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Comisión Interministerial de precios de medicamentos y productos sanitarios [Internet]. 2021 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/farmacia/CIPMyPS.htm>
 33. Ortega A, Fraga MD, Alegre-Del-Rey EJ, Puigventós-Latorre F, Porta A, Ventayol P, et al. A checklist for critical appraisal of indirect comparisons. *Int J Clin Pract.* 2014;68(10):1181-9. DOI: 10.1111/ijcp.12487
 34. Gil-Sierra MD, Fénix-Caballero S, Abdel Kader-Martin L, Fraga-Fuentes MD, Sánchez-Hidalgo M, Alarcón de la Lastra-Romero C, et al. Checklist for clinical applicability of subgroup analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(3):530-8. DOI: 10.1111/jcpt.13102
 35. Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. Acuerdos de la reunión de la comisión interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 219 de 16 de diciembre de 2021 [Internet]. 2021 [accessed 06/08/2022]. Available at: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/ACUERDOS_DE_LA_LA_CIPM_219_web.pdf
 36. Comunidad española de pacientes con mieloma múltiple. Falta de equidad en el Tratamiento del Mieloma Múltiple (Carta a la Ministra de Sanidad) [Internet]. 2021 [accessed 06/08/2022]. Available at: <https://www.comunidadmielomamultiple.com/falta-de-equidad-mieloma-multiple/>
 37. European Medicines Agency [Internet]. 2021 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en>
 38. U.S. Food and Drug Administration [Internet]. 2021 [accessed 11/09/2021]. Available at: <https://www.fda.gov/>
 39. U.S. Food and Drug Administration. Label of XPOVIO [Internet]. 2019 [accessed 11/09/2021]. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212306s000lbl.pdf
 40. Agencia Europea del Medicamento. Blenrep® EPAR [Internet]. 2021 [accessed 11/09/2021]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-blenrep_en.pdf
 41. Agencia Europea del Medicamento. Lartruvo® [Internet]. 2021 [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/lartruvo>
 42. National Institute for health and Care Excellence (NICE) Accelerated Access Collaborative [Internet]. 2021 [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://www.nice.org.uk/aac>
 43. Garsen M, Steenhof M, Zwiers A. A Decade of Marketing Authorization Applications of Anticancer Drugs in the European Union: An Analysis of Procedural Timelines. *Ther Innov Regul Sci.* 2021;55(4):633-42. DOI: 10.1007/s43441-021-00260-5
 44. Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):305-10. DOI: 10.1097/PRS.0b013e318219c171
 45. Spieth PM, Kubasch AS, Penzlin AI, Illigens BM, Barlind K, Siepmann T, et al. Randomized controlled trials - a matter of design. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:1341-9. DOI: 10.2147/NDT.S101938
 46. Vanderbeek AM, Ventz S, Rahman R, Fell G, Cloughesy TF, Wren PY, et al. To randomize, or not to randomize, that is the question: using data from prior clinical trials to guide future designs. *Neuro Oncol.* 2019;21(10):1239-49. DOI: 10.1093/neuonc/noz097
 47. Ortega Eslava A, Marín Gil R, Fraga Fuentes MD, López-Briz E, Puigventós Latorre F (GENESIS-SEFH). Guía de evaluación económica e impacto presupuestario en los informes de evaluación de medicamentos [Internet monograph]. 2016 [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/index.php/component/content/?id=11&Itemid=13>
 48. Organización Mundial de la Salud. Technical report: pricing of cancer medicines and its impacts: a comprehensive technical report for the World Health Assembly Resolution 70.12: operative paragraph 2.9 on pricing approaches and their impacts on availability and affordability of medicines for the prevention and treatment of cancer [Internet] 2018 [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/277190>
 49. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de tucatinib (Tukysa®) en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado o metastásico [Internet]. 2021 [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://www.aemps.gob.es/informa/informes-de-posicionamiento-terapeutico/informe-de-posicionamiento-terapeutico-de-tucatinib-tukysa-en-el-tratamiento-de-pacientes-adultos-con-cancer-de-mama-her2-positivo-localmente-avanzado-o-metastatico/>
 50. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de talazoparib (Talzena®) en pacientes con cáncer de mama HER2 negativo con mutaciones BRCA 1/2 en progresión a tratamientos previos [Internet]. 2021 [accessed 11/10/2021]. Available at: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/PT_32-2021-Talzena.pdf?x=95974

51. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 2008;26(8):1355-63. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.3439
52. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers MAG, Cleeland C, *et al.* Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *Lancet Oncol.* 2009;10(9):865-71. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70200-1
53. Gerdes S, Bräu B, Hoffmann M, Korge B, Mortazawi D, Wiemers F, *et al.* Real-world effectiveness of guselkumab in patients with psoriasis: Health-related quality of life and efficacy data from the noninterventional, prospective, German multicenter PERSIST trial. *J Dermatol.* 2021;48:1854-62. DOI: 10.1111/1346-8138.16128
54. Boyle JM, Hegarty G, Frampton C, Harvey-Jones E, Dodkins J, Beyer K, *et al.* Real-world outcomes associated with new cancer medicines approved by the Food and Drug Administration and European Medicines Agency: A retrospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2021;155:136-44. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.001
55. Zheng Y, Ding X, Guo Y, Chen Q, Wang W, Zheng Y, *et al.* Multidisciplinary management improves anxiety, depression, medication adherence, and quality of life among patients with epilepsy in eastern China: A prospective study. *Epilepsy Behav.* 2019;100(Pt A):106400. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.001
56. Junta de Andalucía, Consejería de Salud y Familias. Comisión Central para la Optimización y Armonización Farmacoterapéutica [internet] [accessed 11/10/2021]. Available at: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/consejeria/organos-colegiados/61450.html>
57. Soler Company E, Barreda Hernández D. Editorial: Humanizando la atención farmacéutica desde la Farmacia Hospitalaria. *Rev OFIL ILAPHAR.* 2018;28(4):287-8.
58. Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus. Vall d'Hebron idea cajas con ilustraciones humanizadoras para cubrir los sueros de los pacientes pediátricos [internet]. 2021 [accessed 06/08/2022]. Available at: <https://www.vallhebron.com/es/actualidad/noticias/vall-dhebron-idea-cajas-con-ilustraciones-humanizadoras-para-cubrir-los-sueros-de-los-pacientes-pediatricos>



PROTOCOLO

Artículo bilingüe inglés/español

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL

Semaglutide versus GLP-1 agonists. Effectiveness, safety, and quality of life in patients with diabetes mellitus 2. The SEVERAL study

José Seijas-Amigo^{1,5,6}, Ángel Salgado-Barreira², Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Pía⁴, Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, José Ramón González-Juanatey^{1,5}, en representación del grupo de estudio SEVERAL*

¹Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de San Roque, Lugo. España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. España.

*ANEXO INVESTIGADORES SEVERAL.

Autor para correspondencia

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Travesía da Choupana s/n.
15706 A Coruña. España.

Correo electrónico:
jose.seijas.amigo@sergas.es

Recibido el 7 de febrero de 2022;
aceptado el 21 de abril de 2022.
Early Access date (08/27/2022).
DOI: 10.7399/fh.13215

Cómo citar este trabajo

Seijas-Amigo J, Salgado-Barreira Á, Castelo-Domínguez R, Pereira-Pía M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, Investigadores SEVERAL. Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL. Farm Hosp. 2022;46(6):372-9.

Resumen

Objetivo: La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en pacientes con diabetes mellitus 2. El objetivo principal es evaluar y comparar prospectivamente la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus 2 tratados por primera vez con los diferentes análogos de la GLP-1. Como variables secundarias se estudiará reducción de la hemoglobina glicosilada, cambios en calidad de vida y actividad física y la seguridad de estos fármacos.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán 360 pacientes que inicien tratamiento por primera vez con análogos de la GLP1 en 10 centros del sistema público durante un período de 6 meses y un seguimiento de 44 semanas. La variable principal será la pérdida de peso con los

Abstract

Objective: The cardiovascular disease is the first cause of deaths in patients with diabetes mellitus 2. The objective is to evaluate and compare the weight loss in patients with diabetes treated with the different GLP-1 receptor agonists for the first time. Secondary endpoints are glycosylated hemoglobin reduction, changes in quality of life and physical activity and the safety of these drugs.

Method: It is a postauthorization, multicenter, non-randomized and prospective study. 360 Patients that will start treatment for the first time with GLP-1 receptor agonists will be recruited in 10 centers in the National Health System for a period of 6 months and 44 weeks of follow-up. The primary endpoint will be weight loss achieved with the different GLP-1 receptor agonists and the secondary endpoint will be glycosylated hemo-

PALABRAS CLAVE

Agonistas de los receptores de glucagón tipo 1 (GLP-1); Diabetes mellitus 2; Pérdida peso; Obesidad; Calidad de vida; Enfermedad cardiovascular.

KEYWORDS

Glucagon Like Peptide 1 receptor; Diabetes Mellitus, Type 2; Weight loss; Obesity; Quality of life; Cardiovascular 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.

diferentes análogos de la GLP1 y como variable secundaria se valorarán: reducción de hemoglobina glicosilada, cambios en la calidad de vida y actividad física a través del EuroQol-5D y SF-12 y seguridad. Se ha estimado un periodo de reclutamiento de 6 meses, desde el 1 de Diciembre 2021 al 1 de Mayo 2022. El seguimiento finalizará en Diciembre de 2022.

Discusión: El estudio intentará aportar información sobre la efectividad en pérdida de peso, cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad de los análogos de la GLP1 en pacientes con diabetes mellitus 2 que inician tratamiento con estos fármacos en la vida real. Este trabajo pretende comparar los diferentes análogos de la GLP1 en términos de eficacia y seguridad para una posterior mejor elección en la prescripción de estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad.

Introducción

La diabetes mellitus 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por un mal control glucémico causado por un incremento en la resistencia a insulina, por lo que existe una necesidad de terapias simples y adecuadas, así como seguras y eficaces¹. Además, la principal causa de muerte en pacientes con DM2 son las complicaciones cardiovasculares (CV) y cerebrovasculares¹, lo que resalta la necesidad de nuevos fármacos que reduzcan el riesgo de eventos CV en pacientes con DM2.

La GLP-1 es una hormona de la familia de las incretinas que se sintetiza en las células L del intestino y es secretada en respuesta a las comidas. Actúa aumentando la secreción pancreática de insulina en respuesta a la glucosa, reduce la secreción de glucagón y suprime el apetito actuando a nivel central².

En general, para mantener un adecuado control glucémico, es fundamental las modificaciones en el estilo de vida, tales como dieta y ejercicio, pérdida de peso y fármacos que ayuden a reducir la glucemia. En adición a este control glucémico, varias terapias farmacológicas como los agonistas GLP-1 (aGLP-1) y los inhibidores de la glucosa renal (iSGLT-2i) han mostrado protección macrovascular junto a una reducción de eventos cardiovasculares mayores (MACE) y hospitalización por Insuficiencia Cardíaca (IC)^{3,4,5}.

Semaglutida (oral y subcutáneo) es un aGLP-1 de nueva generación con alto grado de similitud al GLP-1 humano⁶. Los estudios clínicos han demostrado que la semaglutida oral es segura y bien tolerada y proporciona una reducción dosis dependiente de la HbA1c y del peso corporal de acuerdo al uso en las indicaciones especificadas⁶⁻¹⁰.

Resulta difícil comparar los resultados de los distintos estudios con análogos GLP-1 por sus diferencias en los diseños, duración y variabilidad en la definición de la variable principal. Asumiendo la hipótesis que semaglutida produce una mayor reducción de peso frente a los otros, se presenta este estudio en el que se evalúa la reducción de peso de los diferentes aGLP-1 en vida real en sujetos que inician tratamiento con aGLP-1. Por otro lado, debido a la alta tasa de eventos gastrointestinales y posible abandono terapéutico, se pretende ver si la reducción de peso o posibles cambios en la calidad de vida y actividad física pueden repercutir en un menor fracaso terapéutico.

El objetivo principal del estudio será evaluar los cambios en la pérdida de peso, tanto en reducción de peso (Kg) como en % de peso, así como cambios en el Índice de Masa Corporal (IMC), en pacientes con DM2 tratados con semaglutida frente a tratados con otros agonistas GLP-1.

Objetivos secundarios:

- Reducción de la HbA1c.
- Cambios en la calidad de vida y actividad física (EQ-5D-5L y SF-12).
- Seguridad de estos fármacos

Métodos

El estudio SEVERAL es un estudio multicéntrico y de seguimiento prospectivo con un diseño epidemiológico de cohortes, una formada por pacientes tratados con semaglutida (oral y subcutáneo) y otra formada por sujetos tratados con otros análogos de la GLP-1 (subcutáneos). Es un estudio de carácter multidisciplinar y de ámbito entre niveles asistenciales. El estudio será promovido y coordinado desde un Servicio de Cardiología del sistema nacional de salud (SNS). Se reclutarán pacientes de 10 centros del SNS. Se incluirán un total de 360 pacientes en el estudio, unos 36 pacientes

globin reduction, changes in the quality of life through the EuroQol-5D and changes physical activity through the SF-12 questionnaire, and also the safety of these drugs. The estimate recruitment period will be 6 months, from 1 December 2021 to 1 May 2022. The follow up will finish in December 2022.

Discussion: The SEVERAL study will try to provide information about weight loss efficacy, changes in quality of life, physical activity and safety of the GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes that start treatment with these drugs in the real life. This study try to compare different GLP-1 receptor agonists in terms of effectiveness and safety for a better posterior election when these drugs are used in patients with diabetes mellitus 2 and obesity.

por centro. El reclutamiento será competitivo y se cerrará una vez alcanzado. Teniendo en cuenta estadísticas previas de prescripciones, se estima que los grupos entre semaglutida y otros análogos serán aproximadamente iguales (aproximadamente el 50% de los sujetos financiados, se les prescribe semaglutida actualmente).

La población diana del presente estudio es la población con DM2 de la Comunidad Autónoma donde se llevará a cabo el estudio.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Ser mayor edad y sin edad límite superior a los 18 años.
- Ser capaz de comprender y consentir la participación en el estudio.
- Inicio de prescripción financiada y homologada de aGLP-1.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de alguna patología como retinopatía diabética proliferante o historia familiar de cáncer de tiroides (contraindicación en ficha técnica).
- Diabetes gestacional.
- Mujeres embarazadas.

Fase de reclutamiento y visita de selección

Los farmacéuticos homologadores de cada centro serán los encargados de incluir los pacientes tras la firma del consentimiento informado. La asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo del estudio, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina. No se aplicará a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica.

Seguimiento

Los pacientes serán seguidos en las visitas relatadas a continuación, con una ventana de +/- 2 semanas. Las visitas 4 y 12 serán telefónicas y/o a través de historia médica electrónica (cuando se disponga). Para la visita de la semana 12, en caso de no disponer la variable de peso, se citará al paciente en consulta. La visita de la semana 44 será realizada en consulta. Las variables de HbA1c serán recogidas por práctica clínica habitual y siempre el valor más cercano a la consulta (Tabla 1).

Recogida de datos:

Los farmacéuticos de cada centro serán los encargados de incluir los pacientes y de recoger los posibles eventos adversos y diferentes variables (incluida la medicación e historial médico) a través de historia clínica y/o entrevista telefónica. La base de datos será electrónica y anonimizada. El promotor del estudio será el responsable de la validez y custodia de los datos.

Análisis estadístico

Tamaño muestral. Para responder el objetivo principal de este estudio, evaluar la reducción de peso en pacientes con DM2 con semaglutida frente a otros agonistas GLP-1, se espera incluir durante el periodo de estudio 360 sujetos. Se ha calculado que se incluirán unos 36 pacientes por

Tabla 1. Calendario de visitas

	Inclusión	Visita semana 4 (tlf/Historia-e)	Visita semana 12 (tlf/Historia-e)	Vista semana 44 FINAL
Consentimiento Informado	√			
EQ-5D	√			√
SF-12	√			√
HbA1C / Peso	√		√	√
Seguridad		√	√	√

Historia-e: datos obtenidos a través de historia médica electrónica; tlf: visita telefónica.

centro (10 centros), en un período de 6 meses. Este cálculo se ha basado en datos previos del número de homologaciones mensuales en los centros participantes. En estudios previos¹¹⁻¹⁵ en los que se evaluó la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con semaglutida y otros agonistas GLP-1 se observó una pérdida media en los pacientes con semaglutida de 3,6-4,9 kg, mientras que con otros agonistas GLP-1 la pérdida fue menor, entre 0,86-2,96 kg. En base a estos datos y asumiendo un nivel de significación del 5%, una media de pérdida de peso en el grupo de agonistas GLP1 de 2,5 kg, media en el grupo de semaglutida de 4,2 kg y desviación conjunta de 3,0kg, al incluir 360 sujetos habrá una potencia estadística por encima del 90% para detectar diferencias mediante una prueba t de Student para muestras independientes. Por otra parte, asumiendo un porcentaje de posibles pérdidas en el seguimiento de hasta el 20%, la muestra se podría ver reducida hasta en 72 sujetos. En esta situación la potencia estadística para detectar diferencias en la pérdida de peso entre los grupos de estudio seguiría siendo superior al 90%. La estimación de la potencia estadística basada en el tamaño de muestra se ha realizado con el paquete estadístico SPSS 3.0.

Se realizará una descripción de las variables de estudio presentando las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico si no se ajustan a distribución normal. El ajuste a la normalidad se determinará con el test de Kolmogorov-Smirnov.

El objetivo general se evaluará a través de la pérdida de peso en cada uno de los grupos. Se analizará si existen otras variables asociadas a la pérdida de peso, para lo que empleará la prueba t de student para variables cuantitativas y la prueba chi-cuadrado para las cualitativas. Se realizarán análisis de regresión lineal multivariante para ajustar la pérdida de peso respecto a las variables que hayan presentado una asociación estadísticamente significativa en el análisis univariante. De igual forma los objetivos específicos se estudiarán mediante análisis univariante y multivariante. Las variables de agrupación serán categóricas, de tal forma que para las variables continuas se empleará el test de Student o ANOVA mientras que si las variables son de naturaleza categórica se aplicará el test de chi cuadrado. Con las variables que resulten significativas se llevarán a cabo modelos de regresión logística multivariante.

Cuestionarios (ver anexo 1 y 2)

- En las visitas señaladas en el cronograma, se le entregarán en consulta los cuestionarios Test EQ-5D-5L y Test SF-12 que deberán ser completados por el participante.

Este estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica Autonómico (CEICm) el 22/12/2021 y N.º 2021/471. El Registro Español de Estudios Clínicos (GESTO) con identificador 0065-2021-OBS (N.º AEMPS 21-0022) y también ha sido registrado en www.clinicaltrials.gov. Cuenta con la aprobación de las gerencias sanitarias.

Discusión

El estudio SEVERAL pretende evaluar las posibles diferencias entre los aGLP-1 disponibles, con datos en vida real relativos a: 1) Efectividad: reducción de peso y 2) cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad y tolerabilidad.

La hipótesis de partida es que existen diferencias de clase relativas a la reducción de peso y a tolerabilidad, si bien es esperable un aceptable

nivel de seguridad como se reporta en los estudios pivotaes. Estos resultados se cree van a ser de interés clínico para los profesionales encargados de la prescripción y dispensación de estas moléculas prometedoras para la prevención y tratamiento de los pacientes diabéticos y con enfermedades cardiovasculares. Actualmente además del semaglutida (en presentación oral y subcutánea), se encuentran disponibles cuatro fármacos de la familia aGLP-1: dulaglutida, exenatida, liraglutida, lixisenatida (subcutáneos). Sin embargo, no se dispone de evidencia relativa a las diferencias en reducción de peso en vida real y principalmente en qué medida se adhieren al tratamiento como consecuencia de la elevada tasa de eventos gastrointestinales fuera del contexto de los ensayos clínicos.

Ensayos Clínicos con análogos de la GLP-1

En la actualidad se han publicado varios ensayos clínicos con aGLP-1. Todos ellos han demostrado efectividad en la reducción de la variable HbA1c tanto en monoterapia como combinados a otros antidiabéticos orales y/o insulina. En cuanto a la reducción de peso: dulaglutide se asoció con una reducción de -0,35 kg a -2,90 kg⁸. En relación con exenatide, un 3% de los pacientes experimentaron al menos un periodo de pérdida de peso rápida (superior a 1,5 kg/semana)⁸. Respecto a liraglutida la reducción de peso fue más significativa cuanto mayor era el IMC basal⁸. La reducción de peso con lixisenatida osciló entre 1,76 kg y 2,96 kg⁸. Finalmente con semaglutida, se alcanzó una pérdida de peso $\geq 5\%$ y $\geq 10\%$ en más sujetos tratados con semaglutida que con los comparadores activos dulaglutida y exenatida (SUSTAIN 7 y SUSTAIN 3)^{12,13}. La reducción de peso en el ensayo SUSTAIN 6^{9,10} fue de -3,6 kg a -4,9 kg. Tras los resultados del estudio STEP1, donde la reducción de peso fue de un -14,9% y el cambio en el peso basal fue de -15,3 kg¹⁰, semaglutida ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la obesidad tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Posteriormente se ha publicado los resultados del ensayo STEP 8 (*semaglutida subcutáneo semanal VS Liraglutida*), donde se observó una reducción de peso de -15,8% en semaglutide frente a -6,4% en liraglutida¹¹.

Tras valorar estos datos se puede concluir que todos los aGLP-1 reducen en mayor o menor medida el peso corporal, pero los ensayos clínicos que los han aprobado presentan algunas limitaciones que podrían condicionar la validez externa de los resultados y su extrapolación a la práctica clínica real. Las poblaciones de estudio son diferentes en cada uno de los ensayos y han sido diseñados con metodologías diferentes y variabilidad en la variable principal. Así mismo fueron diseñados en su gran mayoría para evaluar como variable principal la reducción en HbA1c y eventos cardiovasculares, pero no para evaluar la reducción de peso como variable principal a excepción del estudio STEP 1¹⁰. No se ha comparado la efectividad de todos los aGLP-1 en el mismo estudio como pretende realizar el estudio SEVERAL.

Seguridad de los aGLP-1

Estos efectos en la pérdida de peso han venido acompañados de determinados eventos adversos, entre los más comunes en ficha técnica destacan los eventos adversos gastrointestinales, tales como náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia o estreñimiento⁸. En el último estudio publicado, el STEP 8¹¹, se produjo una discontinuación del tratamiento con semaglutida del 13,5% y del 27,6% para liraglutida. Los eventos gastrointestinales fueron reportados en un 84,1% para semaglutida y 82,7% para liraglutida. La

mayoría de los eventos fueron de leves a moderados y no conllevaron a una discontinuación permanente, ocurriendo en su mayor parte de duración corta y durante la escalada de dosis, lo que deja constancia de la posible falta de adherencia en vida real, fuera del entorno y del control a los que están expuestos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Esta premisa supone una de las motivaciones principales del presente estudio, la evaluación en términos de seguridad de estos fármacos en la vida real.

El estudio SEVERAL ha sido diseñado de tal manera que recogerá todos los posibles eventos adversos tanto en el período de escala de dosis como en el de seguimiento. Al mismo tiempo se recogerán datos de calidad de vida y actividad física y se correlacionarán con el posible fracaso terapéutico y efectividad clínica.

Limitaciones

El presente estudio presenta varias limitaciones que habrán de ser tenidas en cuenta a la hora de la interpretación de los datos. La primera de ellas es la ausencia de aleatorización, por lo que no se podrán obtener conclusiones comparativas si no simplemente orientar sobre la situación actual, tasa de prescripción, resultados en su toma y tolerabilidad. Si del presente estudio se apreciase diferencias marcadas de clase se podría plantear un estudio randomizado dirigido.

En segundo lugar, existe un importante sesgo potencial derivado de la posible pérdida de seguimiento, de forma que aquellos pacientes con peor tolerancia al fármaco lo abandonen, contaminando de esa manera los resultados. Para evitar este sesgo se ha estimado un límite < 20% a la hora del cálculo del tamaño muestral. En nuestra comunidad se cuenta con historia electrónica en el 100% de los pacientes por lo que es posible comprobar en la receta electrónica la retirada del fármaco, lo cual va a

ser de gran ayuda a validar la adherencia (como se viene realizando en la práctica clínica diaria).

Es preciso mencionar que el presente grupo de trabajo formado exclusivamente por unidades de farmacia asegurará la minimización de pérdidas de inclusión, pues supone el mayor núcleo de control de las dispensaciones, evitando el sesgo que podría acontecer si este estudio fuese iniciado desde las unidades de cardiología o endocrinología por ejemplo donde sería más difícil asegurar la correcta inclusión de todos los pacientes de nuestra comunidad a los que se les prescriba aGLP1.

En conclusión, este estudio intentará aportar información sobre la efectividad en reducción de peso, cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad de los aGLP1 en pacientes con DM2 que inician tratamiento con estos fármacos en la vida real. Este trabajo pretende comparar los diferentes a-GLP1 en términos de efectividad y seguridad para una posterior mejor elección en la prescripción de estos fármacos en pacientes con patología cardiovascular.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos

A todos los investigadores principales y subinvestigadores de los centros que participan en el estudio, pertenecientes a las consultas de Farmacia de centros públicos del SERGAS.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* Grupo de trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Association for the Study of Diabetes Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73(5):393-402. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.07.013
2. Shah N, Abdalla MA, Deshmukh H, Sathiyapalan T. Therapeutics for type2 diabetes mellitus: a glance at the recent inclusions and novel agents under development for use in clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 23;12:20420188211042145. DOI: 10.1177/20420188211042145
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa160382
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
6. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
7. Davies M, Preber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(15):1460-70. DOI: 10.1001/jama.2017.14752
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos en Internet, CIMA; 2013 [23/02/2022;08/04/2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(9):891-2. DOI: 10.1056/NEJMc1615712
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):899. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
11. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, *et al.* Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 ;327(2):138-50. DOI: 10.1001/jama.2021.23619
12. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, *et al.* Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-66. DOI: 10.2337/dc17-0417

su estado de salud en el día de hoy.

Anexo de investigadores estudio SEVERAL

José Seijas-Amigo^{1,5,7}, Ángel Salgado-Barreira², Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Piá⁴, Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, Alberto Cordero^{5,6}, Begoña Cardeso-Paredes^{1,7}, Diego Rodríguez-Penas^{1,7}, José Ramón González-Juanatey^{1,5}, Agustina Fernández Pérez⁸, Montserrat Fernández-Montenegro⁹, Ana Belén Ponce-Piñón¹⁰, Marlen Fernández-Silva¹¹, María Teresa Pérez-Álvarez¹², María del Mar Gago-García¹³, José Manuel Iglesias-Moreno¹⁴, Marta Rodríguez-Barreiro¹⁵, María Moure-González¹, Ana Seoane-Blanco¹, Rita Soler-Marfín¹, Adrián Paz-Couce¹

¹Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. España. ⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de San Roque, Lugo. España. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Hospital de la Fe de Valencia, Santiago de Compostela, A Coruña. España. ⁷Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. España. ⁸Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Vilalba, Lugo. España. ⁹Servicio de Farmacia, Centro de Salud de O Carballiño, Ourense. España. ¹⁰Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Fene, A Coruña. España. ¹¹Servicio de Farmacia, Centro de Salud O Ventorillo, A Coruña. España. ¹²Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Culleredo, A Coruña. España. ¹³Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Ribadeo, Lugo, España. ¹⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de Valmiñor, Pontevedra. España. ¹⁵Servicio de Farmacia, Centro de Salud Virxe Peregrina, Pontevedra. España.

Anexo 1. Cuestionario EQ-5D

Marque con una cruz como esta la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

Actividades de Todos los Días (ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días

Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a

Anexo 1 (cont.). Cuestionario EQ-5D

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

**Su estado
de salud
hoy**

Mejor estado
de salud
imaginable

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

Peor estado
de salud
imaginable

Anexo 2. Cuestionario SF12

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1. En general, usted diría que su salud es:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala

Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

2. **Esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de 1 hora

3. Subir **varios** pisos por la escalera

1	2	3
Sí, me limita mucho	Sí, me limita un poco	No, no me limita nada
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de su salud física**?

4. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer?

5. ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas?

1	2
Sí	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las **4 últimas semanas**, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, **a causa de algún problema emocional** (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

6. ¿Hizo **menos** de lo que hubiera querido hacer, **por algún problema emocional**?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**?

8. Durante las **4 últimas semanas**, ¿hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Anexo 2 (cont.). Cuestionario SF12

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido y cómo le han ido las cosas durante las **4 últimas semanas**. En cada pregunta responda lo que se parezca más a cómo se ha sentido usted. Durante las **4 últimas semanas** ¿cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las **4 últimas semanas**, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siempre	Casi	Algunas siempre	Sólo veces	Nunca alguna vez



PROTOCOL

Bilingual edition English/Spanish

Semaglutide versus GLP-1 agonists. Effectiveness, safety, and quality of life in patients with diabetes mellitus 2. The SEVERAL study

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL

José Seijas-Amigo^{1,5,6}, Ángel Salgado-Barreira²,
Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Pía⁴,
Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, José Ramón González-Juanatey^{1,5},
on behalf of the SEVERAL study group*

¹Cardiology Department. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ³Pharmacy Department, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. Spain. ⁴Pharmacy Department, Centro de Salud de San Roque, Lugo. Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain.

*ANNEX: The SEVERAL INVESTIGATORS.

Author of correspondence

José Seijas Amigo
Hospital Clínico Universitario de Santiago
Travesía da Choupana s/n.
15706 A Coruña. Spain.

Email:
jose.seijas.amigo@sergas.es

Received 7 February 2022;
Accepted 21 April 2022.
Early Access date (08/27/2022).
DOI: 10.7399/fh.13215

How to cite this paper

Seijas-Amigo J, Salgado-Barreira Á, Castelo-Domínguez R, Pereira-Pía M, Rodríguez-Mañero M, González-Juanatey JR, The SEVERAL investigators. Semaglutide versus GLP-1 agonists. Effectiveness, safety, and quality of life in patients with diabetes mellitus 2. The SEVERAL study. Farm Hosp. 2022;46(6):372-9.

Abstract

Objective: The cardiovascular disease is the first cause of deaths in patients with diabetes mellitus 2. The objective is to evaluate and compare the weight loss in patients with diabetes treated with the different GLP-1 receptor agonists for the first time. Secondary endpoints are glycosylated hemoglobin reduction, changes in quality of life and physical activity and the safety of these drugs.

Method: It is a postauthorization, multicenter, non-randomized and prospective study. 360 Patients that will start treatment for the first time with GLP-1 receptor agonists will be recruited in 10 centers in the National Health System for a period of 6 months and 44 weeks of follow-up. The primary endpoint will be weight loss achieved with the different GLP-1 receptor agonists and the secondary endpoint will be glycosylated hemo-

Resumen

Objetivo: La enfermedad cardiovascular es la causa principal de muerte en pacientes con diabetes mellitus 2. El objetivo principal es evaluar y comparar prospectivamente la pérdida de peso en pacientes con diabetes mellitus 2 tratados por primera vez con los diferentes análogos de la GLP-1. Como variables secundarias se estudiará reducción de la hemoglobina glicosilada, cambios en calidad de vida y actividad física y la seguridad de estos fármacos.

Método: Se trata de un estudio postautorización, multicéntrico, no aleatorizado de seguimiento prospectivo. Se reclutarán 360 pacientes que inicien tratamiento por primera vez con análogos de la GLP1 en 10 centros del sistema público durante un período de 6 meses y un seguimiento de 44 semanas. La variable principal será la pérdida de peso con los

KEYWORDS

Glucagon Like Peptide 1 receptor; Diabetes Mellitus, Type 2; Weight loss; Obesity; Quality of life; Cardiovascular disease.

PALABRAS CLAVE

Agonistas de los receptores de glucagón tipo 1 (GLP-1); Diabetes mellitus 2; Pérdida peso; Obesidad; Calidad de vida; Enfermedad cardiovascular.



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

globin reduction, changes in the quality of life through the EuroQoL-5D and changes physical activity through the SF-12 questionnaire, and also the safety of these drugs. The estimate recruitment period will be 6 months, from 1 December 2021 to 1 May 2022. The follow up will finish in December 2022.

Discussion: The SEVERAL study will try to provide information about weight loss efficacy, changes in quality of life, physical activity and safety of the GLP-1 receptor agonists in patients with diabetes that start treatment with these drugs in the real life. This study try to compare different GLP-1 receptor agonists in terms of effectiveness and safety for a better posterior election when these drugs are used in patients with diabetes mellitus 2 and obesity.

Introduction

Diabetes mellitus 2 (DM2) is a metabolic disease characterised by poor glycaemic control caused by increased insulin resistance; thus, there is a need for simple, appropriate, safe, and effective therapies¹. Furthermore, the leading causes of death in patients with DM2 are cardiovascular (CV) and cerebrovascular complications¹, which highlights the need for new drugs to reduce the risk of CV events in patients with DM2.

Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) is an incretin hormone that is synthesised in intestinal L-cells and secreted in response to meals. It acts by increasing pancreatic insulin secretion in response to glucose, reducing glucagon secretion, and suppressing appetite by acting centrally².

In general, in order to maintain adequate glycaemic control, it is essential to implement lifestyle modifications such as diet and exercise, weight loss, and the use of blood-glucose-lowering drugs. In addition to glycaemic control, several pharmacological therapies, such as GLP-1 agonists (aGLP-1) and renal glucose inhibitors (SGLT-2i), have been shown to provide macrovascular protection, reduce major cardiovascular events (MACE), and reduce hospitalisation due to heart failure (HF)^{3,4,5}.

Semaglutide (oral and subcutaneous) is a new generation aGLP-1 that is very similar to human GLP-1¹. Clinical studies have shown that oral semaglutide is safe, well tolerated, and provides a dose-dependent reduction in HbA1c and body weight according to its use in specific indications⁶⁻¹⁰.

It is difficult to compare the results of different studies on GLP-1 analogues because of differences in design, duration, and variability in the definition of the primary endpoint. Based on the hypothesis that greater weight reductions are achieved with semaglutide than with other types of aGLP-1, this study assesses weight reductions with the different aGLP-1 analogues in patients initiating aGLP-1 treatment in real-life settings. However, due to the high rate of gastrointestinal events and possible treatment abandonment, a further aim is to determine whether weight reduction or possible changes in quality of life and physical activity could lower the rate of treatment failure.

The primary objective of this study is to assess changes in weight loss as measured in kilograms and by percentage, as well as changes in Body Mass Index (BMI) in patients with DM2 treated with semaglutide vs patients treated with other GLP-1 agonists.

Secondary objectives:

- Reductions in HbA1c.
- Changes in quality of life and physical activity (as measured on the EQ-5D-5L and SF-12 questionnaires).
- Safety of these drugs.

Methods

The SEVERAL study is a multicentre prospective follow-up study with an epidemiological cohort design that includes patients treated with semaglutide (oral and subcutaneous) and patients treated with other GLP-1 analogues (subcutaneous). It is a multidisciplinary study across different levels of health care. The study is promoted and coordinated by a Spanish National Health System (NHS) Cardiology Service. Patients will be recruited from 10 NHS centres. A total of 360 patients will be included in the study (approximately 36 patients per centre). Recruitment will be competitive and will be closed once the total is reached. Based on previous prescription

diferentes análogos de la GLP1 y como variable secundaria se valorarán: reducción de hemoglobina glicosilada, cambios en la calidad de vida y actividad física a través del EuroQoL-5D y SF-12 y seguridad. Se ha estimado un período de reclutamiento de 6 meses, desde el 1 de Diciembre 2021 al 1 de Mayo 2022. El seguimiento finalizará en Diciembre de 2022.

Discusión: El estudio intentará aportar información sobre la efectividad en pérdida de peso, cambios en calidad de vida, actividad física y seguridad de los análogos de la GLP1 en pacientes con diabetes mellitus 2 que inician tratamiento con estos fármacos en la vida real. Este trabajo pretende comparar los diferentes análogos de la GLP1 en términos de eficacia y seguridad para una posterior mejor elección en la prescripción de estos fármacos en pacientes con diabetes mellitus 2 y obesidad.

statistics, it is estimated that the two groups will be approximately equal (semaglutide is financed for approximately half of the patients who are currently prescribed the drug).

The target population is the DM2 population in the Autonomous Community in which the study will be conducted.

Selection criteria

Inclusion criteria

- Being of legal age and more than 18 years of age without an upper limit.
- Being able to understand the study aims and to give consent to participate in the study.
- Prescribed and started treatment with a financed and approved aGLP-1.

Exclusion criteria

- Diagnosis of any disease, such as proliferative diabetic retinopathy or a family history of thyroid cancer (contraindicated in the Summary of Product Characteristics).
- Gestational diabetes.
- Pregnancy.

Recruitment phase and selection visit

The approved pharmacists at each centre will be responsible for enrolling patients after they have signed the informed consent form. The assignment of patients to particular therapeutic strategies is not decided in advance by the study protocol, but is determined by standard medical practice. No diagnostic or follow-up intervention will be applied to the patients that is not standard clinical practice.

Follow-up

Patients will be followed up at the visits listed below, with a window of +/- 2 weeks. Visits 4 and 12 will be by telephone and/or data will be obtained from electronic medical record (when available). If the weight variable is not available for the week 12 visit, patients will be seen in consultations. The week 44 visit will be conducted in the consultation room. Data on the HbA1c variables will be collected according to usual clinical practice and always using the value closest to the consultation (see table 1, Schedule of Visits).

Data collection

The pharmacists in each centre will be responsible for including patients and collecting data on possible adverse events and different variables (including medication and medical history) through clinical histories and/or telephone interviews. The database will be electronic and anonymised. The study sponsor will be responsible for data validity and custody.

Statistical analysis

Sample size. To achieve the main objective of this study (i.e. to assess weight reduction in patients with DM2 on semaglutide vs patients on other GLP-1 agonists), it is expected that 360 patients will be included during the study period. It has been estimated that approximately 36 patients per

Table 1. Schedule of visits

	Inclusion	Visit, week 4 (tel./e-record)	Visit, week 12 (tel./e-record)	Visit, week 44 FINAL
Informed Consent	√			
EQ-5D	√			√
SF-12	√			√
HbA1C/Weight	√		√	√
Safety		√	√	√

e-record: data obtained from electronic medical record; tlf: telephone visit.

centre (10 centres) will be enrolled over a 6-month period. This estimate is based on previous data on the number of monthly approvals at participating centres. Previous studies¹¹⁻¹⁵ have assessed weight loss in patients with DM2 treated with semaglutide and other GLP-1 agonists, and have described mean weight losses of 3.6 to 4.9 kg in patients on semaglutide vs 0.86 to 2.96 kg in patients on other GLP-1 agonists. Based on these data, and assuming a P-value of 5% as a cutoff for statistical significance, a mean weight loss of 2.5 kg in the GLP-1 agonist group, a mean weight loss of 4.2 kg in the semaglutide group, and a pooled deviation of 3.0 kg, the inclusion of 360 patients will achieve a statistical power of more than 90% to detect differences using the Student *t*-test for independent samples. On the other hand, assuming a possible loss to follow-up of up to 20%, the sample could be reduced by up to 72 patients. In this situation, the statistical power to detect differences in weight loss between the study groups would still be more than 90%. The SPSS 3.0 (Chicago, USA) statistical package was used to estimate statistical power based on the sample size.

Qualitative variables will be expressed as frequency and percentage and quantitative variables will be expressed as mean and standard deviation or as median and interquartile range if they do not conform to normal distribution. Normal distributions will be determined using the Kolmogorov-Smirnov test.

The overall objective will be assessed according to weight loss in each group. Other variables associated with weight loss will be analysed using the Student *t*-test for quantitative variables and the chi-square test for qualitative variables. Multivariate linear regression analyses will be used to adjust for weight loss in relation to the variables shown to be statistically significantly associated in the univariate analysis. Similarly, the specific objectives will be investigated using univariate and multivariate analyses. The coding variables will be categorical, the Student *t*-test or ANOVA will be applied to continuous variables, and the chi-square test will be applied to categorical variables. Multivariate logistic regression will be conducted using significant variables.

Questionnaires (see Annexes 1 and 2)

- During the visits indicated in the schedule, the EQ-5D-5L and SF-12 questionnaires will be given out and completed by the participants in consultations.

This study has been approved by the Regional Clinical Research Ethics Committee (CEICm) on December 22, 2021 (No. 2021/471). It has been registered in the Spanish Clinical Trials Register (GESTO) with identifier 0065-2021-OBS (No. AEMPS 21-0022) and it has also been registered at www.clinicaltrials.gov. The study has been approved by the health authorities.

Discussion

The SEVERAL study aims to assess potential differences between available GLP-1 agonists using real-life data related to the following aspects: 1) effectiveness in weight reduction; and 2) changes in quality of life, physical activity, and safety and tolerability.

The initial hypothesis is that there are differences between classes regarding weight reduction and tolerability, although an acceptable level

of safety as reported in pivotal studies is to be expected. Such results are believed to be of clinical interest to professionals who prescribe and dispense these promising molecules for the prevention and treatment of patients with diabetes and cardiovascular disease. In addition to semaglutide (oral and subcutaneous), four drugs of the aGLP-1 family are currently available: dulaglutide, exenatide, liraglutide, lixisenatide (subcutaneous). However, no evidence is available on their differences regarding real-life weight reduction and, in particular, to what extent patients adhere to treatment as a result of the high rate of gastrointestinal events outside the setting of clinical trials.

Clinical trials with GLP-1 analogues

Several clinical trials have been conducted on GLP-1 agonists. All these trials have demonstrated their effectiveness in reducing HbA1c in patients on monotherapy or on combinations with other oral antidiabetic drugs and/or insulin. Dulaglutide was associated with a weight reduction of -0.35 kg to -2.90 kg⁸. In the case of exenatide, 3% of patients experienced at least one period of rapid weight loss (greater than 1.5 kg/wk)⁸. In the case of liraglutide, weight reduction was more significant when the baseline BMI was higher⁹. Lixisenatide was associated with a weight reduction of 1.76 kg to 2.96 kg⁹. Finally, semaglutide was associated with a weight losses of at least 5% and at least 10% in more patients than in those on the active comparators dulaglutide and exenatide, respectively (SUSTAIN 7 and SUSTAIN 3)^{12,13}. In the SUSTAIN 6^{9,10} trial, weight reduction was -3.6 kg to -4.9 kg. Semaglutide was approved by the FDA for the treatment of obesity in diabetic and non-diabetic patients following the publication of the results of the STEP1 study, which found a weight reduction of -14.9% and a change in baseline weight of -15.3 kg¹⁰. Subsequently, the STEP 8 trial (weekly subcutaneous semaglutide vs liraglutide) found a weight reduction of -15.8% with semaglutide vs -6.4% with liraglutide¹¹.

After assessing these data, it can be concluded that all GLP-1 agonists reduce body weight to varying extents: however, the clinical trials that led to their approval have some limitations that could affect the external validity of the results and their extrapolation to real clinical practice. Each of these trials had different study populations, followed different methodological designs, and differed in relation to the primary endpoint. With the exception of the STEP 1 study¹⁰, most of these trials were designed to assess HbA1c reduction and cardiovascular events as endpoints, but not to assess weight reductions as endpoints. In contrast to the SEVERAL study, no other study has compared the effectiveness of all GLP-1 agonists.

Safety of GLP-1 agonists

These weight losses have been accompanied by specific adverse events, the most common being gastrointestinal adverse events, such as nausea, vomiting, diarrhoea, dyspepsia, and constipation⁹. The most recent study on this issue, STEP 8¹¹, found that treatment discontinuation with semaglutide was 13.5% and 27.6% with liraglutide. Gastrointestinal events were reported in 84.1% of patients on semaglutide and 82.7% of patients on liraglutide. Most events were mild to moderate, did not lead to permanent discontinuation, were mainly of short duration, and occurred

during dose escalation. These results may indicate a lack of adherence in real life: that is, outside the setting and control to which patients included in clinical trials are exposed. The foregoing suggestion is one of the main motivations for this study (i.e. the assessment of the safety of these drugs in real life).

The SEVERAL study has been designed to collect data on all possible adverse events during the dose escalation and follow-up periods. Data on quality of life and physical activity will also be collected and correlated with potential therapeutic failure and clinical effectiveness.

Limitations

The present study has several limitations that must be taken into account when interpreting the data. The first limitation is the lack of randomisation, which means that comparative conclusions cannot be drawn: thus, the study merely provides guidance on the current situation, prescription rates, results, and tolerability. If marked differences between classes were to emerge from the present study, a randomised controlled trial could be considered.

Secondly, there is a potentially relevant bias arising from possible loss to follow-up, such that patients with poorer drug tolerability may drop out of the study, thus distorting the results. To avoid this bias, possible loss to follow-up was limited to <20% to calculate sample size. All patients in our Autonomous Community have electronic records, and so the electronic prescription can be checked for medication collection, which will be of great help in validating adherence (as is done in daily clinical practice).

Bibliography

1. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, *et al.* Grupo de trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología y la European Association for the Study of Diabetes Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev. Esp. Cardiol.* 2020;73(5):393-402. DOI: 10.1016/j.recesp.2019.07.013
2. Shah N, Abdalla MA, Deshmukh H, Sathyapalan T. Therapeutics for type-2 diabetes mellitus: a glance at the recent inclusions and novel agents under development for use in clinical practice. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 23;12:20420188211042145. DOI: 10.1177/20420188211042145
3. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, *et al.* Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1413-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.
4. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, *et al.* Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375(4):311-22. DOI: 10.1056/NEJMoa160382
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, *et al.* Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10193):121-30. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31149-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3)
6. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, *et al.* *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
7. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen ML, Hansen OKH, Jabbour S, Rosenstock J. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(15):1460-70. DOI: 10.1001/jama.2017.14752
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Internet database, CIMA; 2013 [23/02/2022;08/04/2022]. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Marso SP, Holst AG, Vilsbøll T. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;376(9):891-2. DOI: 10.1056/NEJMc1615712
10. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, *et al.* Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021;384(11):989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
11. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O'Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, *et al.* Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 ;327(2):138-50. DOI: 10.1001/jama.2021.23619
12. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, *et al.* Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-86. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
13. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, *et al.* Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-66. DOI: 10.2337/dc170417

It is worth mentioning that the present working group, which is exclusively made up of professionals from pharmacy units, will minimise inclusion losses as they represent the largest nucleus of dispensing control. Thus, possible bias can be avoided had this study been initiated, for example, by cardiology or endocrinology units, where it would have been more difficult to ensure the correct inclusion of all patients who are prescribed GLP-1 agonists in our Autonomous Community.

In conclusion, this study will attempt to provide information on the effectiveness of GLP-1 agonists on weight reduction and on changes in quality of life, physical activity, and safety in patients with DM2 starting on treatment with these drugs in real life. This study attempts to compare different GLP-1 agonists in terms of effectiveness and safety in order to make better choices in the prescription of these drugs in patients with cardiovascular disease.

Funding

No funding.

Acknowledgements

We would like to acknowledge all the main and sub-investigators of the centres participating in the study belonging to the Pharmacy Consultations of SERGAS public centres.

Conflict of interest

No conflict of interest.

Annex the SEVERAL study investigators

José Seijas-Amigo^{1,5,7}, Ángel Salgado-Barreira², Rosana Castelo-Domínguez³, Mercedes Pereira-Piá⁴, Moisés Rodríguez-Mañero^{1,5}, Alberto Cordero^{5,6}, Begoña Cardeso-Paredes^{1,7}, Diego Rodríguez-Penas^{1,7}, José Ramón González-Juanatey^{1,5}, Agustina Fernández Pérez⁸, Montserrat Fernández-Montenegro⁹, Ana Belén Ponce-Piñón¹⁰, Marlen Fernández-Silva¹¹, María Teresa Pérez-Álvarez¹², María del Mar Gago-García¹³, José Manuel Iglesias-Moreno¹⁴, Marta Rodríguez-Barreiro¹⁵, María Moure-González¹, Ana Seoane-Blanco¹, Rita Soler-Marfín¹, Adrián Paz-Couce¹

¹Cardiology Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ²Unidad de Epidemiología e Investigación Clínica, Universidad de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ³Pharmacy Department, Centro de Salud de Ribeira, A Coruña. Spain. ⁴Servicio de Farmacia, Centro de Salud de San Roque, Lugo. Spain. ⁵Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). ⁶Hospital de la Fe de Valencia, Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ⁷Fundación IDIS de Santiago de Compostela, A Coruña. Spain. ⁸Pharmacy Department, Centro de Salud de Vilalba, Lugo. Spain. ⁹Pharmacy Department, Centro de Salud de O Carballiño, Ourense. Spain. ¹⁰Pharmacy Department, Centro de Salud de Fene, A Coruña. Spain. ¹¹Pharmacy Department, Centro de Salud O Ventorrillo, A Coruña. Spain. ¹²Pharmacy Department, Centro de Salud de Culleredo, A Coruña. Spain. ¹³Pharmacy Department, Centro de Salud de Ribadeo, Lugo, Spain. ¹⁴Pharmacy Department, Centro de Salud de Valmiñor, Pontevedra. Spain. ¹⁵Pharmacy Department, Centro de Salud Virxe Peregrina, Pontevedra. Spain.

Annex 1. EQ-5D questionnaire

Please mark with an X the statement in each section which best describes your state of health today.

Mobility

- I have no problems walking about
- I have some problems walking about
- I am confined to bed

Self-Care

- I have no problems with self-care
- I have some problems washing or dressing myself
- I am unable to wash or dress myself

Everyday Activities (e.g., work, study, housework, family or leisure activities)

- I have no problems performing my everyday activities
- I have some problems performing my everyday activities
- I am unable to perform my everyday activities

Pain/Discomfort

- I have no pain or discomfort
- I have moderate pain or discomfort
- I have much pain or discomfort

Anxiety/Depression

- I am not anxious or depressed
- I am moderately anxious or depressed
- I am very anxious or depressed

Annex 1 (cont.). EQ-5D questionnaire

To help people describe how good or bad their health is, we have drawn a scale similar to a thermometer on which the best imaginable state of health is marked 100 and 0 for the worst state of health you can imagine.

Please draw a line from the box that says “Your health today,” to the point on the scale that, in your opinion, indicates how good or bad your state of health is today.

**Your
health
today**

Best
imaginable
health status

100

90

80

70

60

50

40

30

20

10

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

0

Worst
imaginable
health status

Annex 2. SF12 questionnaire

The following questions refer to what you think about your health. Your answers will help us to know how you feel and how well you are able to do your everyday activities.

Please answer each question by ticking a box. If you are unsure how to answer a question, please answer what give the best answer you can.

1. In general, you would say that your health is:

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Excellent	Very good	Good	Fair	Poor

The following questions refer to activities or things that you might do during a typical day. Does your current health limit you from doing these activities or things? If so, how much?

2. **Moderate exertion**, such as moving a table, hoovering, bowling, or walking for more than 1 hour?

1	2	3
Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

3. Climbing **several** flights of stairs

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems in your work or daily activities **because of your physical health**?

4. **Accomplished less** than you would have liked?

1	2
Yes	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Had to **stop doing some tasks** during your work or in your daily activities?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or in your daily activities **because of an emotional problem** (such as feeling sad, depressed, or nervous)?

6. **Accomplished less** than you would have liked **because of an emotional problem**?

1	2
Yes	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. Did you do work or activities less **carefully** than usual **due to some emotional problem**?

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

8. During the **last 4 weeks**, how much did **pain** interfere with your typical work (including work outside the home and housework)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Not at all	A little	Moderately	Quite a lot	Extremely

Annex 2 (cont.). SF12 questionnaire

The questions below are about how you have been feeling and how things have been going for you during the **past 4 weeks**. For each question, please give the answer that comes closest to how you have been feeling. During the **past 4 weeks**, for how much of the time...

	1	2	3	4	5	6
	Always	Almost always	Many always	A few times	Once times	Never
9. ...have you felt calm and peaceful?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. ...have you had a lot of energy?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. ...have you felt down-hearted and sad?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. During the **past 4 weeks**, how much of time have physical health or emotional problems interfered with your social activities (such as visiting friends or family)?

1	2	3	4	5
Always	Almost	Some always	Once times	Never sometimes
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE ANUAL 2022

Recibido el 1 de noviembre de 2022;
 aceptado el 20 de noviembre de 2022.

DOI: 10.7399/fh.11089



ÍNDICE DE AUTORES (Vol. 46-2022)

A

Abad J. M., 282
 Abdel-Kader Martin L., 57
 Abdul-Aziz M. H., 182
 Aceituno S., 327
 Alegre-del Rey E. J., 57, 166
 Álvarez R., 215
 Álvarez-Díaz A. M., 340
 Álvarez-Díaz A., 133
 Álvarez-Sala R., 203
 Alves-Reis D., 234
 Amariles P., 350
 Andrade J., 215
 Aparicio-Rubio C., 296
 Arenere-Mendoza M., 271
 Ares Castro-Conde B., 96
 Arias-Arias Á. J., 157
 Arrieta-Martínez J. A., 319
 Arondo A., 27
 Artiles-Medina A., 133

B

Badia X., 208
 Baixauli V., 98
 Balado-Alonso A. M., 308
 Barcia-Hernández E., 359
 Barreiro-Fernández E. M., 199
 Batalla-Cebey A., 51
 Benedet Baesso K. C., 146
 Beobide-Tellería I., 311
 Borrás-Blasco J., 296, 340
 Brandariz-Núñez D., 308
 Briceño-Casado M. del P., 157, 199, 367
 Briones J., 103
 Bruni-Montero M. Á., 10
 Burgos-Revilla F. J., 133

C

Cachafeiro Pin A. I., 96
 Calleja-Hernández M. Á., 208
 Canales-Siguero D., 10
 Cardeso-Paredes B., 375
 Caro-Teller J. M., 10
 Carpio C., 203
 Carreras-Soler M. J., 88
 Carrión-Madroñal I. M., 311
 Casado G., 72
 Casado M. Á., 215
 Casado-Abad G., 265
 Castelo-Domínguez R., 372, 375

Casterá-Melchor E., 296
 Castro A., 327
 Castro Á., 327
 Castro-Balado A., 335
 Ceballos M., 350
 Chacón J. I., 215
 Chaverri-Fernández J. M., 116
 Chen Z., 256
 Clopés-Estela A., 88
 Collado-Borrell R., 173, 265
 Cordero A., 375
 Cordero-García E., 116
 Cordero-Guijarro A., 80
 Cortes X., 296
 Crespo-Diz C., 51
 Cuartero-Martínez A., 335

D

Dávila-Pousa C., 31, 101
 Dávila-Pousa M. C., 51
 de la Cámara-Gómez M., 308
 de la Serna-Torroba J., 121
 de Miguel-Cáceres C., 346
 de Sá Soares A., 146
 DeGrado J. R., 84
 del Pino-Bellido C., 346
 del Rosario-García B., 105
 Delgado-Sánchez O., 49, 99
 Díaz P., 327
 Díaz-Alersí Rosety R. L., 166
 Díaz-Madriz J. P., 116
 Díez-Sales O., 244
 Díez-Vallejo C., 3
 Domingo P., 327
 Dordà-Benito A., 3
 Duggan C., 317
 Durán-Piñeiro G., 260

E

El-Hababidi R., 251
 Escalona-Rodríguez R., 116
 Escudero-Vilaplana V., 121, 173, 265
 Estaire-Gutiérrez J., 152, 301
 Esteban C., 215
 Estrada-Acevedo J. I., 282, 319

F

Fallas-Mora A., 116
 Fandiño-Orgeira J. M., 308

Fang C., 256
 Fénix-Caballero S., 166
 Fernández-de-Gamara-Martínez E., 271, 290
 Fernández-Ferreiro A., 100, 335
 Fernández-Montenegro M., 375
 Fernández-Pérez A., 375
 Fernández-Polo A., 271
 Fernández-Román A. B., 265
 Fernández-Silva M., 375
 Ferrari-Piquero J. M., 10
 Flores-Moreno S., 88
 Flox-Benítez M.ª P., 31, 101
 Fonts N., 290
 Fraga-García M., 244

G

Gago-García M. del M., 375
 García-Cabrera E., 57
 García-Díaz B., 21, 80, 359
 García-Gil S., 224
 García-Marrero R., 105
 García-Palomo M., 31, 101
 García-Pellicer J., 88
 García-Rosado D., 105
 García-Sánchez P., 346
 García-Trevijano-Cabetas M., 80
 García-Yubero C., 327
 Gil-Sierra M. D., 157, 166, 199, 367
 Giráldez-Quiroga M., 88
 Giraldo P. A., 282, 319
 Gómez C. A., 319
 Gómez C., 282
 Gómez-Dos Santos V., 133
 Gómez-García Á., 335
 Gómez-Sánchez A., 202
 Gómez-Sirvent J. L., 105
 González-Barcia M., 100, 335
 González-Freire L., 51
 González-García J., 105
 González-Juanatey J. R., 372, 375
 González-Suárez S., 271
 Goodberlet M. Z., 84
 Granda P., 203
 Gratacós-Santanach L., 3
 Guerra-Estévez D., 152, 301
 Guijarro-Eguinoa F. J., 346
 Guiu-Segura J. M., 191, 317
 Gutiérrez-Nicolás F., 21, 224
 Gutiérrez-Urbón J. M., 271

H

Hermelo-Vidal G., 335
 Hernández-Nowa B., 208
 Hernández-Ramos J. A., 10
 Hernández-Rivas J. Á., 121
 Herranz-Alonso A., 49, 173
 Herrero A., 203
 Huang H., 256

I

Ibarrondo O., 27
 Iglesias-Moreno J. M., 375

J

Juanes-Borrego A. M., 311

L

Laorden D., 203
 Lawson B. E., 191
 Ledezma-Morales M., 350
 Leira-Pereira L. R., 234
 Liu S., 256
 Liu T., 256
 López de la Rica-Manjavacas A., 49
 López P. A., 290
 López-Briz E., 88, 367
 López-Chicheri Barena B., 109
 López-Lirola A. M., 105
 López-Martín A., 21
 López-Noguera Q., 3
 losa-García J. E., 327
 Lozano-Blázquez A., 88

M

Madrugal-Cadavid J., 282, 319
 Mar J., 27
 Mareque M., 215
 Martín-Herranz M. I., 308
 Martín-Rodríguez S., 157
 Martínez-Badal S., 296
 Martínez-Bahamonde F. J., 260
 Martínez-Díaz C., 199
 Martínez-Múgica C., 15
 Martínez-Sesmero J. M., 208
 Martínez-Velasco E., 202
 Medina Á., 72
 Megías-Vericat J. E., 88
 Mejías-Trueba M., 311
 Mercadal-Orfila G., 340
 Merino-Bohórquez V., 31, 101
 Miarons M., 224
 Milanez-Azevedo M., 234
 Molina-Gutiérrez M. Á., 346
 Mondelo-García C., 100, 335
 Monsalve M., 350
 Montañés B., 72
 Montoro-Ronsano J. B., 109
 Morán I., 290
 Moreno-Martínez E., 121
 Moure-González M., 375

N

Nácher-Alonso A., 244
 Narrillos-Moraza Á., 173
 Nazco-Casariago G. J., 105
 Nicolás-Picó J., 271
 Nieto P., 72
 Nieto-Guindo P., 202

O

Olry de Labry-Lima A., 57
 Oramas-Rodríguez J. M., 105
 Osman F., 251
 Otero-Espinar F. J., 100, 335

P

Palomo-Palomo C., 152, 301
 Parrado-González A., 152, 301
 Paz-Couce A., 375
 Pellegrini D., 40
 Peña-Cabia S., 21, 80
 Pereira-Pía M., 372, 375
 Pérez Castro A., 96
 Pérez-Álvarez M. T., 375
 Pérez-Plasencia A., 3
 Ponce-Piñón A. B., 375
 Poveda-Andrés J. L., 88, 109
 Poveda-Escolar A., 80

Q

Quirce S., 203
 Quirós-Gómez Ó., 319

R

Ramírez-Herráiz E., 340
 Ramírez-Payer Á., 72
 Ramos-Díaz R., 21
 Ramos-Martínez B., 31, 101
 Revuelta-Herrero J. L., 265
 Reyes-Malia M., 152, 301
 Riera P., 224, 290
 Ríos-Sánchez E., 199
 Rivera-Cadavid M., 350
 Roberts J. A., 182
 Rodríguez-Barreiro M., 375
 Rodríguez-Cobos M., 260
 Rodríguez-de Francisco L., 311
 Rodríguez-Farre N., 290
 Rodríguez-Mañero M., 372, 375
 Rodríguez-Mateos M. E., 271
 Rodríguez-Penas D., 375
 Rodríguez-Pérez A., 311
 Rojo-Valdés J. M., 260
 Romero-Alonso M. M., 152, 301
 Romero-Garrido J. A., 109
 Rosas-Espinoza C., 10
 Rossi-Varallo F., 234
 Royuela-Vicente A., 21
 Rubio A. R., 215
 Ruiz-Caldes M. J., 88

S

Saavedra-Quirós V., 311
 Sánchez-Cuervo M., 133
 Sacrest-Güell R., 3
 Saez-de la Fuente J., 57
 Salazar-Ospina A., 350
 Salcedo-Mingoarranz Á. L., 80, 359
 Salgado-Barreira Á., 372, 375
 Salgueiro E., 15
 Salmerón-Navas F. J., 166
 Sánchez-Cuervo M., 121
 Sánchez-Hernández R., 121
 Sánchez-Yáñez E., 271
 Sanjurjo-Sáez M., 173
 Santamartina-Conde A., 49
 Sanz-Álvarez E. J., 133
 Sarobe M., 27
 Schuelter-Trevisol F., 146
 Scolari M. J., 40
 Segura Á., 282
 Seijas-Amigo J., 372, 375
 Seoane-Blanco A., 375
 Serna J. A., 282, 319
 Sierra-Sánchez J. F., 57, 166
 Sobrino C., 203
 Sole N., 290
 Soler-Martín R., 375
 Soto J., 215
 Suárez J. C., 290
 Suárez-Artime P., 260
 Sulaiman H., 182
 Szumita P. M., 84

T

Taléns-Visconti R., 244
 Tejedor-Tejada E., 202
 Tejedor-Tejada J., 202
 Tordera-Baviera M., 88
 Trilla A., 1

V

Valcuende-Rosique A., 296
 Valero-García S., 88
 Vallejo-Aparicio L. A., 208
 Vázquez-Díaz M., 47
 Vella V. A., 109
 Vidal-Vilar N., 327
 Vilella A., 1
 Villamañán E., 203
 Villanueva-Bueno C., 173, 265
 Villaverde Piñeiro L., 96

Z

Zago-Oliveira T., 234
 Zapelini do Nascimento D., 146
 Zarra-Ferro I., 260
 Zavaleta-Monestel E., 116
 Zhang Y., 256
 Zheng Z., 256

ÍNDICE DE PALABRAS CLAVE (Vol. 46-2022)

2019-nCoV

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

Acceso ampliado

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

Acetilcisteína

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Ácido obeticolico

Adherencia terapéutica de ácido obeticolico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos, 260

Ácido valproico

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Acuerdo de Reconocimiento Mutuo

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

Adherencia

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

Adherencia a la medicación

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Adherencia a la medicación

Adherencia terapéutica de ácido obeticolico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos, 260

Adherencia a los medicamentos

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5, 203

Administración de farmacia

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos, 84

Administración de la seguridad

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Administración del tratamiento farmacológico

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Agentes anti-VIH

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208

Agentes antineoplásicos

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab, 199

Agonistas de los receptores de glucagón tipo 1 (GLP-1)

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Amoxicilina

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Ancianos

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática, 359

Antibióticos

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, 182

Anticoagulantes

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Antiinfecciosos

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España, 271

Aplicaciones móviles

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

Artritis psoriásica

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Artritis reumatoide

Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide, 15

Artritis reumatoide

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Asma

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5, 203

Atención centrada en el paciente

La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente, 215

Atención centrada en el paciente

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Atención centrada en el paciente

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Atención farmacéutica

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

Bacteriemia

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

Beta-lactámicos

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, 182

Bioética

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Cabotegravir

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208

Calidad asistencial

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

Calidad de la atención de salud

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Calidad de la atención sanitaria

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

Calidad de vida

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

Calidad de vida

Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos, 260

Calidad de vida

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Calidad de vida

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

Calidad de vida

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*), 265

Calidad de vida

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Cáncer colorrectal

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Cáncer de cabeza y cuello

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Cáncer de pulmón

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*), 265

Carbocisteína

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Carga viral

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

Caso clínico

Mioclónias por daptomicina: Descripción de un caso, 40

Catéter venoso central

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

Certificación

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Certificación

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

Certolizumab pegol

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Cetuximab

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Ciclodextrinas

Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?, 31

Clorito sódico

Intoxicación por dióxido de cloro, 308

Coagulación intravascular diseminada

Intoxicación por dióxido de cloro, 308

Coagulopatías congénitas

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

Colangitis biliar primaria

Adherencia terapéutica de ácido obeticólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos, 260

Colitis ulcerosa

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CTP13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa, 296

Competencia Profesional

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

Con base en el hospital

Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia, 251

Conciliación de medicamentos

Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria, 234

Consejos de Especialidades

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

Cooperación del paciente

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5, 203

Coronavirus

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

Coste sanitario

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

COVID-19

Intoxicación por dióxido de cloro, 308

COVID-19

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

COVID-19

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

COVID-19

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Criopreservación

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas, 88

Cristalización

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Cronicidad

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION, 311

Cumplimiento de la medicación

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

Cumplimiento de la medicación

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida, 319

Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5, 203

Daptomicina

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

Daptomicina

Mioclonías por daptomicina: Descripción de un caso, 40

Desarrollo sostenible

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible, 317

Desensibilización

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab, 199

Desprescripción

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION, 311

Diabetes mellitus 2

Semaglutida *versus* agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Digoxina

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática, 359

Dióxido de cloro

Intoxicación por dióxido de cloro, 308

Diseño centrado en las personas

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Educación farmacéutica

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible, 317

Efectividad

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Efectos adversos

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

Efectos adversos

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna), 301

Efectos adversos asociados a medicamentos

Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide, 15

Efectos colaterales y reacciones adversas relacionadas con medicamentos

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

Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida, 319

Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Eficiencia

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

Empoderamiento

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Enfermedad cardiovascular

Semaglutida *versus* agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Enfermedades inflamatorias intestinales

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Enfermedades raras

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Ensayos clínicos

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

Enzima UGT1A1

Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática, 224

España

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

España

La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente, 215

España

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas, 72

Especialización

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

Espondilitis anquilosante

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Estabilidad

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Estudios transversales

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España, 271

Evaluación de medicamentos

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Evaluación económica

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

Evaluación resultados pacientes

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas, 88

Exactitud

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Experiencia reportada por el paciente

La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente, 215

Farmacéuticos

Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria, 234

Farmacéuticos

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Farmacia

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos, 84

Farmacia

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

Farmacia

Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia, 251

Farmacia

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible, 317

Farmacia clínica

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento, 116

Farmacia comunitaria

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Farmacia hospitalaria

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento, 116

Farmacia hospitalaria

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

Farmacia hospitalaria

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Farmacia quirúrgica oncológica

Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China, 256

Farmacias

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Fármaco biosimilar

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CTP13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa, 296

Farmacocinética

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Farmacocinética clínica

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, 182

Farmacocinética poblacional

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática, 359

Fármacos anti-VIH

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida, 319

Fármacos biológicos

Seguridad de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide, 15

Farmacovigilancia

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

Formulación magistral

Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?, 31

Formulación magistral

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Formulación magistral

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Fracaso virológico

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

Fracción libre

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Gestión del medicamento

Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China, 256

Habilitación Profesional

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

Hematología

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

Hematuria

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Hemorragia

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Hepatotoxicidad

Intoxicación por dióxido de cloro, 308

Hipoalbuminemia

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Hospital

Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria, 234

Humanización

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Ictiosis congénitas

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Indicadores de calidad de la atención de la salud

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España, 271

Infliximab

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, 296

Infliximab CT-P13

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, 296

Inhibidor de interleucina-6

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

Inhibidores de la recaptación de serotonina

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Inmunología

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Inmunoterapia celular adoptiva

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas, 88

Insulina

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Interacción farmacológica

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos, 290

Interacciones farmacológicas

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Intervalo QT prolongado

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento, 116

Investigación en servicios de salud

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Investigación multidisciplinaria

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos, 290

Irinotecán

Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática, 224

Irlanda del Norte

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

LESS-CHRON

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION, 311

Leucemia linfocítica crónica

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas, 72

Leucemia linfocítica crónica

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

Medicamentos en investigación

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

Medicina basada en la evidencia

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

Medicina basada en la evidencia

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

Medicina basada en la evidencia

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Medicina cardiovascular

Riesgo de prolongación del intervalo QT asociado al tratamiento, 116

Medidas de resultado informadas por el paciente

Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol, 27

Metaanálisis

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

Método de estimación

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Minimización de costes

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas, 72

Mioclonías

Mioclonías por daptomicina: Descripción de un caso, 40

Modelos económicos

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas, 72

Monitorización de fármacos

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Monitorización farmacoterapéutica

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Mortalidad

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

Neoplasia de colon

Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática, 224

Neurotoxicidad

Mioclonías por daptomicina: Descripción de un caso, 40

Normativa sanitaria internacional

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

Obesidad

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Oftalmología

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Omalizumab

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab, 199

Oncología

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*), 265

Oncología médica

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

Paciente

El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367

Paciente crítico

Farmacocinética y farmacodinámica de los antibióticos betalactámicos en pacientes críticos, 182

Pacientes pluripatológicos

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION, 311

Pandemia

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Patient-reported outcomes@

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

Pediatría

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Pérdida peso

Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372

Período perioperatorio

Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China, 256

Persistencia

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CTP13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa, 296

Planificación estratégica

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Polifarmacia

Protocolo de validación de la herramienta de desprescripción LESS-CHRON en pacientes pluripatológicos. Proyecto LESS-CHRON-VALIDATION, 311

Precisión

Comparación de cuatro métodos de predicción de la concentración de ácido valproico libre en la práctica clínica, 80

Premedicación

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab, 199

Preparados farmacéuticos

Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?, 31

Prestación de servicios de salud

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos, 84

Producto sanitario

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

Programa de evaluación

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos, 84

Programa de prácticas

Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia, 251

Programas de optimización del uso de antimicrobianos

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España, 271

Protocolo

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*), 265

Psoriasis

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Reacción adversa a medicamentos

Mioclonías por daptomicina: Descripción de un caso, 40

Recorrido del paciente

La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente, 215

Reglamento

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

Reino Unido

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

Relación dosis-respuesta

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Relaciones profesional-paciente

Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria, 234

Resultado del tratamiento

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

Resultados del tratamiento

Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello, 21

Resultados en salud

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

Resultados referidos por los pacientes

Implantación de una metodología para evaluar *patient-reported outcomes* en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (*Patient-reported Outcomes in Lung cancer*), 265

Resultados reportados por los pacientes

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Reumatología

Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340

Revisión

Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática, 359

Revisión sistemática

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

Rilpivirina

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208

Rivaroxabán

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Sarilumab

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

SARS-CoV-2

Factores asociados a la mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 en España. Datos del Registro Español de Resultados de Farmacoterapia frente a COVID-19 (RERFAR), 57

SARS-CoV-2

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

SARS-CoV-2

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna), 301

SARS-CoV-2

Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350

Seguimiento

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

Seguridad del paciente

Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado, 10

Seguridad del paciente

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

Seguridad del paciente

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

Seguridad del paciente

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos, 290

Seguridad del paciente

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna), 301

Servicio de Farmacia en hospital

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Servicio de Farmacia Hospital

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

Servicio de farmacia hospitalaria

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

Servicio de farmacia, hospital

Gestión de programas clínicos en farmacia en un hospital docente de los Estados Unidos, 84

Servicio de Farmacia, utilización de medicamentos

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

Servicio de oncología

La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente, 215

Servicio de urgencias

Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria, 234

Servicios clínicos farmacéuticos

Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible, 317

Servicios farmacéuticos

Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria, 3

Sistema Nacional de Salud

Análisis de minimización de costes de la leucemia linfocítica crónica en España en la era de las terapias orales dirigidas, 72

Sistemas de monitorización de medicación electrónicos

Adherencia terapéutica de ácido obeticoólico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos, 260

Sistemas de soporte para la toma de decisiones clínicas

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos, 290

Sobredosis de droga

Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346

Soluciones oftálmicas

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Suiza

Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países, 244

Tasa de retención

Evaluación de la persistencia, tasa de retención y pauta de prescripción de infliximab original e infliximab CTP13 en pacientes naive biológicos con colitis ulcerosa, 296

Técnicas de apoyo a la toma de decisiones

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208

Telefarmacia

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

Telemedicina

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

Terapia antirretroviral

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

Terapia biológica

Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5, 203

Terapia CAR-T

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas, 88

Terapia génica

Gestión farmacoterapéutica de los medicamentos de terapias avanzadas, 88

Tocilizumab

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

Tolerancia

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Toxicidad

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

Trastuzumab

Inclusión de omalizumab en un protocolo de desensibilización de trastuzumab, 199

Tratamiento

Desarrollo de una crema de carbocisteína 10% + urea 5% para el tratamiento tópico de las ictiosis congénitas, 51

Tratamiento antirretroviral

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

Úlceras corneales

Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335

Unidad de cuidados intensivos

Interacciones farmacológicas en una unidad de cuidados intensivos y comparación de las actualizaciones de dos bases de datos, 290

Uso compasivo

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

Uso fuera de indicación

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

Utilización de medicamentos

Estudio PAUSATE: Prevalencia y adecuación del uso hospitalario de antimicrobianos en España, 271

Vacuna BNT162b2

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

Vacunas COVID-19

Eventos adversos autoinformados en los siete días posteriores a la vacunación con Spikevax® (Moderna), 301

Vacunas COVID-19/efectos adversos

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

Vancomicina

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

Venetoclax

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

VIH

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208

VIH

Factores asociados al fracaso virológico en pacientes VIH con tratamiento antirretroviral, 282

VIH

Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida, 319

VIH

Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327

VIH-1/efectos del tratamiento

Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1, 208



Farmacia HOSPITALARIA

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

ÍNDICE GENERAL (Vol. 46-2022)

VOL. 46. ENERO-FEBRERO 2022. N.º 1

EDITORIAL

- **Vacunación contra la COVID-19: Un mundo, una salud**, 1
Antoni Trilla, Anna Vilella

ORIGINALES

- **Evolución del Proyecto 2020 de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria en un Servicio de Farmacia Hospitalaria**, 3
Queralt López-Noguera, Ana Pérez-Plasencia, Laura Gratacós-Santanach, Anna Dordà-Benito, Cristina Díez-Vallejo, Rosa Sacrest-Güell
- **Rivaroxabán e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: Análisis comparativo del riesgo de sangrado**, 10
Miguel Ángel Bruni-Montero, José Manuel Caro-Teller, José Antonio Hernández-Ramos, Cristian Rosas-Espinoza, Dolores Canales-Siguero, José Miguel Ferrari-Piquero
- **Seguridad de los fármacos antiinflamatorios modificadores de la enfermedad biológicos en la artritis reumatoide**, 15
Cristina Martínez-Múgica, Esther Salgueiro
- **Evaluación de la relación exposición-respuesta de cetuximab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de cabeza y cuello**, 21
Silvia Peña-Cabía, Ana Royuela-Vicente, Ruth Ramos-Díaz, Fernando Gutiérrez-Nicolás, Benito García-Díaz, Ana López-Martín

ORIGINAL BREVE

- **Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con artritis reumatoide, artritis psoriásica y espondilitis anquilosante tratados con certolizumab pegol**, 27
Maite Sarobe, Amaya Arrondo, Oliver Ibarro, Javier Mar

REVISIÓN

- **Aplicación de las ciclodextrinas como excipientes en productos farmacéuticos: ¿por qué no en formulación magistral?**, 31
Beatriz Ramos-Martínez, Carmela Dávila-Pousa, Vicente Merino-Bohórquez, Marta García-Palomo, M.ª Pilar Flox-Benítez

CASO CLÍNICO

- **Miclonías por daptomicina: Descripción de un caso**, 40
Mariano José Scolari, Débora Pellegrini

OTROS

- **Revisores de originales publicados en 2021**, 43
- **Informe sobre el proceso editorial interno de la revista en 2021**, 46

VOL. 46. MARZO-ABRIL 2022. N.º 2

EDITORIALES

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

ORIGINALES

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

ORIGINAL BREVE

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

ARTÍCULOS ESPECIALES

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

CARTAS AL DIRECTOR

- **Rabdomiólisis por atorvastatina: Utilidad de la determinación de los polimorfismos genéticos**, 96
Laura Villaverde Piñeiro, Andrea Pérez Castro, Beatriz Ares Castro-Conde, Ana Isabel Cachafeiro Pin
- **Carta al Director**, 98
Vicente Baixauli
- **Respuesta a la carta**, 99
Olga Delgado Sánchez
- **Evidencia seleccionada y cherry picking en formulación magistral**, 100
Miguel González-Barcia, Cristina Mondelo-García, Francisco J. Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro
- **Réplica de los autores**, 101
Beatriz Ramos-Martínez, Carmela Dávila-Pousa, Vicente Merino-Bohórquez, Marta García-Palomo, M.ª Pilar Flox-Benítez

VOL. 46. MAYO-JUNIO 2022. N.º 3

EDITORIAL

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

ORIGINALES

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

REVISIONES

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

ARTÍCULO ESPECIAL

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

CASO CLÍNICO

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

FE DE ERRORES

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

VOL. 46. JULIO-AGOSTO 2022. N.º 4

ORIGINALES

- **Adherencia a los inhaladores en pacientes con asma grave tratados con biológicos anti interleucina 5**, 203
Paula Granda, Elena Villamañán, Carlos Carpio, Daniel Laorden, Carmen Sobrino, Alicia Herrero, Santiago Quirce, Rodolfo Álvarez-Sala
- **Contribución de cabotegravir + rilpivirina de acción prolongada al tratamiento de la infección por VIH-1**, 208
Miguel Ángel Calleja-Hernández, José Manuel Martínez-Sesmero, Laura Amanda Vallejo-Aparicio, Beatriz Hernández-Novoa, Xavier Badia, en representación del Grupo de estudio CAB+RPV AP MCDA
- **La experiencia del paciente en el cáncer de pulmón y de mama a través del recorrido del paciente**, 215
Ana Rosa Rubio, María Mareque, Javier Soto, Miguel Ángel Casado, Ruth Álvarez, Jesús Andrade, Carmen Esteban, José Ignacio Chacón

REVISIONES

- **Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de UGT1A1: Revisión sistemática**, 224
Marta Miarons, Pau Riera, Sara García-Gil, Fernando Gutiérrez-Nicolás
- **Conciliación de medicamentos dirigida por farmacéuticos en los servicios de urgencias hospitalarias de Brasil: Revisión sistemática exploratoria**, 234
Mayara Milanez-Azevedo, Thalita Zago-Oliveira, Débora Alves-Reis, Leonardo Régis Leira-Pereira, Fabiana Rossi-Varallo
- **Nuevo escenario en el ámbito de los productos sanitarios en la Unión Europea: Suiza y Reino Unido se convierten en terceros países**, 244
Miriam Fraga-García, Raquel Taléns-Visconti, Amparo Nácher-Alonso, Octavio Díez-Sales

ARTÍCULOS ESPECIALES

- **Resultados de un programa de prácticas de farmacia en un hospital terciario de referencia**, 251
Rania El-Lababidi, Fatima Osman
- **Modelo de trabajo de la farmacia quirúrgica oncológica en China**, 256
Tao Liu, Yunhui Zhang, Caifu Fang, Yuhong Zhang, Shu Liu, Zhuojia Chen, Hongbing Huang, Zhihua Zheng

PROTOCOLOS

- **Adherencia terapéutica de ácido obetílico: experiencia real utilizando sistemas de monitorización de medicación electrónicos**, 260
Pedro Suárez-Artime, Goretti Durán-Piñeiro, Marisol Rodríguez-Cobos, Juan Manuel Rojo-Valdés, Francisco Javier Martínez-Bahamonde, Irene Zarra-Ferro
- **Implantación de una metodología para evaluar patient-reported outcomes en pacientes con cáncer de pulmón: Protocolo del estudio PeOple (Patient-reported Outcomes in Lung cancer)**, 265
Cristina Villanueva-Bueno, Roberto Collado-Borrell, José Luis Revuelta-Herrero, Ana Beatriz Fernández-Román, Gema Casado-Abad, Vicente Escudero-Vilaplana; Equipo del estudio PeOple (Anexo 1)

VOL. 46. SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2022. N.º 5

ORIGINALES

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

CASO CLÍNICO

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

PROTOCOLO

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

VOL. 46. NOVIEMBRE-DICIEMBRE 2022. N.º 6

EDITORIAL

- **Cómo la farmacia puede transformar y contribuir a la agenda global sobre el desarrollo sostenible, 317**
Catherine Duggan, Josep M. Guiv-Segura

ORIGINALES

- **Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida, 319**
Juan Andrés Arrieta-Martínez, Jorge Iván Estrada-Acevedo, Carlos Alberto Gómez, Juliana Madrigal-Cadavid, Juan Alberto Serna, Paulo Andrés Giraldo, Óscar Quirós-Gómez
- **Análisis de los costes asociados al seguimiento de pacientes con VIH que discontinúan el tratamiento antirretroviral por falta de eficacia o toxicidad inaceptable en España, 327**
Ángeles Castro, Pilar Díaz, Pere Domingo, Cristina García-Yubero, Juan E. Losa-García, Antonio Castro, Neus Vidal-Vilar, Susana Aceituno
- **Estabilidad del colirio de insulina para el tratamiento de úlceras corneales refractarias, 335**
Andrea Cuartero-Martínez, Gonzalo Hermelo-Vidal, Ana Castro-Balado, Ángeles Gómez-García, Miguel González-Barcia, Francisco José Otero-Espinar, Anxo Fernández-Ferreiro, Cristina Mondelo-García
- **Guía de Humanización de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria para pacientes con enfermedades inmunomediadas inflamatorias, 340**
Ana María Álvarez-Díaz, Gabriel Mercadal-Orfila, Esther Ramírez-Herráiz, Joaquín Borrás-Blasco

ORIGINAL BREVE

- **Sobredosificación por amoxicilina en urgencias pediátricas: Estudio descriptivo, 346**
Paula García-Sánchez, Carolina del Pino-Bellido, Cristina de Miguel-Cáceres, Francisco Javier Guijarro-Eguinoa, Miguel Ángel Molina-Gutiérrez

REVISIONES

- **Procesos y actividades realizados por el farmacéutico en la pandemia por COVID-19: Revisión sistemática exploratoria, 350**
Pedro Amariles, Mauricio Monsalve, Mónica Rivera-Cadavid, Mauricio Ceballos, Mónica Ledezma-Morales, Andrea Salazar-Ospina
- **Farmacocinética poblacional de la digoxina en pacientes de edad avanzada: Una revisión sistemática, 359**
Ángel Luis Salcedo-Mingoarranz, Benito García-Díaz, Emilia Barcia-Hernández

ARTÍCULO ESPECIAL

- **El beneficio del paciente como objetivo de la humanización, 367**
Manuel David Gil-Sierra, María del Pilar Briceño-Casado, Eduardo López-Briz

PROTOCOLO

- **Semaglutida versus agonistas GLP-1. Efectividad, seguridad y calidad de vida en pacientes con diabetes mellitus 2. Estudio SEVERAL, 372**
José Seijas-Amigo, Ángel Salgado-Barreira, Rosana Castelo-Domínguez, Mercedes Pereira-Pía, Moisés Rodríguez-Mañero, José Ramón González-Juanatay, en representación del grupo de estudio SEVERAL

FIN DEL VOLUMEN 46