



Farmacia HOSPITALARIA

Volumen 41. Número 2. Marzo-Abril 2017

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

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

Originales

- 137 Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica**
Dadier Antonio Arroyo Monterroza y José Francisco Castro Bolívar
- 150 Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales**
Natalia Riva, Paulo Cáceres Guido, Nieves Licciardone, Oscar Inventarza, Marta Monteverde, Raquel Staciuk, Alberto Charroqui y Paula Schaiquevich
- 169 Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros**
Yolanda Hernández-Gago, Marina Lombardero-Pin, Casilda Ortega de la Cruz, Pablo A. Maciuniak y Alicia Díez del Pino
- 187 Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática**
Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas y Santiago Grau
- 204 Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina**
Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández y Carlos Crespo-Diz
- 222 Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos**
Marisa Gaspar Carreño, Juan José Agún González, Rubén Achau Muñoz, Ana Cristina Cercos Lletí, Fátima Torrico Martín, José Cristóbal Sánchez Santos y Pedro Ramos
- 257 Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia**
Beatriz G García-Alcántara, Catalina Perelló Alomar, Elena Moreno Centeno, Pilar Modamio, Eduardo L Mariño y Olga Delgado Sánchez
- 270 Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria**
Marta García-Queiruga, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz, Miguel Gutiérrez-Estoa, Judith Capitán-Guarnizo, Xosé Güeto-Rial y Alfredo Silva-Tojo

Comunicación breve

- 283 Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina**
Beatriz Mejuto, Paloma Castellano, Concepción Castro y Luis Manuel López

Revisiones

- 292 Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo**
José Ángel Monsalve-Naharro, Esther Domingo-Chiva, Sergio García Castillo, Pablo Cuesta-Montero y José María Jiménez-Vizuete

Cartas al director

- 313 Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)**
Sergio Vicente-Sánchez y Laura Menéndez Naranjo
- 315 Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso**
Ana Pelufo-Pellicer y M^a Ángeles López-Montenegro Soria



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.FH.



Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramon y Cajal. Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Responsable Área Publicaciones de la S.E.FH.

Dña. Ana Lozano Blázquez

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, 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, 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



Dirección postal

Consejo editor
Revista Farmacia Hospitalaria
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.
C/ Rafael de Riego, 38
28045 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

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



Presidente

D. Miguel Ángel Calleja Hernández

Vicepresidenta

Dña. Ana Lozano Blázquez

Tesorero

D. Javier García Pellicer

Secretaria

Dña. Montserrat Pérez Encinas

Delegado Autonómico Andalucía

D. Ramón Morillo Verdugo

Delegado Autonómico Aragón

Dña. M^a Dolores Solano Aramendia

Delegado Autonómico Baleares

D. Pere Ventayol Bosch

Delegado Autonómico Canarias

D. Héctor Alonso Ramos

Delegado Autonómico Cantabria

Dña. María Ochagavía Sufrategui

Delegado Autonómico Castilla y León

Dña. Blanca de la Nogal Fernández

Delegado Autonómico Castilla-La Mancha

Dña. Carmen Encinas Barrios

Delegado Autonómico Cataluña

Dña. Edurne Fernández de Gamarra Martínez

Delegado Autonómico Comunidad de Madrid

Dña. Eva Negro Vega

Delegado Autonómico Comunidad de Murcia

Dña. Elena Pilar Urbieto Sanz

Delegado Autonómico Comunidad Valenciana

D. Andrés Navarro Ruiz

Delegado Autonómico Extremadura

Dña. María José Izquierdo Pajuelo

Delegado Autonómico Galicia

Dña. Guadalupe Piñeiro Corrales

Delegado Autonómico La Rioja

Dña. Pilar Blázquez Bea

Delegado Autonómico Navarra

Dña. Azucena Aldaz Pastor

Delegado Autonómico País Vasco

Dña. M^a Dolores Martínez García

Delegado Autonómico Principado de Asturias

Dña. Cristina Calzón Blanco

Vocal de Residentes

D. Manuel Soria Soto



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Directora

Dra. Teresa Bermejo Vicedo
*Jefe Servicio de Farmacia
Hospital Ramón y Cajal, Madrid*
teresa.bermejo@salud.madrid.org

Comité editorial

Ana Álvarez Díaz
*Hospital Ramón y Cajal,
Madrid*
aalvarezd@salud.madrid.org

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

Olga Delgado Sánchez
*Hospital Son Espases,
Palma de Mallorca*
Olga.delgado@ssib.es

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

Carlos Fernández Oropesa
*Farmacéutico de Atención Primaria
Área de Gestión Sanitaria Nordeste de Granada*
carlosf.oropesa@gmail.com

Olatz Ibarra Barrueta
Hospital de Galdakao
olatzibarra@gmail.com

Eduardo López Briz
*Hospital Universitario y Politécnico la Fe,
Valencia*
lopez_edubri@gva.es

Luis Margusino Framiñan
Hospital A Coruña
Luis.Margusino.Framinan@sergas.es

M^a Estela Moreno Martínez
*Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona*
mmorenomas@santpau.cat

Juan Pablo Ordovás Baines
*Hospital Universitario Dr. Peset,
Valencia*
ordovas_jua@gva.es

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

Dra. María Queralt Gorgas Torner
Corporación Sanitaria Parc Taulí-Sabadell
mgorgas@tauli.cat

Bernardo Santos Ramos
*Unidad de Farmacia,
Área de Gestión Sanitaria Sur de Sevilla*
bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

Comité científico

Armando João Alcobia da Silva Martins
*Hospital Garcia de Orta
Almada - Portugal*

Angel Carracedo Alvarez
*Universidad de Santiago de Compostela
Santiago de Compostela - España*

Matthew C. Grissinger
*Institute for Safe Medication Practices
Horsham (Pennsylvania)
Estados Unidos*

José Antonio de Oliveira Batistuzzo
*Faculdade de Farmácia
Oswaldo Cruz
São Paulo - Brasil*

Jesus Rodriguez Baño
*Unidad Intercentros de
Enfermedades Infecciosas,
Microbiología y Medicina Preventiva,
Hospitales Universitarios
Virgen Macarena y Virgen del Rocío
Sevilla - España*

Rita Shane
*Cedars-Sinai Medical
Center Beverly
(Los Angeles) - Estados Unidos*

Anthony Sinclair
*Birmingham Children's Hospital
NHS Foundation Trust
Birmingham
Reino Unido*

Arash Talebi Dabestani
*New York University
Langone Medical Center
New York - Estados Unidos*

William Thornhill
*Evelina London Children's Hospital
Londres*

Lloyd Vernon Allen Jr.
*International Journal
of Pharmaceutical Compounding
Edmond (Oklahoma)
Estados Unidos*

Jean Vigneron
*University Hospital
Vandoeuvre - Francia*

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

Política editorial

La revista Farmacia Hospitalaria es el órgano de expresión de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Publica artículos en español o inglés relacionados con la terapia farmacológica y el desarrollo profesional de la especialidad a la que representa.

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 el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen 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.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. 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. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de Farmacia Hospitalaria y, por tanto, de la SEFH, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, 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. El comité editorial de Farmacia Hospitalaria podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. 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.

Tipos y extensión de los artículos

Editorial. Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la SEFH, con los comités de la revista, temas actuales de la farmacia hospitalaria o de la terapéutica en general. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/as autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

Original. Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en el campo 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 los/as lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

Original breve. Trabajo de la misma característica 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 meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad para la farmacia hospitalaria.

Artículo de opinión. Los trabajos publicados en esta sección pueden ser encargados por el comité editorial o remitidos espontáneamente por los/as autores/as. Todos los trabajos recibidos para esta sección serán sometidos a revisión por el comité editorial, y si procede son enviados a revisores/as externos/as. Salvo que se indique de forma expresa, no representará la postura oficial del comité editorial de la revista ni de la SEFH.

Cartas al director. Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que comente:

- Casos clínicos 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.

- 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.
- 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.

Extensión orientativa de los artículos

Tipo de artículo	Resumen	Texto	Tablas y figuras	Referencias
Editoriales	- - -	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Opinión	250 palabras	2.000 palabras	2	15
Cartas al director	- - -	400 palabras	1	5

Eventualmente se podrá incluir, en la edición electrónica, una versión más extensa o información adicional.

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 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, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente (unidades 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 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 medicamento 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://hdl.handle.net/1871/23210/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible 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 la guía STROBE (*Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*) para la publicación de estudios observaciona-

les (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: <http://www.cdc.gov/trendstatement/>; STARD (*STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies*) para artículos sobre pruebas diagnósticas; disponible en: <http://www.stard-statement.org/> y PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para revisiones sistemáticas y meta-análisis, disponible en: <http://www.prisma-statement.org/>. 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 (<http://www.espanol.equator-network.org/home/>).

Adherencia a recomendaciones éticas

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

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

PROCEDIMIENTO DE ENVÍO

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/ffh/index>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos 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.

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 deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

Primer documento

Página del título: Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar una traducción fidedigna del título al inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/as autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Farmacia Hospitalaria recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que Farmacia Hospitalaria publicará los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

Carta de presentación: Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, ya aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.
- 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 toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- 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, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y 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 el/la editor/a jefe de Farmacia Hospitalaria.

Declaración de autoría: En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben 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, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a 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.

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: Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. 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 intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/a jefe podrá requerir a los/las autores/as 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 deberán 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.

Segundo documento (cuerpo del artículo)

Resumen: En consonancia a las normas de Farmacia Hospitalaria, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas.

Palabras clave: Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo

imposibilidad, 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>.

Abstract y keywords: Encabezando nueva página se incluirá la traducción al inglés del resumen y las palabras clave, con idéntica estructuración y orden.

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/las lectores/as 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 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, la investigación, las políticas o la farmacia hospitalaria en general.

Introducción: Será lo más breve posible, 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.

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, 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.

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.

Es importante seguir las guías y recomendaciones que proponen las normas de Farmacia Hospitalaria.

Resultados: Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. 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. 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. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones.

Por otra parte, 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 hoja.
- 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. Por tanto, 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.

Pies de figuras: Apartado, tras las tablas, donde incluir las leyendas de las figuras, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos.

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, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

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 electrónica 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: http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html.

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

Pueden consultar algunos ejemplos según el tipo de documento que vaya a ser citado al final de este documento.

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. 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. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

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

1. Artículo original o revisión:

Autor/es. 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.
- Sirvent M, Calvo MV, Pérez-Pons JC, Rodríguez-Penín I, Martí-Bonmatí 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.

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-Fernandez R, Fernandez-Ribeiro F, Piñero-Corralles G, Crespo-Diz C. Adherencia a tratamientos antineoplásicos orales. *Farm Hosp.* (pendiente de publicación, aceptado octubre 2014).

4. Libros y monografías:

- Autor/es. 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:

- Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es 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:*

Autor/es. 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. 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 i Tecnologia Farmacèutica, 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 oficinales. Boletín Oficial del Estado, nº 65, (16 de marzo de 2001).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. 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 [citado 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 [citado 5/11/2014];38(5):[aprox 10 pantallas]. Disponible en: http://www.sefh.es/fh/141_pdf002vol38n5.pdf

Monografía en Internet:

Autor/es. 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, Genúa 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 [citado 6/11/2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Cronicos/AF_INFORME_PACIENTE_GESTION_SANITARIA.pdf

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. 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)

- 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. 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)

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



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Sumario

Volumen 41. Número 2.
Marzo-Abril 2017

Originales

- 137 Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica
Dadier Antonio Arroyo Monterroza y José Francisco Castro Bolívar
- 150 Monitorización terapéutico del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales
Natalia Riva, Paulo Cáceres Guido, Nieves Licciardone, Oscar Inventarza, Marta Monteverde, Raquel Staciuk, Alberto Charroqui y Paula Schaiquevich
- 169 Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros
Yolanda Hernández-Gago, Marina Lombardero-Pin, Casilda Ortega de la Cruz, Pablo A. Maciuniak y Alicia Díez del Pino
- 187 Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina en paciente crítico: revisión sistemática
Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas y Santiago Grau
- 204 Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina
Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández y Carlos Crespo-Diz
- 222 Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos
Marisa Gaspar Carreño, Juan José Agún González, Rubén Achau Muñoz, Ana Cristina Cercos Lletí, Fátima Torrico Martín, José Cristóbal Sánchez Santos y Pedro Ramos
- 257 Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia
Beatriz G García-Alcántara, Catalina Perelló Alomar, Elena Moreno Centeno, Pilar Modamio, Eduardo L Mariño y Olga Delgado Sánchez
- 270 Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria
Marta García-Queiruga, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz, Miguel Gutiérrez-Estoa, Judith Capitán-Guarnizo, Xosé Güeto-Rial y Alfredo Silva-Tojo

Comunicación breve

- 283 Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina
Beatriz Mejuto, Paloma Castellano, Concepción Castro y Luis Manuel López

Sumario *(cont.)*

Volumen 41. Número 2.
Marzo-Abril 2017

Revisiones

- 292 Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo
José Ángel Monsalve-Nabarro, Esther Domingo-Chiva, Sergio García Castillo, Pablo Cuesta-Montero y José María Jiménez-Vizuete

Cartas al director

- 313 Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)
Sergio Vicente-Sánchez y Laura Menéndez Naranjo
- 315 Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso
Ana Pelufo-Pellicer y M^a Ángeles López-Montenegro Soria



Farmacia HOSPITALARIA

ÓRGANO OFICIAL DE EXPRESIÓN CIENTÍFICA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA

Contents

Volume 41. Number 2.
March-April 2017

Originals

- 137 Pharmaceutical care practice in patients with chronic kidney disease
Dañier Antonio Arroyo Monterroza and José Francisco Castro Bolívar
- 150 Therapeutic monitoring of pediatric transplant patients with conversion to generic tacrolimus
Natalia Riva, Paulo Cáceres Guido, Nieves Licciardone, Oscar Inventarza, Marta Monteverde, Raquel Staciuk, Alberto Charroqui and Paula Schaiquevich
- 169 Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants
Yolanda Hernández-Gago, Marina Lombardero-Pin, Casilda Ortega de la Cruz, Pablo A. Maciuniak and Alicia Díez del Pino
- 187 Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review
Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas and Santiago Grau
- 204 Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine
Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández and Carlos Crespo-Diz
- 222 Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace
Marisa Gaspar Carreño, Juan José Agún González, Rubén Achau Muñoz, Ana Cristina Cercos Lletí, Fátima Torrico Martín, José Cristóbal Sánchez Santos and Pedro Ramos
- 257 Impact of the new handling recommendations for hazardous drugs in a hospital pharmacy service
Beatriz G García-Alcántara, Catalina Perelló Alomar, Elena Moreno Centeno, Pilar Modamio, Eduardo L Mariño and Olga Delgado Sánchez
- 270 Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a health area
Marta García-Queiruga, Luis Margusino-Framiñán, Isabel Martín-Herranz, Miguel Gutiérrez-Estoa, Judith Capitán-Guarnizo, Xosé Güeto-Rial and Alfredo Silva-Tojo

Brief communication

- 283 Assessment of the efficacy and safety of fampridine
Beatriz Mejuto, Paloma Castellano, Concepción Castro and Luis Manuel López

Contents *(cont.)*

Volume 41. Number 2.
March-April 2017

Reviews

- 292 Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome
José Ángel Monsalve-Nabarro, Esther Domingo-Chiva, Sergio García Castillo, Pablo Cuesta-Montero and José María Jiménez-Vizuet

Letters to the editor

- 313 Debut in diabetic patients with hepatitis C treatment with ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)
Sergio Vicente-Sánchez and Laura Menéndez Naranjo
- 315 Toxicity for warfarine switching from lopinavir/ritonavir to dolutegravir
Ana Pelufo-Pellicer and M^a Ángeles López-Montenegro Soria

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

∴ Arroyo Monterroza DA, Castro Bolívar JF. Pharmaceutical care practice in patients with chronic kidney disease. Farm Hosp. 2017;41(2):137-149.

∴ Arroyo Monterroza DA, Castro Bolívar JF. Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica. Farm Hosp. 2017;41(2):137-149.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Pharmaceutical care practice in patients with chronic kidney disease

Seguimiento farmacoterapéutico en pacientes con insuficiencia renal crónica

Dadier Antonio Arroyo Monterroza^{1*} and José Francisco Castro Bolívar²

¹Pharmacist. Universidad del Atlántico. ²Pharmacist, Master in Pharmaceutical Care, Universidad de Granada, Spain.

Abstract

Introduction: The impact of chronic kidney disease in health is no longer just a patient-physician issue, not only in terms of the increase in the number of patients diagnosed, but also regarding the human and economic cost for health systems. That is why Pharmaceutical Care should include SOPs structured by criteria reached by consensus to conduct Pharmaceutical Care Practice, which will enable to prevent, identify and solve any negative outcomes in patients that are associated with medication.

Objectives: To learn about the types of problems related to medications and negative outcomes associated with drugs that can be detected, prevented and solved in patients with chronic kidney disease, through pharmaceutical care practice.

Method: A quasi-experimental study was conducted, with a descriptive and retrospective design, in 47 hospitalized patients diagnosed with chronic kidney disease in a high-complexity clinic. Using the DADER methodology, their pharmacological treatments were analyzed, and it was verified whether they were necessary, effective and safe, taking into account variables such as the negative outcomes associated with medication, medication-related problems, pharmaceutical interventions, and kidney failure stages.

Results: Fifty-one (51) negative outcomes associated with medication were detected during the study; of these, 13.72% were for Necessity, 45.1% for Effectiveness and 41.18% for Safety. A total of 41 pharmaceutical interventions were conducted, 35 were accepted and 6 were not accepted. Of these 6 non-accepted interventions, 3 health problems were not solved, 12 dose re-adjustments were conducted, with cefepime

Resumen

Introducción: El impacto de la insuficiencia renal crónica en la salud ya dejó de ser solo un problema paciente-médico, no solo por el aumento del número de pacientes diagnosticados, sino por el costo humano y económico que ocasiona en los sistemas de salud. Es por ello que la Atención Farmacéutica debe incluir procedimientos normalizados de trabajo que se encuentren estructurados por criterios consensuados para realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico, que permitirá la prevención, identificación y resolución de resultados negativos asociados a la medicación en los pacientes.

Objetivos: Conocer los tipos de problemas relacionados con los medicamentos y los resultados negativos asociados a los medicamentos que se pueden detectar, prevenir y resolver en pacientes con insuficiencia renal crónica mediante el seguimiento farmacoterapéutico.

Método: Se realizó un estudio de tipo cuasi experimental, con diseño descriptivo y retrospectivo, en 47 pacientes hospitalizados, diagnosticados de Insuficiencia Renal Crónica, en una clínica de alta complejidad, empleando la metodología DADER. Se analizaron sus tratamientos farmacológicos y se verificaron si estos fueron necesarios, efectivos y seguros, teniendo en cuenta variables como los resultados negativos asociados a la medicación, los problemas relacionados con la medicación, las intervenciones farmacéuticas y los estadios de la insuficiencia renal.

Resultados: Se detectaron 51 resultados negativos asociados a la medicación durante el estudio, el 13,72% fueron de necesidad, el 45,1% de efectividad y el 41,18% de seguridad. Se realizaron un total de 41 intervenciones farmacéuticas, 35 fueron aceptadas y 6 no fueron aceptadas; de estas 6 intervenciones no aceptadas, 3 problemas de salud no se solucionaron, se realizaron 12 reajustes de dosis, siendo el cefepime el medicamento con mayor número de reajustes. El mayor número

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Dadierarroyo1991@hotmail.com (Dadier Antonio Arroyo Monterroza).

Recibido el 10 de marzo de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10508



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

as the drug with the highest number of dose adjustments; most patients were in Stage III and V of CKD, and its main cause was hypertension and Diabetes Mellitus II.

Conclusion: The most prevalent NOMs were those for Non-Quantitative Insecurity, therefore these are a highly prevalent problem. This highlights the importance of this public health problem and its major clinical, social and economic impact, associated with Chronic Kidney Disease; therefore, it is necessary to involve all health professionals and patients, to obtain as a result a better use of medications, the prevention of NOMs and a reduction in morbidity associated with pharmacotherapy.

KEYWORDS

Chronic kidney disease; Pharmaceutical care; Pharmaceutical intervention

Farm Hosp. 2017;41(2):137-149

This article was developed with the objective of creating awareness in the hospital setting about the work of the Pharmacist, in order to contribute to an adequate use of medications and the subsequent improvement in patient health.

Introduction

Chronic Kidney Disease (CKD) is a public health problem at global level¹⁻³. It is estimated that around 20% of the >60-year-old population suffers advanced CKD, with a significant number of undiagnosed patients, either due to lack of renal function monitoring, or because they suffer a hidden CKD⁴.

There will be an increasing number of persons with CKD who will need to undergo treatments with side effects at short, medium and long term⁵. The main reasons for this are:

1. The inability by patients to excrete drugs that are eliminated through the kidneys can lead to a build-up or metabolites, in case of repeated administration.
2. In nephropathy cases with hypoalbuminemia, drug effects of higher intensity can develop as a consequence of a reduced binding to plasma proteins and the subsequent increase in the free circulating fraction of the drug.
3. Reduction of the therapeutic effects of some drugs such as thiazide diuretics.

According to the reports by the Colombian Association of Nephrology, one of ten adults in the world suffers some renal damage condition, and the rate of patients under replacement therapy (dialysis and transplant) increased in 15% per year during the past decade⁶.

In order to ensure patient safety as a component of quality of care⁷, Pharmaceutical Care Practice (PCP) must be conducted as a clinical activity within Pharmaceutical Care (PC), with the objective of reducing the morbimor-

de pacientes se encontraban en el estadio III y V de la IRC y su causa principal era la HTA y la DM II.

Conclusión: Los RNM de mayor prevalencia fueron los de inseguridad no cuantitativa, por tanto son un problema de elevada prevalencia, lo que pone de manifiesto la trascendencia de este problema de salud pública y de sus importantes repercusiones clínicas, sociales y económicas. Estas están asociadas a la insuficiencia renal crónica, por lo que es necesario involucrar a todos los profesionales sanitarios y los pacientes, para obtener como resultado una mejor utilización de los medicamentos, una prevención de los RNM y una reducción de la morbilidad asociada a la farmacoterapia.

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia renal crónica; Atención farmacéutica; Intervención farmacéutica

Farm Hosp. 2017;41(2):137-149

tality associated with the use of medications, through activities performed by the Pharmacist, who will be responsible for identifying the needs of the patient regarding pharmacological treatment, with the aim to achieve results that will improve the quality of life of patients, working together with the healthcare team in order to make decisions about the treatment initiated, to ensure its safety and efficacy⁸.

Within PCP, we must highlight the identification, prevention and solution of Negative Outcomes associated with Medication (NOMs), which are considered events that can affect patient health due to the use of medications⁹⁻¹¹; and all this is caused by the presence of one or more Drug-Related Problems (DRPs), which are circumstances or events that lead or can lead to the development of a NOM.¹²⁻¹⁴

The prevalence and incidence of CKD which requires renal replacement therapy has increased progressively in Colombia; currently there are approximately 20,000 persons under renal replacement therapy, which represents a prevalence of 450 patients per one million inhabitants. The incidence is approximately of 5%; and this population could be doubled during the next 10 years, and reach a prevalence superior to 800 patients per one million inhabitants.^{15, 16}

In Barranquilla, the prevalence of CKD is of approximately 46 persons per 100,000 inhabitants¹. During 2013, the year when the study was conducted, 5,904 patients were admitted in hospital departments other than the Intensive Care Unit (ICU); 295 (5%) of these patients were seen in a Renal Unit, with 91.53% hospitalized patients and 9.26% outpatients. Due to the reduction in the glomerular filtration rate, the excretory and waste depurative function is reduced; this situation can affect the drug kinetics and dynamics, and this can have an impact on pharmacological treatment, an increase in the intensity and therapeutic effect, such as adverse events¹⁷. Therefore, the Pharmacist, as a medication

professional, can offer interventions that will benefit the health and wellbeing of patients with CKD. According to studies, Clinical Pharmacy has ensured an increase in the knowledge of medications by patients, a reduction in hospitalization rate, and an improvement in their quality of life^{18, 19}.

The present study was conducted in order to understand the types of drug-related problems, and the negative outcomes associated with medications, that can be detected, prevented and solved in patients with chronic kidney disease, through pharmaceutical care practice.

Materials and method

The design was **Quasi-experimental**, so that variables would not be intentionally modified, but interventions could be conducted that modified the final outcome of pharmacological treatment in patients. It was **Descriptive**, because the characteristics of the variables associated with the PF process were determined in patients with CKD, through the detection, prevention and solution of DRPs and NOMs and pharmaceutical interventions; and regarding time, it was **Retrospective**.

NOMs can be classified into three types: **Necessity NOMs**, when patients are not receiving an adequate treatment for their condition, and the other cause is that the health problems of patients are not receiving treatment; **Effectiveness NOMs**, when the treatment does not meet the therapeutic objectives, based on the dose administered; and **Safety NOMs**, identified when health problems develop as a consequence of drug therapy, which can be dose-dependent or not.

The variables were classified as dependent: DRP, NOM, types of Pharmaceutical Interventions and their clinical outcomes; and independent: demographics (age, gender and cause of CKD); the clinical variable was CKD stage.

In order to detect DRPs, there was an assessment of the general data of the patient, the medications administered, adherence to prescribed treatments, altered lab test results, habits, allergies to certain drugs and/or foods, physical activity, condition such as renal impairment, and other factors that can modify the patient-medication relationship. The selection and justification for use of medications was assessed; this way, Necessity NOMs were determined. Effectiveness NOMs were reviewed on the basis of the doses used and patient evolution, and Safety NOMs were detected through a comprehensive search in the Clinical Record about the presence of any ADE (Adverse Drug Event) by analyzing the different treatments, identifying any potential drug interactions, a subsequent pharmaceutical interview, and the evolution of their health situation.

The variables for gender (male, female), mean age (years) and cause for CKD were obtained through the review of clinical records and interviews with patients and relatives.

Statistical Analysis

The outcomes of the pharmaceutical interventions in the study were statistically analyzed with the STATA program version 12.0. A descriptive analysis was conducted with central tendency and dispersion measures for quantitative variables, and relative frequencies for qualitative variables. Student's t-test and Square-chi test were applied to analyze NOMs and $p < 0.05$ was determined for statistical significance.

Patients were handed an Informed Consent for accepting or not. The sample was formed by 18 to 90 year old patients with CKD diagnosis, on poly medication, defined as patients under pharmacological treatment with over 5 medications²⁰, hospitalized and also outpatients, managed during nine months. The Ethics Committee of the centre approved the study.

The study was conducted in a High-complexity Clinic with Renal Unit Departments, a high-complexity Pharmacy Service, Renal Transplant Unit, and Coronary and Neurological Intensive Care Units.

The study was based on the DADER Method for PF, which includes 9 stages: service offering, first interview, assessment form, study stage, assessment stage, intervention stage, results of the intervention, new assessment and subsequent interviews.

Results

In total, 47 patients accepted to enter the PCP program; 21 of them were men and 26 were women. Regarding age groups, 8 patients were in the 18-to-44-year-old range, 18 patients were in the 45-to-64-year-old range, and 21 patients were classified in the 65-to-88-year-old group. In terms of ethnicity, 13 patients were white, 5 patients were black, and 29 were of mixed race.

Based on their level of disease evolution, there was 1 patient with CKD Stage I; 4 patients with CKD Stage II; 17 patients with CKD Stage III; 5 patients with CKD Stage IV; and 20 patients with CKD Stage V in hemodialysis phase.

The primary etiology in all CKD patients appears in Figure 1.

All patients in CKD Stage III were >60-year-old and it should be expected that the main causes were chronic diseases such as hypertension, Diabetes Mellitus and chronic infections.

For patients with CKD Stage V, the main etiology was hypertension (45%), similarly to Stage III, followed by Diabetes Mellitus Type 2 (20%), chronic infection (15%), Systemic Lupus Erythematosus (10%), Nephrotic Syndrome and Diabetes Mellitus Type 1 (5% each).

When comparing the causes for CKD in Stages III and V, it was observed that Diabetes Mellitus Type I (DMI) and chronic infections appeared in both.

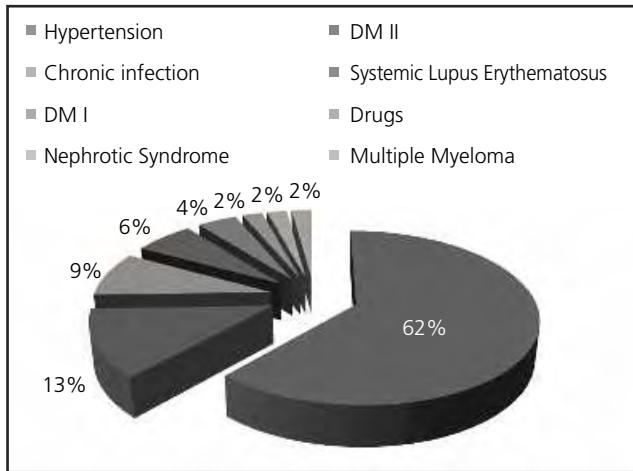


Figure 1. Causes of Chronic Kidney Disease.

An average 7.32 ± 3.74 medications were prescribed to patients with CKD; these drugs were grouped according to their ATC codes.

The highest prescription was for Group C, Cardiovascular System, with 172 medications; this means that patients with CKD are administered a higher number of medications acting upon this physiological system. This was followed by Group A, Alimentary Tract, with 115 prescriptions, and Group B, Blood and blood forming organs, with 113 prescriptions; these two groups were the most widely used in all patients, due to their prophylactic nature.

In total, there were 7 Necessity NOMs, 23 Effectiveness NOMs and 21 Safety NOMs.

The analysis of NOMs showed that those patients with CKD included in the PF program were at risk of presenting 1.09 ± 1 NOM, with a Mode of 1 case per the total number of patients. The patient with the highest number of NOMs presented 5, while the lowest number of NOMs was 0.

The NOM sub-type with the highest prevalence was Non-Quantitative Insecurity, with 21 cases, followed by Quantitative Ineffectiveness, with 14 NOMs. Those with a lower proportion were: Non-Quantitative Ineffectiveness, with 9 cases, Non-Treated Health Problem, with 5 cases, and Problem by Unnecessary Medication, with 2 cases. There were no cases of Quantitative Insecurity.

Similarly to NOMs, 51 DRPs presented in total; this indicated that for each DRP presented (cause) there appears a NOM (consequence). See Table 1.

Table 2 shows the types of PF conducted in patients with CKD.

Figures 2 and 3 show the analysis of the Pharmaceutical Interventions conducted and not accepted for each type of NOM, as well as the health problems solved.

In total, 12 dose re-adjustments were conducted, and 10 of these were accepted. The medication with the highest number of dose adjustments was cefepime, with

3 cases, followed by ampicillin + sulbactam, bisacodyl and metoclopramide with 2 cases each. The medications with one single case were clobazam, ceftriaxone and dexamethasone.

Discussion

There was no significant difference found in CKD patients regarding gender; that is to say, male patients are at the same risk of developing it as female patients. However, age is a factor that increases the risk of developing CKD, in agreement with the study by Salvador González B. *et al*²¹, which analyzed the prevalence of Chronic Renal Disease (CRD) in 40 Primary Care Centres in the urban area of Barcelona, where CRD prevalence is higher when age increases.

On the other hand, hypertension and DM are the most important risk factors that lead to deterioration in renal function, because the kidney is one of the target organs in these conditions; at the same time, together they will increase the cardiovascular risk^{22, 23}.

The highest number of prescriptions presented in Group C, Cardiovascular System; and therefore, closer monitoring must be conducted for CKD. Treatment is conservative, controlling risk factors as well as treating and preventing their reversible causes. This was followed by Group A, Alimentary Tract, and B, Blood and blood forming organs, because there must be prevention and treatment for metabolic alterations such as malnutrition and anaemia, among others²⁴⁻²⁶.

Necessity NOMs showed that not all the health problems are being treated in these patients; that is to say, only their basal disease was controlled, while the problems caused by it were being overlooked.

Effectiveness NOMs were those with the highest proportion. Though patients were being treated with the medication for their basal disease, this was not yet controlled, and this triggered a higher likelihood of presenting other NOMs, and a higher risk to their health. Besides, in our study, there were more reports for Quantitative Ineffectiveness; the reason for this was the lack of modification in treatment dosing, even when this was allowed by the therapeutic window of drugs.

Patients with CKD present a higher risk of developing undesirable events such as ADRs (Adverse Drug Reactions), because this condition can alter drug kinetics²⁷. Safety was the NOM with the highest number of reports in terms of Non-Quantitative Insecurity, which means that in this case, dosing was not a factor triggering this NOM.

DRPs showed the reason for all this NOMs presented: the likelihood of adverse effects and dosing were the main axle, because these led to a higher increase in NOMs, increasing the risk of mortality in these patients. Therefore, these points must be emphasized at the time

Table 1. Distribution of cases per type of DRP

DRUG-RELATED PROBLEM (DRP)	Frequency (<i>fi</i>) No. of DRPs.	Cumulative frequency (<i>fai</i>)	Relative frequency percentage (<i>fri</i>)	Cumulative relative frequency (<i>frai</i>)
Inadequate administration of medication	3	3	5.9%	5.9%
Personal characteristics	4	7	7.8%	13.7%
Inadequate dose, regimen and/or duration	10	17	19.6%	33.3%
Duplication	1	18	2%	35.3%
Prescription errors	2	20	3.9%	39.2%
Lack of compliance Interactions	3	23	5.9%	45.1%
Likelihood of adverse effects	21	44	41.2%	86.3%
Health problems insufficiently treated	5	49	9.8%	96.1%
Other	2	51	3.9%	100%
Σ	51	–	100%	–

Table 2. Types of Pharmaceutical Interventions conducted in patients with CKD

TYPE OF PHARMACEUTICAL INTERVENTION (PI)	Frequency (<i>fi</i>) No. of DRPs.	Cumulative frequency (<i>fai</i>)	Relative frequency percentage (<i>fri</i>)	Cumulative relative frequency (<i>frai</i>)
Modifying the dose	12	12	29.3%	29.3%
Modifying the dosing	1	13	2.4%	31.7%
Modifying the regimen	1	14	2.4%	34.1%
Adding a medication	6	20	14.6%	48.8%
Withdrawing a medication	4	24	9.7%	58.5%
Replacing a medication	6	30	14.6%	73.2%
Way of administration and use of the medication	4	34	9.8%	82.9%
Education on non-pharmacological measures	6	40	14.6%	97.6%
Not clear	1	41	2.4%	100%
Σ	41		100%	

of treating their basal conditions. Pharmacovigilance could help to prevent these two types of DRPs, not only through identification but also by helping in their solution; on the other hand, interactions and the wrong administration of the medication were problems that presented but that can be prevented with continuous education, unlike those personal characteristics that are individual factors, but can be mentioned to patients so that they will take them into account in the future, in order to prevent new NOMS.

The likelihood of adverse effects was the main reason for NOM presentation. This differs from the study by Alviz et al., where Pharmacotherapy Follow-up was conducted during hospitalization to 49 patients who had undergone transplantation at the *Fundación Clínica Valle del Lili* (Cali, Colombia); 14 DRPs were detected, and 77.8% of these were for Ineffectiveness of Pharmacological Treatment²⁸.

All these problems were detected and solved, pharmaceutical interventions were conducted verbally and in writing, with the aim of helping to improve the quality of life of patients, and therefore prevent their development.

Chemello C. conducted a study about pharmaceutical care practice in patients with Chronic Kidney Disease, where 29 DRPs were detected before the intervention by the Pharmacist in 21 patients; from these, 18 patients presented one DRP, while 3 patients presented two or more DRPs. After the intervention, the number of DRPs was reduced to 9 in 8 patients in total, which means that 22 patients did not present DRPs again, and 68.9% of the initial DRPs were solved²⁹.

This shows that the work by the Pharmacist is as important as that of any other health professional; they will not only be in charge of the adequate storage and preparation of medications, but will also contribute

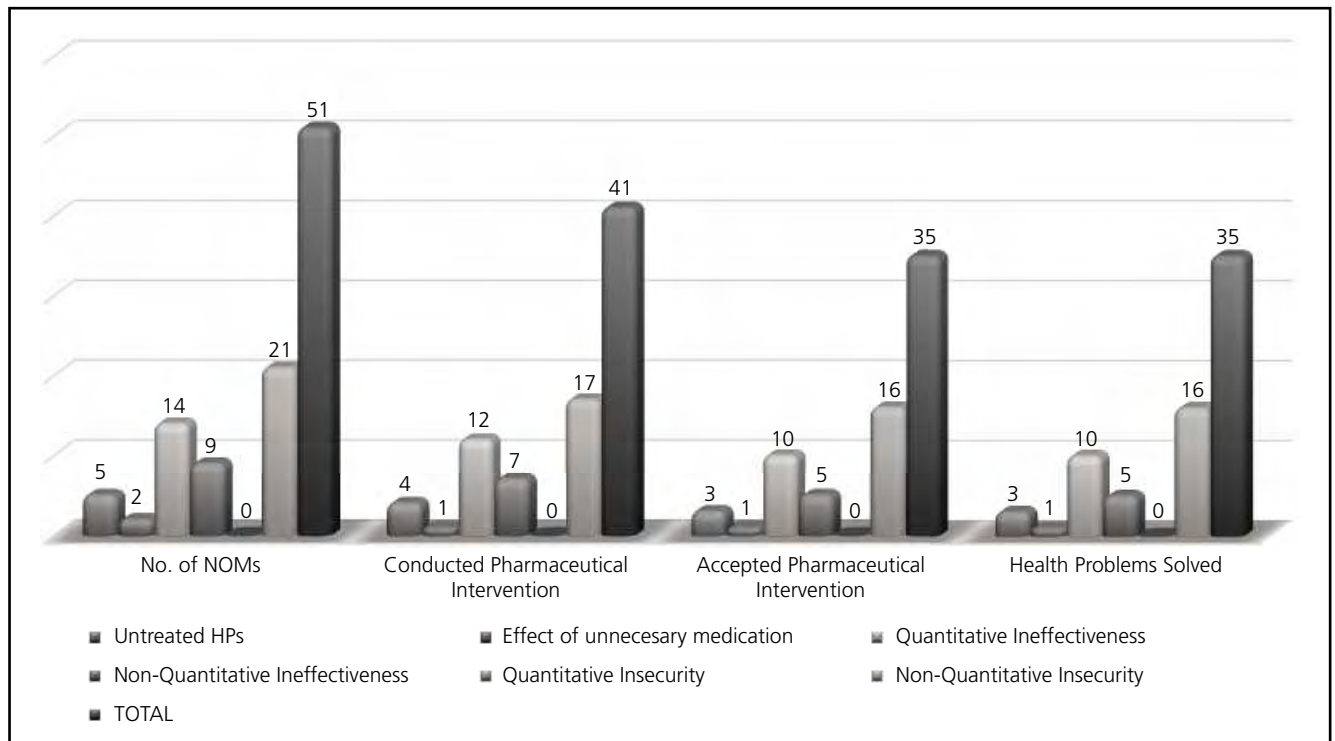


Figure 2. Analysis of the Pharmaceutical Interventions conducted in each type of Negative Outcomes Associated with Medication and Health Problems solved.

to meeting their target objectives with the lowest risk possible, as described by Ohnishi *et al.* in their "Study about the Importance of the Pharmacist regarding the Haemoglobin Levels in Patients with Renal Anaemia". Pharmacists offered recommendations to physicians, particularly regarding changes in erythropoietin doses and the administration of iron preparations. This advice by pharmacists led to a significant reduction in the haemoglobin levels of the higher group (12 g/dL), and significantly higher in the lower group (10 g/dL). On the other hand, there was an increase in the haemoglobin levels in the optimal group. These findings suggest that the active involvement of Pharmacists in the treatment of renal anaemia for patients under hemodialysis had a great therapeutic impact.³⁰

Dose re-adjustments were conducted because treatments were not effective and safe, through pharmaceutical intervention.

One of the options to prevent NOMs is through education, which was a key factor for developing this study, because it generated higher trust among health professionals, patients, and the Pharmacist.

Conclusion

The NOMs with the highest prevalence were those for Non-Quantitative Insecurity; therefore, these represent a highly prevalent problem. This shows the importance of this public health problem, and its major clinical, social and economic consequences, which are associated

with Chronic Kidney Disease. Therefore, it is necessary to involve all healthcare professionals and patients, in order to obtain as a result a better use of medications, to prevent NOMs, and to reduce the morbidity associated with drug therapy.

Conflict of interests

We hereby declare that we don't have any conflict of interests whatsoever, and we would like to make clear that we don't have any social or commercial relationship with the pharmaceutical products used in patient treatments, or the place where the research was conducted.

References

1. Acuña Merchán L. Enfermedad Renal Crónica. Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo [Página Web]. Bogotá: fondo colombiano de enfermedades de alto costo; 2010 [11/2011; 06/2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/Situacion%20de%20la%20Enfermedad%20Renal%20Cronica%20en%20Colombia%202010.pdf>.
2. Medeiros Domingo M, Muñoz Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011; 68(4): 259-261.
3. Vanguardia.com [Página Web]. Colombia: Galvis Ramirez & Cia S.A.; 2016[05/2016; 06/2016]. Disponible en: <http://www.vanguardia.com/vida-y-estilo/salud/291887-enfermedad-renal-cronica-un-problema-de-salud-publica-sin-solucion>.
4. Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. A: Speight TM, Holford NHG, eds. Avery's drug treatment, 4° ed. Auckland: Adis Internacional Limited, 1996: 1724-1756.

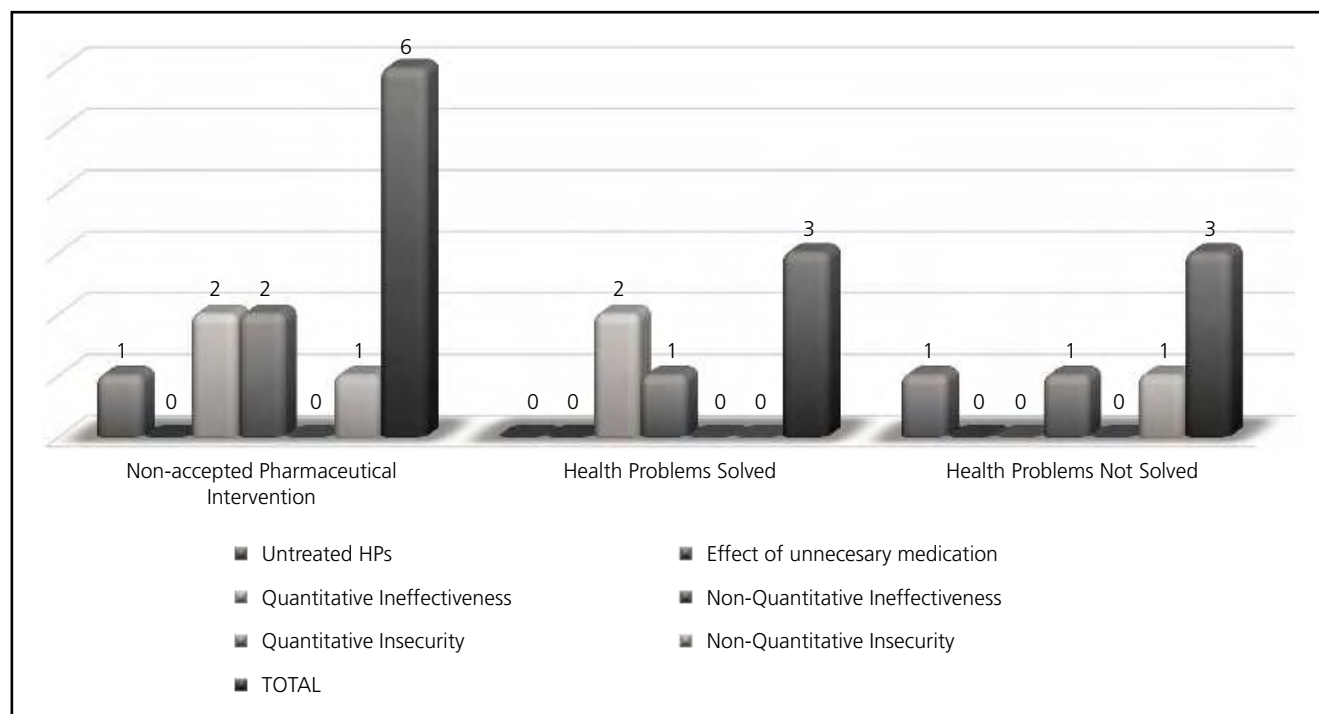


Figure 3. Analysis of Non-accepted Pharmaceutical Interventions in each type of Negative Outcomes associated with Medication and Health Problems solved.

- Magaz Lago A. Efectos psicológicos de la insuficiencia renal crónica: diferencias en función de los tratamientos médicos. Bilbao: Universidad de Deusto; 2003.
- Asociación Colombiana de Nefrología. Guías de práctica clínica y los modelos de gestión de VIH/sida y ERC. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección social; 2005. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Bolet%C3%ADn%20de%20prensa%20-%20GU%C3%8DAS%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%8DNICA.pdf>.
- Tomas S, Chanovas M, Roqueta M, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010; 22: 415-428.
- Mora Villagran MA. Implementación y evaluación del seguimiento farmacoterapéutico a pacientes cardiopatas ambulatorios del hospital niño DIF. Pachuca de Soto: Universidad Autónoma del estado de Hidalgo; 2006.
- Menéndez C, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. *Farm Hosp*. 2011; 35(5):236-243.
- Ruiz R. Resultados negativos asociados a la medicación. *Atención primaria* 2012; 44(3):135-137.
- Callejón G. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM) que causan consultas en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Universidad de la Laguna, 2010-11
- Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). *ArsPharm* 2007; 48 (1): 5-17.
- 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): 329-340.
- Campos A. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias de hospital universitario reina Sofía de Córdoba. Universidad de Granada. 2007.
- Gamarra, G. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica. *Acta Med Colomb*. 2013; 38(3):116-117.
- Barros L, Herazo Y, Aroca G. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedad renal crónica. *Rev. Fac. Med*. 2015; 63(4):641-647.
- Devesa Garcia C, Matoses Chirivella C, Peral Ballester L, Sanz Tarmargo G, Murcia Lopez A.C, Navarro Ruiz A. Atención Farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. *FarmHosp*. 2012; 36(6):483-491.
- Stemer G, Lemmens G. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *Stemer and Lemmens-Gruber BMC Nephrology*. 2011; 12:35.
- Bonal J. Farmacia clínica y Atención Farmacéutica. España. SEFH; 2002. Disponible en: <http://www.sefh.es/biblioteca/virtual/fhtomo1/cap21.pdf>
- Barroso A, Moral G. Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. *Inf Ter Nac Salud*. 2011; 35(4):114-123.
- Salvador González B, Rodríguez M, Ruipérez L, Ferré A, Cunillera O, Rodríguez. Enfermedad renal crónica en Atención primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. *Aten Primaria*. 2015; 47(4):236-245.
- Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. *Rev Méd Chile*. 2005; 133:338-348.
- Cordero A, Lekuona I, Galve E, Mazon P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. *Rev Esp Cardiol*. 2012; 65:12-23.
- Campo C, Segura de la Morena J, Ruilope M. Riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia renal. *Hipertensión* 2001; 18(6):285-290.
- Pérez J, Llamas F, Legido A. Insuficiencia renal crónica: revisión y tratamiento conservador. *Archivos de medicina*. 2005; 1(3):1-10.
- Fernández C, Navarro M. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica. *AEP*. 2008:240-251.
- Ortiz Y, García M. Rosales K, Figueredo L. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. *Rev Cubana Farm* 2007; 41(2):1-16.
- Alviz A, Lopez S, Cuello C, Ajuste de dosificación de medicamentos en pacientes adultos hospitalizados con Insuficiencia Renal Crónica. *Vitae*. 2011; 18(1): 55-56.

29. Chemello C. Atención Farmacéutica al paciente con insuficiencia renal crónica: seguimiento Farmacoterapéutico y farmacogenética. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2011.

30. Ohnishi J1, Miyake A, Kuwatsuka K, Onoue Y, Lee M, Koyama T, Sendo T, Kawasaki H, Kitamura Y. Effect of Pharmacist Management on Serum Hemoglobin Levels with Renal Anemia in Hemodialysis Outpatients. *Biol. Pharm. Bull.* 2011; 34(10): 1609-1612.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Este trabajo fue desarrollado con el fin de generar cultura en el ámbito hospitalario acerca de la labor del Químico Farmacéutico de tal manera que se contribuya al uso adecuado de los medicamentos y la posterior mejoría en el estado de salud de los pacientes.

Introducción

La Insuficiencia Renal Crónica (IRC) es un problema de salud pública en el ámbito mundial¹⁻³, se estima que alrededor del 20% de la población con más de 60 años padece IRC avanzada, con un número significativo de pacientes sin diagnósticos, porque no se efectúan los controles de la función renal o porque tienen una IRC oculta⁴.

Cada vez serán más las personas afectadas por la IRC que tendrán que someterse a los tratamientos con efectos secundarios a corto, medio y largo plazo⁵. Esto se debe principalmente a:

1. La incapacidad de los pacientes para excretar fármacos que se eliminan por los riñones, puede dar lugar a su acumulación o metabolitos en caso de administración repetida.
2. En las nefropatías acompañadas de hipoalbuminemia se pueden registrar efectos farmacológicos más intensos como consecuencia de una disminución de la fijación a las proteínas plasmáticas y del incremento consiguiente de la fracción libre circulante del fármaco.
3. Disminución de los efectos terapéuticos de algunos fármacos como los diuréticos tiazídicos.

Según los reportes de la Asociación Colombiana de Nefrología, uno de cada diez adultos en el mundo, tiene alguna enfermedad de daño renal y la tasa de crecimiento de los pacientes en terapia de sustitución (diálisis y trasplante) es del 15% anual en la última década⁶.

Para garantizar la seguridad del paciente, como componente de la calidad asistencial⁷, se debe realizar el Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT) como actividad clínica que pertenece a la Atención Farmacéutica (AF) que tiene como objetivo reducir la morbi/mortalidad asociada al uso de los medicamentos, a través de actividades realizadas por el farmacéutico, el cual se responsabiliza de identificar las necesidades del paciente en relación con el tratamiento farmacológico, con el propósito de alcanzar resultados que mejoren la calidad de vida de estos, colaborando con el equipo de salud con respecto a la toma de decisiones del tratamiento instaurado, para garantizar su seguridad y efectividad⁸.

Del SFT hay que destacar la identificación, prevención y resolución de Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM), los cuales son considerados como even-

tos que pueden afectar a la salud de la persona, debido al uso de medicamentos,⁹⁻¹¹ todo esto por la existencia de uno o más Problemas Relacionados con los medicamentos (PRM) que son circunstancias o hechos que causan o pueden causar la aparición de un RNM.¹²⁻¹⁴

La prevalencia e incidencia de la IRC, que requiere terapia de remplazo renal, ha crecido de manera progresiva en Colombia; en la actualidad hay aproximadamente 20000 personas en terapia de remplazo renal que equivale a una prevalencia de 450 pacientes por millón de habitantes. Con una incidencia alrededor del 5%, población que podría duplicarse durante los próximos 10 años y alcanzar una prevalencia superior a 800 pacientes por millón de habitantes^{15, 16}.

En Barranquilla la prevalencia de la IRC es de aproximadamente 46 personas por cada 100000 habitantes¹. Durante el año 2013, donde se realizó el estudio ingresaron 5904 pacientes en servicios diferentes a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), de los cuales 295 (5%) fueron atendidos en unidad renal con el 91,53% hospitalizados y el 9,26% ambulatorios. Debido a la reducción en la tasa de filtración glomerular, es reducida la función excretora y depurativa de residuos, esta condición puede afectar la cinética y dinámica de los fármacos, lo cual puede traer repercusiones sobre el tratamiento farmacológico, la intensidad y el efecto terapéutico aumentados, como los eventos adversos¹⁷. Por ende el Químico Farmacéutico como profesional de los medicamentos, aporta sus intervenciones en beneficio de la salud y el bienestar de los pacientes con IRC. La Farmacia Clínica según los estudios, han garantizado un aumento en el conocimiento de los medicamento por parte de los pacientes, disminución en la tasa de hospitalización y una mejora en su calidad de vida^{18, 19}.

El presente estudio buscó conocer los tipos de problemas relacionados con los medicamentos y resultados negativos asociados a los medicamentos que se pueden detectar, prevenir y resolver en pacientes con insuficiencia renal crónica mediante el seguimiento farmacoterapéutico.

Materiales y Método

El diseño fue **Cuasi experimental**: por no modificar las variables intencionalmente, pero si realizar intervenciones que modificaron el resultado final del tratamiento farmacológico en los pacientes. **Descriptivo**, porque se determinaron las características de las variables asociadas al proceso de SFT en pacientes con IRC, mediante la detección, prevención y resolución de PRM y RNM y las intervenciones farmacéuticas, y con relación al tiempo fue **Retrospectivo**.

Los RNM pueden clasificarse en tres tipos: de **Necesidad**, los cuales corresponden a que los pacientes no están recibiendo el tratamiento adecuado de acuerdo a su patología y la otra causa es que los problemas de salud de los pacientes no están recibiendo los tratamientos, de **Efectividad**, que acontece cuando el tratamiento no cumple con los objetivos terapéuticos, fundamentado en la dosis administrada, y de **Seguridad** los cuales se identifican cuando aparecen problemas de salud como consecuencia de su farmacoterapia que pueden depender de la dosis o no.

Las variables fueron clasificadas como dependientes: PRM, RNM, tipos de Intervenciones farmacéuticas y sus resultados clínicos, y las variables independientes: demográficas (edad, género y la causa de la IRC) y la variable clínica: Estadio de la IRC.

Para detectar los PRM se valoraron los datos generales del paciente, los medicamentos administrados, adherencia a los tratamientos prescritos, resultados de laboratorio alterados, hábitos, alergias a ciertos fármacos y/o alimentos, actividad física, patología como la insuficiencia renal y otros factores que modifiquen la relación paciente/medicamento. Se evaluó la elección y justificación del uso de los medicamentos, de esta manera se determinaron los RNM de necesidad. Los RNM de efectividad se revisaron a partir de las dosis empleadas y la evolución de los pacientes y los de seguridad se detectaron a través de la búsqueda exhaustiva en la Historia clínica sobre la ocurrencia de algún EAM analizando los diferentes tratamientos, identificando las interacciones medicamentosas potenciales presentes, su posterior entrevista farmacéutica y evaluación del estado de situación.

Las variables de género (masculino, femenino), Edad media (años) y la causa de la IRC fueron obtenidas de la revisión de las historias clínicas y entrevistas con los pacientes y familiares.

Análisis estadístico

Los resultados de las intervenciones farmacéuticas del estudio fueron analizados estadísticamente con el programa STATA versión 12.0. Se llevó a cabo un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas y frecuencias relativas para las variables cualitativas. Se aplicaron las pruebas de t-Student y chi cuadrado para analizar los RNM, se estableció una significancia estadística de $p < 0,05$.

A los pacientes se le hizo entrega del consentimiento informado para su aceptación o no; además estuvo constituida por pacientes diagnosticados con IRC con edades comprendida entre 18 y 90 años, polimedicados (se consideraron pacientes polimedicados, aquellos con tratamiento farmacológico, tratados con más de 5 medicamentos)²⁰, hospitalizados y además pacientes ambulatorios, atendidos durante nueve meses. El comité de ética de la institución aprobó el estudio.

El estudio se llevó a cabo en una Clínica de alta complejidad, la cual cuenta con servicios de unidad renal, servicio farmacéutico de alta complejidad, servicio de trasplante renal, unidades de cuidados intensivos coronarias y neurológicas.

El estudio se fundamentó en el Método DÁDER de SFT que consta de 9 fases: Oferta del servicio, Primera entrevista, estado de situación, fase de estudio, fase de evaluación, fase de intervención, resultado de las intervenciones, nuevo estado de situación y entrevistas sucesivas.

Resultados

Un total de 47 pacientes aceptaron ingresar al programa de SFT, de los cuales 21 fueron de género masculino y 26 femeninos. Según los grupos etarios, 8 pacientes en el rango de 18 a 44 años de edad; 18 pacientes en el rango de 45 a 64 años de edad; y 21 pacientes fueron categorizados en el rango de 65 a 88 años de edad. Según la etnia, 13 pacientes fueron blancos, 5 pacientes negros y 29 mestizos.

Con base en el grado de evolución de la enfermedad, 1 paciente con IRC estadio I; 4 pacientes con IRC estadio II; 17 pacientes con IRC estadio III; 5 pacientes con IRC estadio IV; y 20 pacientes con IRC estadio V fase hemodialítica.

La principal etiología en todos los pacientes con IRC se muestran en la Figura 1.

Todos los pacientes en el estadio III de la IRC fueron pacientes mayores de 60 años, por lo cual es de esperarse que las causas principales fueran las enfermedades crónicas como la HTA, la DM y las Infecciones crónicas.

Los pacientes que padecían de IRC en estadio V, la principal etiología al igual que en el estadio III fue la HTA (45%), seguido de la DM tipo II (20%), la infección crónica (15%), el Lupus eritematoso sistémico (10%), síndrome nefrótico y DM tipo I (5 % cada una).

Al comparar las causas de la IRC en el estadio III y V, se observó que la Diabetes Mellitus Tipo I (DMI) y las infecciones crónicas se encuentran en ambas etapas.

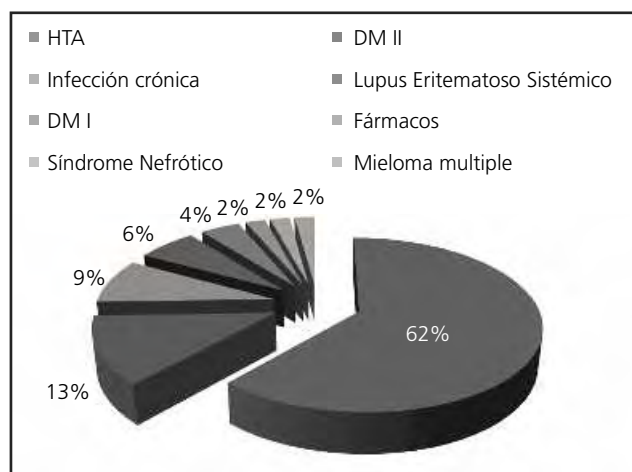


Figura 1. Causas de la insuficiencia renal crónica.

Se prescribió un promedio de $7,32 \pm 3,74$ medicamentos en los pacientes con IRC, que fueron agrupados según su código ATC.

La mayor prescripción se presentó en el grupo C Aparato cardiovascular con 172, lo que significa que los pacientes con IRC se les administran una mayor cantidad de medicamentos que actúan sobre este sistema fisiológico. Seguido por el grupo A Aparato digestivo con 115 prescripciones y el grupo B Sangre y órganos hematopoyéticos con 113 prescripciones, estos dos últimos grupos fueron los más empleados en todos los pacientes por ser de carácter profiláctico.

Se presentó un total de 7 RNM de necesidad, 23 de efectividad, y 21 de seguridad.

El análisis de los RNM indicó, que los pacientes con IRC que ingresaron al programa de SFT estaban en riesgo de presentar $1,09 \pm 1$ RNM, siendo, la Moda de 1 caso por el número total de pacientes, el paciente que

mayor número de RNM manifestó fue de 5, y el de menor fue de 0.

El subtipo de RNM de mayor prevalencia fue la Inseguridad no cuantitativa, con 21 casos, seguido de la Inefectividad cuantitativa con 14 RNM y en menor proporción se encontraron la Inefectividad no cuantitativa con 9 casos, Problema de salud no tratado con 5 casos, Problema por medicamento innecesario con 2, no se presentaron casos de Inseguridad cuantitativa.

Al igual que los RNM, también se manifestaron un total de 51 PRM, lo cual indica que por cada PRM presentado (causa) hay un RNM manifestado (Consecuencia). Ver tabla 1.

La tabla 2 nos muestra los tipos de IF realizadas en los pacientes con IRC.

El análisis de las Intervenciones Farmacéuticas realizadas y no aceptadas en cada tipo de RNM y los problemas de salud resueltos se muestra en la Figura 2 y 3.

Tabla 1. Distribución de casos por cada tipo de PRM

PROBLEMA RELACIONADO CON MEDICAMENTO (PRM)	Frecuencia (fi) N° PRM	Frecuencia acumulada (fai)	Frecuencia relativa porcentual (fri)	Frecuencia relativa acumulada (frai)
Administración errónea del medicamento	3	3	5,9%	5,9%
Características personales	4	7	7,8%	13,7%
Dosis, pauta y/o duración no adecuada	10	17	19,6%	33,3%
Duplicidad	1	18	2%	35,3%
Errores en la prescripción	2	20	3,9%	39,2%
Incumplimiento Interacciones	3	23	5,9%	45,1%
Probabilidad de efectos adversos	21	44	41,2%	86,3%
Problemas de salud insuficientemente tratados	5	49	9,8%	96,1%
Otros	2	51	3,9%	100%
Σ	51	-	100%	-

Tabla 2. Tipos de IF realizadas en los pacientes con IRC

TIPO DE INTERVENCIÓN FARMACEUTICA (IF)	Frecuencia (fi) N° PRM	Frecuencia acumulada (fai)	Frecuencia relativa porcentual (fri)	Frecuencia relativa acumulada (frai)
Modificar la dosis	12	12	29,3%	29,3%
Modificar la dosificación	1	13	2,4%	31,7%
Modificar la pauta	1	14	2,4%	34,1%
Añadir un medicamento	6	20	14,6%	48,8%
Retirar un medicamento	4	24	9,7%	58,5%
Sustituir un medicamento	6	30	14,6%	73,2%
Forma de uso y administración del medicamento	4	34	9,8%	82,9%
Educación en medidas no farmacológicas	6	40	14,6%	97,6%
No está clara	1	41	2,4%	100%
Σ	41	-	100%	-

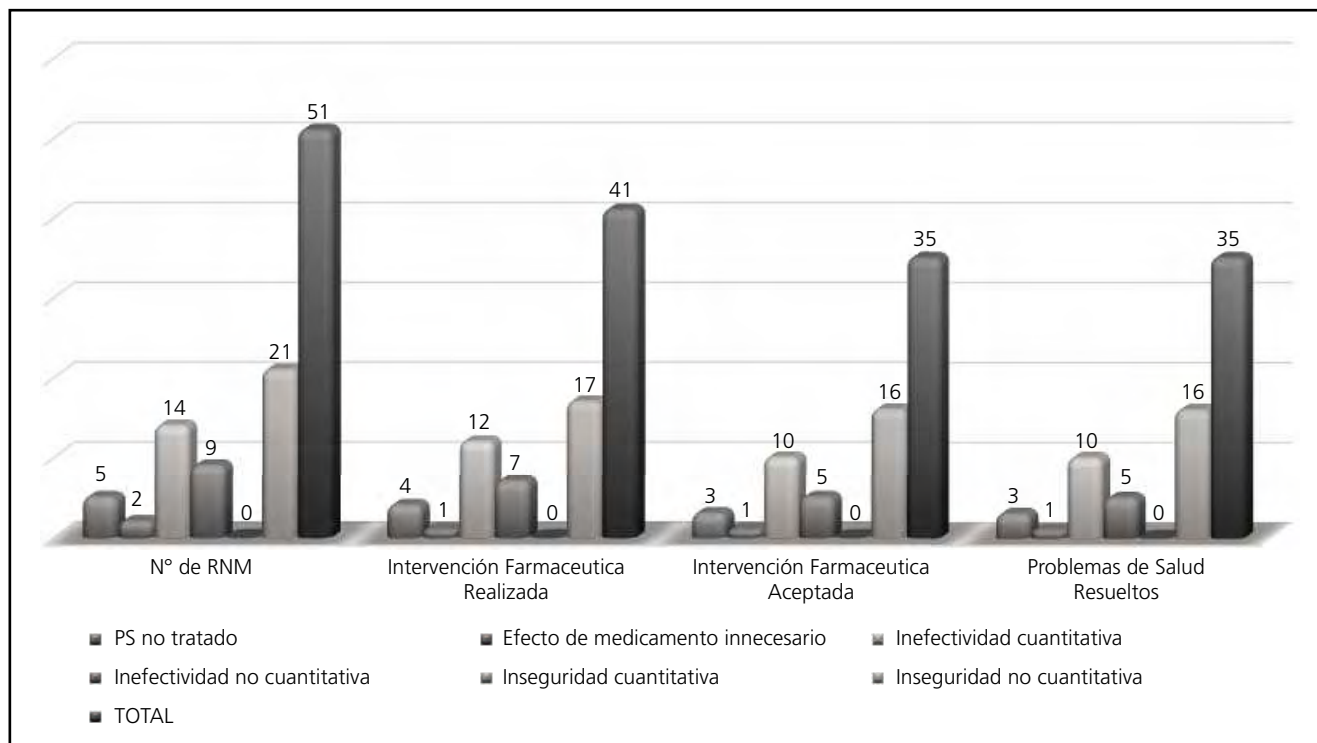


Figura 2. Análisis de las Intervenciones Farmacéuticas realizadas en cada tipo de resultados negativos asociados a la medicación y los problemas de salud resueltos.

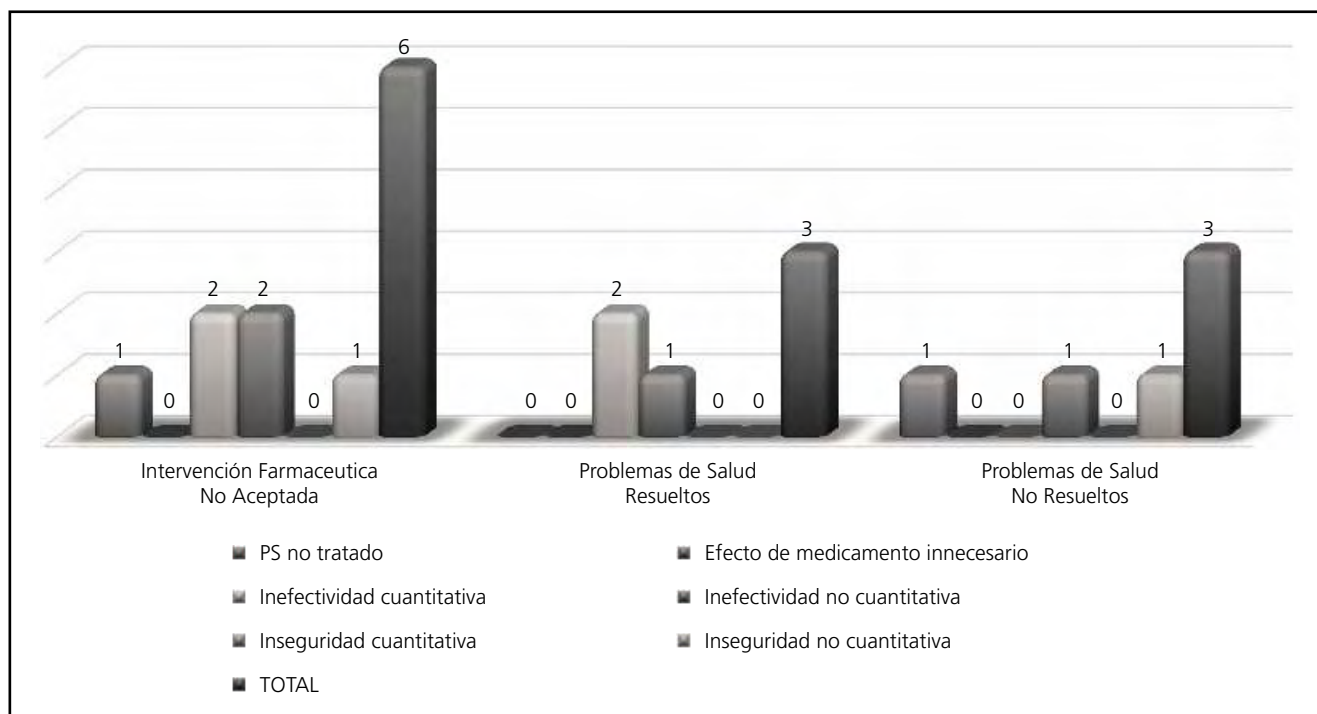


Figura 3. Análisis de las Intervenciones Farmacéuticas No Aceptadas en cada tipo de resultados negativos asociados a la medicación y los problemas de salud resueltos.

Se realizaron un total de 12 reajustes de dosis, de los cuales fueron aceptados 10. El medicamento con el mayor número de reajustes de dosis fue el Cefepime con 3 casos, seguido

por la Ampicilina + Sulbactam, el Bisacodilo y la Metoclopramida con 2 casos cada uno, y medicamentos con un solo caso como el Clobazam, la Ceftriaxona y la Dexametasona.

Discusión

En los pacientes con IRC no se encontró diferencia significativa entre el género, es decir que los pacientes masculinos tienen el mismo riesgo de desarrollarla la enfermedad que el femenino; pero la edad, sí es un factor que aumente el riesgo de desarrollar, en concordancia con el autor Salvador González B. et al²¹. El cual analizó la prevalencia de los estadios de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en 40 centros de atención primaria del área metropolitana de Barcelona donde la prevalencia de ERC es mayor al aumentar la edad.

Por otro lado la HTA y la DM son los factores de riesgo más importantes que contribuyen al deterioro en la función renal, siendo el riñón uno de los órganos diana de estas patologías, y que a su vez en conjunto aumentan el riesgo cardiovascular.^{22, 23}

Como el mayor número de prescripciones se presentaron en el grupo C Aparato cardiovascular, por tanto se debe ejercer un mayor control para la IRC; el tratamiento es conservador, por controlar los factores de riesgo, además de tratar y prevenir sus causas reversibles. Seguido del grupo A Aparato digestivo y el B Sangre y órganos hematopoyéticos, debido a que se debe tener prevención y tratamiento en las alteraciones metabólicas como malnutrición, anemia, entre otras.²⁴⁻²⁶

Los RNM de necesidad mostraron que no todos los problemas de salud en estos pacientes se están tratando, es decir solo su enfermedad de base es controlada y los problemas a raíz de esta se están pasando por alto.

Los RNM de efectividad fueron los que mayor porcentaje presentaron; a pesar de estar siendo tratados los pacientes con la medicación para su enfermedad de base, aún no se encontraba controlada lo cual desencadenaba mayor probabilidad de presentar otros RNM y mayor riesgo para su salud. Además en nuestro caso la ineffectividad fue de tipo cuantitativa la de mayor reporte, esto se presentó más porque no se modificaba la dosis del tratamiento, aun cuando la ventana terapéutica de los fármacos se lo permitía.

Los pacientes con IRC tienen mayor riesgo de presentar eventos indeseados como las RAMs, debido a que la patología puede alterar la cinética de los fármacos²⁷, la seguridad fue el RNM con mayor número de reportes, presentándose para la inseguridad no cuantitativa, lo que se traduce como que la dosis en este caso no fue un factor para el desarrollo de esta RNM.

Los PRM mostraron la razón de todos estos RNM presentados, la probabilidad de efectos adversos y las dosis fueron el eje principal debido a que estos condujeron a un mayor aumento en los RNM, aumentando el riesgo de mortalidad en estos pacientes, para lo cual hay que hacer énfasis en estos puntos al momento de tratar sus patologías de base; con la Farmacovigilancia se ayudaría a prevenir estos dos tipos de PRM, no sólo por su identificación también por ayudar en su resolución; por

otra parte las interacciones y la administración errónea del medicamento son problemas que se presentaron pero que se pueden evitar con la educación continua, a diferencia de las características personales que ya son factores individuales pero que se les puede mencionar al paciente para tenerlos en cuenta en un futuro y prevenir otros RNM.

Como la probabilidad de efectos adversos fue la principal razón para la manifestación de los RNM, a diferencia del estudio de Alviz et al. en el que se realizó Seguimiento Farmacoterapéutico durante la hospitalización a pacientes trasplantados en la fundación clínica Valle del Lili (Cali – Colombia) con un total de 49 pacientes, detectándose 14 PRM de los cuales, el 77,8% corresponden a ineffectividad del tratamiento farmacológico.²⁸

Todos estos problemas fueron detectados y resueltos, las intervenciones farmacéuticas se realizaron de manera oral y escrita, con el objeto de contribuir a mejorar la calidad de vida del paciente, y de esta manera prevenir su aparición, así como lo descrito en el estudio de Chermello C. el cual realizó un estudio sobre el seguimiento Farmacoterapéutico en paciente con insuficiencia renal crónica, donde se detectaron 29 PRM previos a la intervención del fármaco en 21 pacientes, entre estos, 18 pacientes habían presentado un PRM y 3 pacientes, dos o más de dos PRM. Tras la intervención, el número de PRM se redujo a 9 en un total de 8 pacientes, lo que significa que 22 pacientes no volvieron a presentar PRM, el 68,9% de los PRM iniciales fueron resueltos²⁹.

Lo que muestra la labor del Químico Farmacéutico es importante como cualquier otro profesional de la salud, pues no solo se encarga del correcto almacenamiento y preparación de los medicamentos, sino a contribuir a que estos cumplan los objetivos planteados con el menor riesgo posible, así como lo describieron Ohnishi et al. "estudio sobre la importancia del Farmacéutico sobre los niveles séricos de hemoglobina en pacientes con anemia renal". Los farmacéuticos formularon recomendaciones a los médicos, en particular sobre los cambios en la dosis de eritropoyetina y la administración de preparaciones de hierro. El asesoramiento de los farmacéuticos redujo de manera significativa los niveles de hemoglobina en el grupo mayor (12 g/dL) y significativamente mayor en grupo menor (10 g/dL). Por otra parte, aumentó los niveles de hemoglobina en el grupo óptimo. Estos hallazgos sugieren que la participación activa de los farmacéuticos en el tratamiento de la anemia renal en pacientes en hemodiálisis tuvo un gran impacto terapéutico.³⁰

Los reajustes de dosis se realizaron por no ser efectivos y seguros los tratamientos, a través de la intervención farmacéutica.

Una de las opciones para prevenir los RNM, es mediante la educación, el cual fue un punto clave para el desarrollo de este estudio, debido a que generaba más confianza entre los profesionales de la salud, los pacientes y el Químico Farmacéutico.

Conclusión

Los RNM de mayor prevalencia fueron los de inseguridad no cuantitativa, por tanto son un problema de elevada prevalencia. Lo que pone de manifiesto la trascendencia de este problema de salud pública y de sus importantes repercusiones clínicas, sociales y económicas. Las cuales están asociadas a la insuficiencia renal crónica, por lo que es necesario involucrar a todos los profesionales sanitarios y pacientes, para obtener como resultado una mejor utilización de los medicamentos, una prevención de los RNM y una reducción de la morbilidad asociada a la farmacoterapia.

Conflictos de interés

Declaramos no tener ninguna clase de conflictos de interés, quedando claro que no tenemos relación de tipo social o comercial con los productos farmacéuticos empleados en los tratamientos de los pacientes o el lugar donde se desarrollo el trabajo de investigación.

Bibliografía

1. Acuña Merchán L. Enfermedad Renal Crónica. Bogotá: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo [Página Web]. Bogotá: fondo colombiano de enfermedades de alto costo; 2010 [11/2011; 06/2016]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/CAC/Situacion%20de%20la%20Enfermedad%20Renal%20Cronica%20en%20Colombia%202010.pdf>.
2. Medeiros Domingo M, Muñoz Arizpe R. Enfermedad renal en niños. Un problema de salud pública. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2011; 68(4): 259-261.
3. Vanguardia.com [Página Web]. Colombia: Galvis Ramirez & Cia S.A.; 2016[05/2016; 06/2016]. Disponible en: <http://www.vanguardia.com/vida-y-estilo/salud/291887-enfermedad-renal-cronica-un-problema-de-salud-publica-sin-solucion>.
4. Bennett WM. Guide to drug dosage in renal failure. A: Speight TM, Holford NHG, eds. Avery's drug treatment, 4º ed. Auckland: Adis Internacional Limited, 1996: 1724-1756.
5. Magaz Lago A. Efectos psicológicos de la insuficiencia renal crónica: diferencias en función de los tratamientos médicos. Bilbao: Universidad de Deusto; 2003.
6. Asociación Colombiana de Nefrología. Guías de práctica clínica y los modelos de gestión de VIH/sida y ERC. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección social; 2005. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Bolet%C3%ADn%20de%20prensa%20-%20GU%C3%81DAS%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%81NICA.pdf>.
7. Tomas S, Chanovas M, Roqueta M, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. Emergencias. 2010; 22: 415-428.
8. Mora Villagran MA. Implementación y evaluación del seguimiento Farmacoterapéutico a pacientes cardiopatas ambulatorios del hospital niño DIF. Pachuca de Soto: Universidad Autónoma del estado de Hidalgo; 2006.
9. Menéndez C, Bermejo T, Delgado E, Carretero E. Resultados negativos asociados al uso de medicamentos que motivan ingreso hospitalario. Farm Hosp. 2011; 35(5):236-243.
10. Ruiz R. Resultados negativos asociados a la medicación. Atención primaria 2012; 44(3):135-137.
11. Callejón G. Resultados negativos asociados a la medicación (RNM) que causan consultas en el servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel. Universidad de la Laguna, 2010-11
12. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos asociados a la Medicación (RNM). ArsPharm 2007; 48 (1): 5-17.
13. 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): 329-340.
14. Campos A. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias de hospital universitario reina Sofía de Córdoba. Universidad de Granada. 2007.
15. Gamarra, G. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica. Acta Med Colomb. 2013; 38(3):116-117.
16. Barros L, Herazo Y, Aroca G. Calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedad renal crónica. Rev. Fac. Med. 2015; 63(4):641-647.
17. Devesa García C, Matoses Chirivella C, Peral Ballester L, Sanz Tarmargo G, Murcia Lopez A.C, Navarro Ruiz A. Atención Farmacéutica en pacientes ingresados con insuficiencia renal. FarmHosp. 2012; 36(6):483-491.
18. Stemer G, Lemmens G. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. Stemer and Lemmens-Gruber BMC Nephrology. 2011; 12:35.
19. Bonal J. Farmacia clínica y Atención Farmacéutica. España. SEFH; 2002. Disponible en: <http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap21.pdf>
20. Barroso A, Moral G. Pacientes polimedicados frágiles, un reto para el sistema sanitario. Inf Ter Nac Salud. 2011; 35(4):114-123.
21. Salvador González B, Rodríguez M, Ruipérez L, Ferré A, Cunillera O, Rodríguez. Enfermedad renal crónica en Atención primaria: prevalencia y factores de riesgo asociados. Aten Primaria. 2015; 47(4):236-245.
22. Mezzano S, Aros C. Enfermedad renal crónica: clasificación, mecanismos de progresión y estrategias de renoprotección. Rev Méd Chile. 2005; 133:338-348.
23. Cordero A, Lekuona I, Galve E, Mazon P. Novedades en hipertensión arterial y diabetes mellitus. Rev Esp Cardiol. 2012; 65:12-23.
24. Campo C, Segura de la Morena J, Ruilope M. Riesgo cardiovascular asociado a la insuficiencia renal. Hipertensión 2001; 18(6):285-290.
25. Pérez J, Llamas F, Legido A. Insuficiencia renal crónica: revisión y tratamiento conservador. Archivos de medicina. 2005; 1(3):1-10.
26. Fernández C, Navarro M. Tratamiento de la insuficiencia renal crónica. AEP. 2008:240-251.
27. Ortiz Y, García M. Rosales K, Figueredo L. Utilización de fármacos en la insuficiencia renal. Rev Cubana Farm 2007; 41(2)1-16.
28. Alviz A, Lopez S, Cuello C, Ajuste de dosificación de medicamentos en pacientes adultos hospitalizados con Insuficiencia Renal Crónica. Vitae. 2011; 18(1): 55-56.
29. Chemello C. Atención Farmacéutica al paciente con insuficiencia renal crónica: seguimiento Farmacoterapéutico y farmacogenética. Tesis doctoral. Granada: Universidad de Granada; 2011.
30. Ohnishi J1, Miyake A, Kuwatsuka K, Onoue Y, Lee M, Koyama T, Sendo T, Kawasaki H, Kitamura Y. Effect of Pharmacist Management on Serum Hemoglobin Levels with Renal Anemia in Hemodialysis Outpatients. Biol. Pharm. Bull. 2011; 34(10): 1609-1612.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Riva N, Cáceres Guido P, Licciardone N, Inventarza O, Monte Verde M, Staciuk R, et al. Therapeutic monitoring of pediatric transplant patients with conversion to generic tacrolimus. Farm Hosp. 2017;41(2):150-168.

• Riva N, Cáceres Guido P, Licciardone N, Inventarza O, Monte Verde M, Staciuk R, et al. Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales. Farm Hosp. 2017;41(2):150-168.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Therapeutic monitoring of pediatric transplant patients with conversion to generic tacrolimus

Monitorización terapéutica del tacrolimus en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a conversión de marcas comerciales

Natalia Riva¹, Paulo Cáceres Guido¹, Nieves Licciardone², Oscar Inventarza³, Marta Monte Verde⁴, Raquel Staciuk⁵, Alberto Charroqui⁶ and Paula Schaiquevich^{1,7}

¹Clinical Pharmacokinetics Department, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ²Drug Monitoring Laboratory, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ³Liver Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁴Kidney Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁵Hematopoietic Stem Cell Transplant Unit, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁶Intensive Care Unit 35, J.P. Garrahan Children's Hospital, Buenos Aires. ⁷National Scientific and Technological Research Council (CONICET). Argentina.

Abstract

Objective: Therapeutic monitoring during interchange of tacrolimus commercial formulations is essential to ensure similar exposure in transplant patients. However, there are limited data in the pediatric transplant population. This study aims to evaluate exposure, safety and efficacy in maintenance pediatric transplant patients under generic tacrolimus substitution.

Method: Pediatric patients who underwent interchange of tacrolimus formulations were detected by the Service of Pharmacy and included in this study. Tacrolimus trough levels (C₀), laboratory parameters and clinical characteristics were recorded before and after the switch. Statistical analysis was performed using Wilcoxon matched pair t-test.

Results: In total, 10 patients with kidney, liver, heart and hematopoietic stem cell transplantation received the innovator and switched to the generic product. The median (range) of the C₀ normalized by the dose before and after switch was 74.8 [(ng/ml)/(mg/kg)] (13.8-518.4) and 65.1 [(ng/ml)/(mg/kg)] (13.5-723.5), respectively (p>0.05). Tacrolimus dose was 0.070(mg/kg) (0.024-0.461) and 0.069(mg/kg) (0.017-0.571) for the innovator and generic formulation, respectively, with no difference when comparing both values (p>0.05). Laboratory parameters did not change after conversion (p>0.05). Adverse events, acute rejection, death and graft loss were not observed.

Resumen

Objetivo: La monitorización terapéutica durante el intercambio de marcas comerciales de inmunosupresores es esencial para mantener una similar exposición al fármaco en pacientes trasplantados. Sin embargo, la información disponible en trasplante pediátrico es limitada. El objetivo del trabajo fue evaluar la exposición, seguridad y eficacia en pacientes pediátricos trasplantados en etapa de mantenimiento, sujetos a intercambio entre el producto innovador y el genérico de tacrolimus. **Método:** El Área de Farmacia del hospital detectó aquellos pacientes sujetos a intercambio de formulaciones según la disponibilidad de medicamentos. Se obtuvieron las concentraciones de tacrolimus en el valle (C₀), parámetros de laboratorio y características clínicas antes y después del intercambio. El análisis estadístico se realizó mediante el test de muestras pareadas de Wilcoxon. **Resultados:** Se incluyeron 10 pacientes con trasplante renal, hepático, cardíaco y de células hematopoyéticas. La mediana (rango) del C₀ normalizado por la dosis pre y post intercambio fue 74,8[(ng/ml)/(mg/kg)](13,8-518,4) y 65,1[(ng/ml)/(mg/kg)] (13,5-723,5), respectivamente (p>0,05). La dosis de tacrolimus fue 0,070(mg/kg) (0,024-0,461) y 0,069(mg/kg) (0,017-0,571) para el innovador y el genérico, respectivamente (p>0,05). Los parámetros de laboratorio de funcionalidad renal y hepática no cambiaron con la conversión de marcas (p>0,05). No se observaron eventos adversos, rechazo agudo, muerte o pérdida del injerto durante el periodo analizado.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: paulas@conicet.gov.ar (Paula Schaiquevich).

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 27 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10534



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusion: In our study population, no significant differences in terms of laboratory parameters, drug exposure and dose were observed. We emphasize the need of close monitoring to ensure a safe interchange, especially in vulnerable populations such as the pediatric.

KEYWORDS

Organ transplantation; Tacrolimus; Generic drugs; Pediatrics; Therapeutic drug monitoring

Farm Hosp. 2017;41(2):150-168

Introduction

Tacrolimus is commonly used to reduce the immune response in pediatric transplant recipients in order to prevent graft rejection¹. It is characterized by high inter and intra-individual variability in pharmacokinetic parameters, a narrow therapeutic range and a documented relationship between blood concentration, safety and efficacy¹. Therefore, therapeutic drug monitoring is mandatory in daily practice to increase the probability of preventing graft rejection while minimizing the probability of adverse events^{1,2}.

Children experience physiological changes during childhood, with maturational changes in their metabolic systems, affecting the pharmacokinetics and pharmacodynamic of administered drugs³. Thus, studies in children are of high importance to assess variability in exposure of tacrolimus since this population is less frequently studied during the development of drug products^{4,5}.

Generic immunosuppressive drug products are widespread and represent a viable cost-saving tool, especially in developing countries^{6,7} but also in the United States of America⁸. This increase in the market sales of generics of immunosuppressant drugs is giving rise to controversy regarding the necessary evaluations for their approval. The main regulatory agencies require bioequivalence studies for marketing a generic drug. The fact that these pharmacokinetic studies are conducted on healthy volunteers, has given rise to concern regarding the expected efficacy and the pattern of adverse events in transplanted patients^{4,9,10}. Specifically, there has been an intense debate about the bioavailability of different formulations in patients, including alteration of the physicochemical properties of the product according to the excipients used or even, drug-patient interactions not observed in the bioequivalence studies performed in healthy volunteers^{4,10}. Despite the difference of opinions, generic drugs impact the clinical routine and it is important to generate scientific evidence in this regard.

Several societies have published guidelines and opinion papers on the use of generic drugs in transplantation^{4,5,9}. A close monitoring of patients undergoing generic-to-innovator tacrolimus formulation or vice versa is suggested to ensure a similar exposure in transplant patients^{4,9,11}. However, most of the previous reports are in adults and very limited information is available in pediatrics^{8,11-17}.

Conclusiones: En la población estudiada, no se observaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio, exposición al tacrolimus o dosis en el intercambio de marcas comerciales. Destacamos el rol de la monitorización terapéutica a la hora de garantizar una sustitución segura, especialmente en poblaciones vulnerables.

PALABRAS CLAVE

Trasplante de órgano; Tacrolimus; Medicamentos genéricos; Pediatría; Monitorización terapéutica de fármacos

Farm Hosp. 2017;41(2):150-168

Hence, the objective of the present study was to evaluate the dosage, blood exposure, safety and efficacy of tacrolimus in a pediatric transplant population subjected to generic substitution in their maintenance treatment.

Methods

The development and implementation of this study was approved by the Ethical Committee of Hospital of Pediatrics JP Garrahan (Protocol #670). Internal protocols (Form 1418F62) were used to assess medical records and clinical/laboratory parameters obtained in daily routine.

Treatment and inclusion criteria

This was a retrospective, observational study conducted between April and August 2013 by the Hospital Pharmacy Department. During this period, the Pharmacy dispensed the generic tacrolimus product (Sandoz Laboratory), according to the provision of the National Program implemented by the Central National Institute for Ablation and Implantation Coordination, Ministry of Health, Argentina.

Hospitalized patients or outpatients included who were taking a stable dose of the innovator drug (Prograf®, Astellas Laboratory, Ireland) underwent conversion to the generic product (Tacrolimus Sandoz®, India), under medical and nurse supervision (Table 1). During the conversion period, the Pharmacy Department generated reliable internal records on the brand-name medication that each patient was taking and the associated dates.

The conversion from one product to the other was carried out by administering the same maintenance dose of the generic product. Later, generic dosage was adjusted according to the physician criteria in order to maintain tacrolimus trough concentrations (C₀, 12 hours post-administration) within the therapeutic range established by international consensus¹⁸. More specifically, target levels for liver transplant recipients were between 5 and 8ng/ml¹⁹; 5 to 7ng/ml in kidney transplant recipients^{18,20} and 8 to 12ng/ml in heart transplant recipients after 3-6 months post-transplant and 5 to 10ng/ml for patients >6 months post-transplantation²¹. In hematopoietic stem cell (HSC) transplant recipients, the target range of concentrations was 5-15 ng/ml.

Table 1. Inclusion and exclusion criteria

Inclusion criteria
Age: < 17 years old
More than 2 months post transplantation
Stable dose of tacrolimus for one month prior to switch
Analyzed periods must be consecutive
Confirmed history of adherence
Exclusion criteria
Inexact date of conversion
Conversion reverted before 10 days after switch
Trough levels erroneous due to time of sample collection
Full laboratory parameters not available
Severe sepsis

Immunosuppression treatment scheme

The immunosuppression regimen consisted of tacrolimus as the only drug or in combination with steroids (0.06-1 mg/kg/day), mycophenolate mofetil or sirolimus^{21,22}. In HSC transplant recipients, methotrexate was used over short periods of time in the intensification regimen (10 mg/m² for 4 days).

Quantification of tacrolimus in blood samples

Whole-blood tacrolimus concentrations were quantified by chemoluminescent microparticle microassay (Architect®, Abbott, Chicago, USA).

The assay acceptance criteria involve a set of controls (Bio-Rad Lyphochek® Whole Blood Immunosuppressant) with limit for assay imprecision (< 7% CV) and deviation from the target control values, ²SD.

External and internal specimens were routinely assessed as part of an international proficiency testing program for quality control of the analytical technique (<http://www.bioanalytics.co.uk>).

Data collection and patient monitoring

The following demographic and laboratory parameters were obtained before and after the switch from innovator to generic tacrolimus formulation: body weight, daily dose and whole-blood tacrolimus trough concentration (C₀). Liver function was analyzed according to blood concentrations of the enzymes alkaline phosphatase (ALP), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT). Renal function was assessed according to the serum creatinine concentrations and uremia. Similarly, the hematocrit and albumin values were recorded for evaluating possible effects on the free fraction of tacrolimus²³. Afterwards, the median (range) of the laboratory parameters was calculated for each study period, and compared to the normal values reported in literature for pediatric patients²⁴.

Lastly, an evaluation was made of the treatment safety during the follow-up period, including the most frequent and severe adverse events according to our prior reports, which include: hypertension, nephrotoxicity, neurotoxicity, post-transplant lymphoproliferative disorder, hypomagnesemia and hyperglycemia^{22,25}. In addition, efficacy was evaluated by assessment of acute rejection episodes, graft loss and death. The rejection episodes were confirmed by biopsy and classified. In particular, for liver and kidney transplant recipients, rejection was confirmed by biopsy-based diagnosis and was recorded according Banff classification²². Acute rejection and graft-versus-host disease were diagnosed using clinical criteria and biopsy, according to the National Institutes of Health consensus for HSC transplant recipients²⁶. The rejection episodes for heart transplant recipients were analyzed according to the International Heart Transplant Society consensus^{21,27}.

Statistical analysis

The median of tacrolimus trough levels normalized by the dose (DNL) and doses corrected by body weight were calculated before and after switch for each patient. Data was informed as a ratio between the median of innovator tacrolimus DNL and the generic tacrolimus DNL. For statistical analysis Wilcoxon matched pairs t-test was performed using Graphpad software package (GraphPad Prism v.5). A variation of the DNL innovator-to-generic ratio equal or higher than 25% was considered more than expected variability, based on previous studies on the variability of tacrolimus exposure. Intra-patient variation in pharmacokinetic parameters has been previously reported to be between 14 and 44%^{1,28}. Therefore, 25% was considered as a general threshold defining the expected intra-patient variability in tacrolimus pharmacokinetic parameters.

Results

A total of 33 patients were identified by the Pharmacy Department to switch the tacrolimus formulation. However, only 10 patients were finally included in this study according to our inclusion criteria (Fig. 1).

The median (range) of age and body weight was 11.9 years (0.8-15.8) and 47.4 kg (7.3-77.0), respectively. Five out of ten patients were male. The median time (range) taking the innovator drug was 32 days (10-140) and the follow-up after the conversion to the generic product was 28 days (10-86) (Table 2). Enrolled patients consisted of 4 (40%), 2 (20%), 2 (20%) and 2 (20%) that received a liver transplant, kidney, hematopoietic stem cell (HSC) and heart transplantation, respectively.

The median (range) daily dose corrected by body weight for the innovator formulation was 0.070 mg/kg (0.024-0.461), whereas the median for the generic formulation was 0.069 mg/kg (0.017-0.571). Thus, no

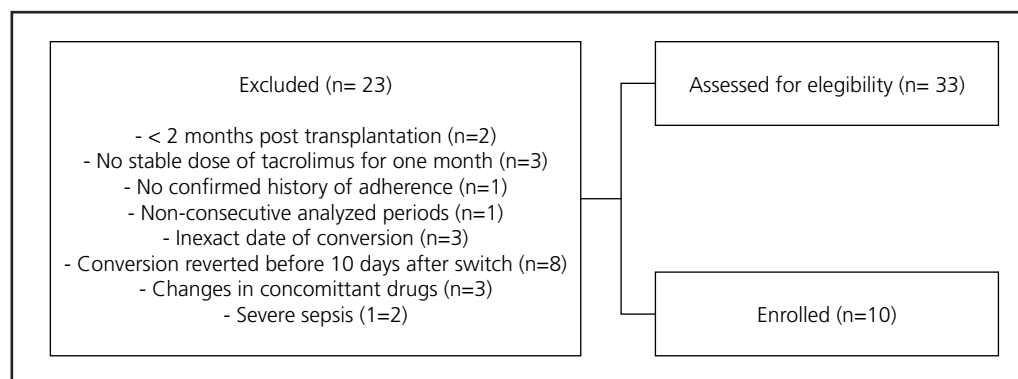


Figure 1. Screened and excluded patient enrollment.

Table 2. Study group demographic characteristics

Patients subjected to tacrolimus conversion (n=10)	Median (range)
Age at transplant (years)	11.9 (0.8-15.8)
Time post transplantation (months)	8.8 (2.0-42.8)
Girls/boys	5/5
Weight (kg)	47.4 (7.3-77.0)
Days of treatment with generic formulation (days)	28 (10-86)
Days of treatment with innovator formulation (days)	32 (10-140)
Immunosuppressive scheme	Number of patients
Tacrolimus	10/10
Steroids (0.06-1 mg/kg/day)	8/10
Mycophenolate mofetil (20-40 mg/kg/day)	3/10
Sirolimus (2mg/day)	1/10
Graft type	
Kidney (n=2)	
End stage renal disease of unknown etiology	1
Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)	1
Liver (n=4)	
Biliary atresia	2
Congenital hepatic fibrosis	1
Hepatocellular carcinoma	1
Hematopoietic stem cell (n=2)	
Myelodysplastic syndrome	2
Heart (n=2)	
Dilated cardiomyopathy	2
Concomittant drugs	
Diphenhydramine PO	2
Trimethoprim/sulfamethoxazole prophylaxis PO	2
Valganciclovir PO	2
Acyclovir PO	1
Oxybutynin PO	1
Omeprazole PO	10
Aminocaproic acid IV	1
Ceftriaxone IV ^a	1
Topical terbinafine	1

PO: oral. IV: intravenous

a: suspected respiratory infection

significant changes were observed in tacrolimus daily dose corrected by body weight before and after conversion ($p>0.05$). Moreover, dose adjustments after conversion were not necessary in the study population and drug-drug interactions were not observed.

Treatment with concomitant drugs did not change during the study period except for patient #9, who received aminocaproic acid for treating a case of hemoptysis, and patient #2 that took acyclovir to treat a case of cutaneous herpes zoster.

The number of dose normalized levels (DNLs) measurements per patient, expressed as median (range) obtained with the innovator and the generic formulation was 3.0 (2.0-13.0) and 4.5 (1.0-8.0), respectively ($p>0.05$). Interestingly, the individual median DNL showed no significant difference when comparing between innovator and generic tacrolimus ($p>0.05$). Table 3 details the individual ratios between the DNLs for the innovator and generic product. The mentioned table shows that the individual values of the DNL ratios fell within the 0.75 – 1.25 range for 80% of the analyzed patients (Figure 2). Patient #8 showed a ratio of 0.72, close to the 0.75 threshold previously established based on the intra-patient variability reports on tacrolimus pharmacokinetics. On the contrary, patient #9 showed a ratio of 1.5, (mean C0 innovator/ mean C0 generic=1.5) which would indicate that the mean C0 achieved post-innovator administration was higher than that for the generic product for the same dosage.

Regarding laboratory parameters, values including serum creatinine, uremia, AST, ALT and ALP showed no significant differences when comparing the status before and after the switch ($p>0.05$; Figure 3 A, B, C, D, E, respectively). Moreover, hematocrit and albumin values did not show significant differences before and after

substitution (Figure 2, F and G; $p>0.05$). Only patients #5 and #3 showed elevated liver enzyme values, but these augmented values were found in both study periods.

Lastly, no adverse events occurred during the period immediately before or after the substitution from innovator to generic formulation. Acute rejection episodes, graft loss or death were not observed during the studied period.

Discussion

In the present cohort of maintenance pediatric transplant recipients, tacrolimus substitution from the innovator to the generic formulation was successfully performed under close monitoring of the clinical team at a national pediatric hospital in Argentina. We showed no significant difference in tacrolimus C0 normalized by the dose before and after switch. In addition, laboratory parameters did not change after conversion ($p>0.05$). Adverse events, acute rejection, death and graft loss were not observed.

The National Organ Procurement Program in Argentina supplies, free-of-charge, to those patients who are in need, with the immunosuppressant drug product depending on the winning bid established by the government. Two brands of tacrolimus are currently marketed in Argentina: the innovator (Prograf®, Astellas Ireland) and the generic (Tacrolimus Sandoz®, India). The institutions taking part in the National Organ Procurement Program are supplied with and dispense one product or the other depending on this bidding procedure. This program is under Argentine health authority regulation (ANMAT, National Medicine, Food and Medical Technology Administration, www.anmat.gov.ar), which requires that the pharmaceutical companies who apply for the

Table 3. Tacrolimus dose normalized levels with innovator and generic formulation of tacrolimus

Patient	Dosage I (mg/kg)	Dosage G (mg/kg)	DNC I [ng/ml/(mg/kg)]	DNC G [ng/ml/(mg/kg)]	Ratio (DNC I/DNC G)
1	0.069	0.065	100.7 (82.7-115.7)	113.6 (108.5-118.8)	0.89
2	0.119	0.118	55.7 (50.6-60.8)	60.8 (49.6-68.8)	0.92
3	0.049	0.048	93.8 (73.4-116.3)	97.1 (94.5-111.8)	0.97
4	0.065	0.065	52.1 (38.3-65.9)	50.6 (44.5-76.7)	1.03
5	0.461	0.571	13.8 (9.7-27.5)	13.5 (8.2-15.1)	1.02
6	0.226	0.202	27.7 (18.6-34.1)	33.6 (28.8-41.2)	0.82
7	0.066	0.065	124.6 (86.4-139.2)	145.7 (89.3-169.4)	0.86
8	0.024	0.017	518.4 (413.5-764.9)	723.5 (433.2-846)	0.72
9	0.071	0.072	100.4 (100.1-100.8)	69.4 (68.8-70.1)	1.45
10	0.105	0.125	48.2 (44.2-52.3)	53.5 ^a	0.90
Global	0.07 (0.02-0.46)	0.07 (0.02-0.57)	74.8 (13.8-518.4)	65.1 (13.5-723.5)	0.91 (0.72-1.45)

Data are shown as median (range) of the dose normalized tacrolimus levels with the innovator and the generic formulation.

^aOnly one trough level obtained during this period

DNC: Dose-normalized whole-blood tacrolimus concentration or C0/dose. I: Innovator drug. G: generic drug. Renal transplant patients: 1, 2; Liver transplant patient: 3, 4, 5, 6; Hematopoietic stem cell transplant patient: 7, 8; Heart transplant patient: 9, 10.

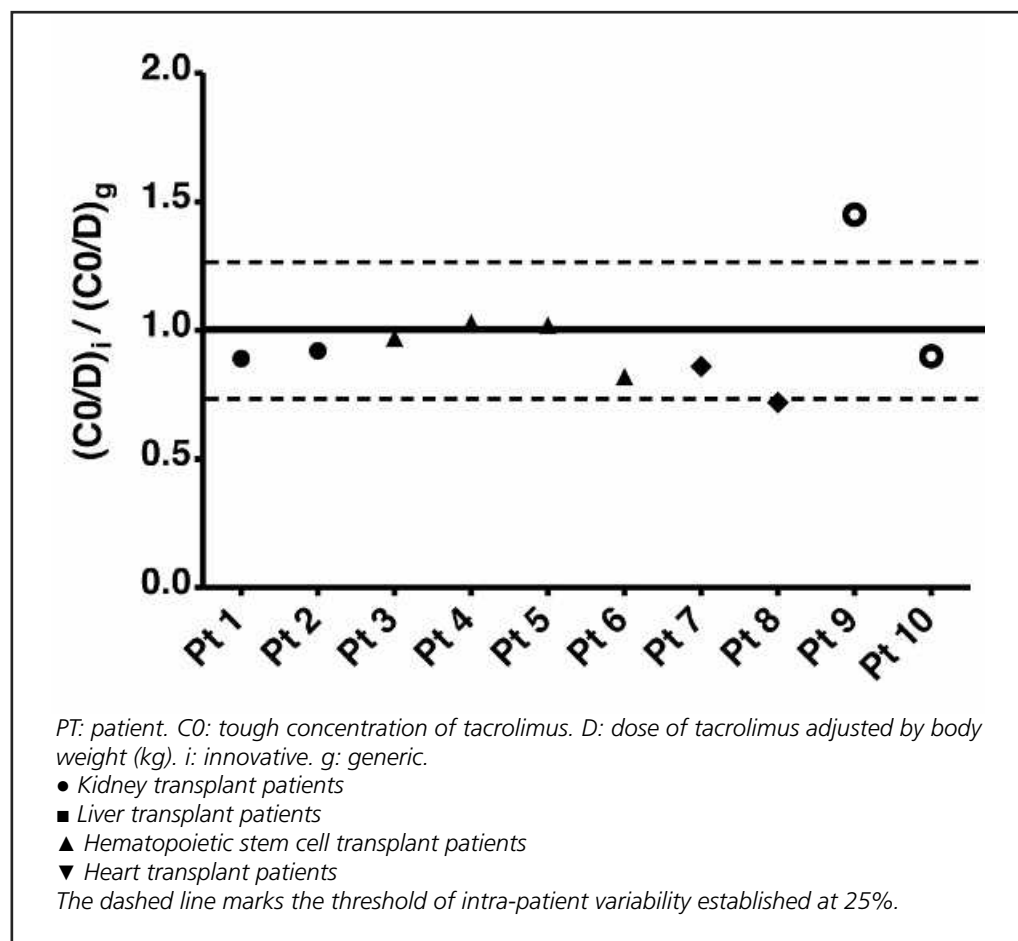


Figure 2. Dose-normalized whole blood trough concentrations: Ratio between the medians of the innovative and generic formulation in pediatric transplant patients.

registration of certain products, including those containing immunosuppressive drugs, demonstrate both their *in vitro* (dissolution profiles) and *in vivo* (bioequivalence studies) quality.

The studied formulations included in the present report are bioequivalent and pharmaceutically equivalent drug products. The generic formulation that our patients received showed a comparable pharmacokinetic profile with the innovator product, including area under the concentration *versus* time curve (AUC), C_{max} and C_0 , as described in previous studies in adult kidney transplant patients¹¹. Therefore, we expected to find a similarity in the systemic exposure to tacrolimus between innovator and generic formulations.

Our findings suggest that the lack of difference between the C_0 normalized by dose before and after tacrolimus substitution was in correspondence with the absence of dosage modifications after conversion in order to keep the blood concentrations within the tacrolimus target range. A total of 8 out of the 10 patients analyzed showed a tacrolimus individual DNL ratio less than 1.25 or greater than 0.75, which is in accordance with the expected intra-patient variability reported for tacrolimus²⁸. Although it would be desirable that the ratio between DNL with innovator and generic formulations was 1, intra-patient pharmacokinetic variability

of tacrolimus affects this ratio. This variability must be taken into account to avoid erroneous attributions of variability to one commercial product. The drug *per se* presents systemic exposure variability in one same patient, evaluated repeatedly. Therefore, the variability in the ratios of the normalized concentrations of up to 25% was assumed as an expected acceptable value according to prior reports^{18,28}. It must be pointed out that one patient showed a variation greater than 25% (#9), secondary to an episode of hemoptysis simultaneously with the generic conversion. Hence, the existence of a hemodynamic change in that specific patient may have impacted on tacrolimus pharmacokinetic variability.

Our results are similar to those reported in the only study conducted on pediatric patients, more specifically on heart transplant patients⁸. In that study, tacrolimus C_0 concentrations before and after the conversion from the original to the generic formulation of tacrolimus were evaluated retrospectively. In total, 12 patients who were switched from the innovator to the generic product and 31 patients who took only the original tacrolimus as a control group were included in the analysis. In the first cohort, the authors reported a 14% reduction in the C_0 (equivalent to 1.15 ng/ml) after the substitution, without modification of tacrolimus dosage⁸. The clinical implication of a 14% modification in the C_0 values is probably

not important. The authors reported that after one year of follow-up post-conversion, 24% of the patients who switched and 18% of the patients in the control group showed acute rejection episodes without significant differences between groups. However, safety and efficacy parameters, as well as tacrolimus systemic exposure parameters should be studied in a larger cohort of patients in the context of tacrolimus generic substitution. According to our understanding, it is important to evaluate and describe the results not only for the population but rather the individual modification of the C₀ during the switch from one brand to the other, which may be disguised by the populations analysis stated as the average values. In our study, only one patient (#9) showed a difference higher than 25% in the dose-normalized C₀ after conversion to the generic product supporting the role of therapeutic drug monitoring mainly in situations which may result in an inappropriate drug exposure.

The experience reported in adult solid organ transplant patients subjected to immunosuppressants conversion is, in certain aspects, a source of controversy. The study reported by Spence et al, described the experience obtained from the retrospective evaluation of 234 adult kidney, liver and heart transplant patients in their maintenance immunosuppressive therapy subjected to conversion from one original commercial brand containing tacrolimus to the generic product¹³. The authors reported no significant difference in tacrolimus exposure after the substitution from the innovator to the same generic formulation that we used in our study¹³. It is important to point out that 15% of the patients required a dose adjustment in the context of therapeutic drug monitoring. Regarding safety and efficacy aspects of the substitution, no death or acute rejection episodes were recorded after conversion. In line with the mentioned findings, McDevitt-Potter et al. reported their experience in 70 adult renal, liver and multiple organ transplant patients, who were studied retrospectively to evaluate dose modifications, systemic drug exposure and costs of the substitution from the original to the generic formulation¹². The authors showed no significant changes in the tacrolimus daily dose or in the C₀ after the switch to the Sandoz generic product¹². Nevertheless, 21% of the patients subjected to substitution required dose adjustments to reach the target levels after conversion, while it was necessary in 7% of the patients assigned to the control group that only received the innovator product. The difference observed between groups of patients was statistically significant. Once again, this reveals the importance of therapeutic monitoring of tacrolimus in transplant recipients.

On the contrary, studies reported by Momper et al. and Marfo et al. conducted in adult kidney and/or liver transplant patients showed a significant difference in tacrolimus C₀ values before and after the conversion from the original to the generic formulation^{13,17}. Speci-

fically, in the study reported by Momper et al. the authors described a 15.9% and 11.9% decrease in the dose-adjusted tacrolimus C₀ after conversion in adult liver and kidney transplant recipients, respectively. Even in a subgroup of liver and kidney transplant recipients who took the same dosage before and after the conversion, they showed an average decrease in the tacrolimus C₀ of 1.98 ng/ml and 0.87 ng/ml, respectively. However, this modification in the immunosuppressive drug exposure did not show any clinical relevance regarding safety and efficacy as previously described in pediatric patients. In this sense, the retrospective study conducted by Marfo et al. showed a difference of 0.8 ng/ml in tacrolimus C₀ before and after conversion to the generic formulation compared to the 0.9 ng/ml in the control group¹⁷. Likewise, despite the mentioned differences in the C₀, no difference was detected in the efficacy and safety of generic tacrolimus in comparison to the innovator product. Overall, the prior reports, mainly in adults, show different types of conclusions. However, all of the authors emphasize the need of therapeutic drug monitoring of tacrolimus in patients under conversion from innovator to generic product, in order to deal with a rational scheme and assure efficacy and safety individually.

In the present article, we evaluated renal and liver function as part of the safety assessment by means of the evaluation of biochemical parameters. Specifically, liver enzyme as well as serum creatinine values did not change after conversion ($p > 0.05$). Specifically, two liver transplant patients (#3 and #5, Fig. 3) presented stable elevated ALP, GGT, AST and ALT due to a CMV infection and gallbladder drainage, respectively. Furthermore, plasma albumin and hematocrit values were measured, since they have an influence on tacrolimus pharmacokinetics. Tacrolimus binds ~99% to the plasma proteins and erythrocytes¹. Hence, a low albumin or hematocrit value leads to a greater free tacrolimus fraction available to be distributed, metabolized and eliminated. These factors, that may influence tacrolimus pharmacokinetics during the conversion process, could be a confounding variable in the evaluation of tacrolimus exposure¹. Nevertheless, in our population, the hematocrit and albumin values did not show significant differences before and after substitution ($p > 0.05$). It should be noted that our results are in line with those previously reported in pediatric and adult heart, kidney, liver and multiple organ transplant patients, in whom no significant differences were found in laboratory parameters^{8,13,14,17}.

Based on our own published data we here evaluated the most frequent and severe adverse events to tacrolimus in the present study pediatric population were evaluated²². During the follow-up period of this study, no adverse events, graft loss, acute rejection episodes or death were observed. Therefore, we consider that the process of conversion from the original tacrolimus to

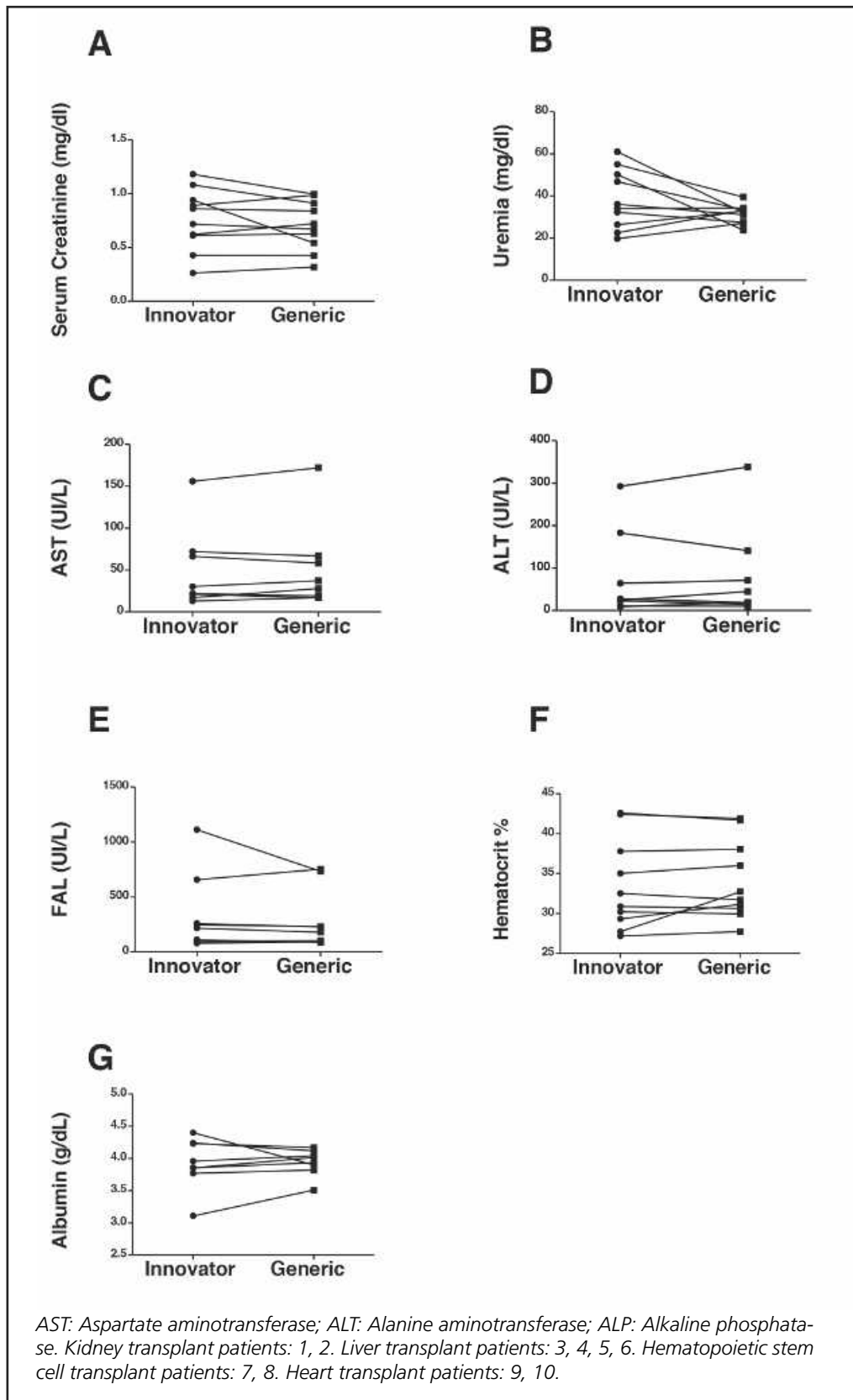


Figure 3. Evaluation of the individual laboratory parameters before and after conversion from one commercial brand of tacrolimus to another.

the generic product was safe for the study population. Nonetheless, we emphasize the need of validating our results in a larger cohort of patients.

Argentina's health system includes both the private and public sectors. Approximately 20% of the solid organ transplant patients take immunosuppressive drugs provi-

ded by their private insurance, whilst 80% are covered by the national government (INCUCAI, National Institute Coordinator Center for Organ Procurement of Argentina). Therefore, the immunosuppressive product which the majority of Argentinean patients receive depends on the winning bid established by the government. In view of this situation of generic substitution, different actions can be taken for assuring a safe conversion process. In this regard, international recommendations suggest close therapeutic monitoring of immunosuppressive drugs during the switch from one pharmaceutical product to another^{4,9}. For such a purpose, the tacrolimus C₀ values, as a practical indicator of the systemic exposure, must be closely monitored immediately before and after substitution. Laboratory parameters must be monitored as safety markers^{4,9}. In view of the apparently inevitable conversion from one brand to another in our country, our group decided to carry out a safe and effective conversion process following international recommendations, which is presented in this report.

Our study has certain limitations. The exploratory analysis was based on a retrospective, descriptive design. Furthermore, this analysis was made on a small cohort of transplant patients. Unlike reports which describes only one type of transplantation, our study includes pediatric liver, heart, kidney and HSC transplant patients. Each patient was his or her own control, and we showed that therapeutic drug monitoring is a necessary and useful tool. Secondly, this study used the C₀ values for evaluating tacrolimus exposure, although the best exposure parameter is the area under the concentration *versus* time curve (AUC)²⁹. A linear correlation exists between the AUC and the tacrolimus C₀ concentration, also reported for the generic product used in our study³⁰. Lastly, the follow-up of the patients which were switched to the generic formulation was short. Hence, further studies in larger groups and with a longer-term follow-up could describe additional data of adverse events and acute allograft rejection, which may take months to manifest clinically in the setting of sub therapeutic immunosuppression.

In summary, we performed tacrolimus therapeutic monitoring according to international recommendations in a pediatric population subjected to conversion between the innovator and the generic tacrolimus formulation commercialized in the local market. We can conclude that substitution was safe and did not interfere with the efficacy of the immunosuppressant treatment in our population during the follow-up period, as there were no differences in dosage, exposure and clinical outcomes between analyzed periods. We do advocate that large prospective pediatric trials must be conducted in this field. Nonetheless, we recommend performing therapeutic drug monitoring in pediatric transplant patients undergoing immunosuppressant substitution to ensure safety and efficacy of the immunosuppressive treatment.

Conflict of interest

None of the authors has any financial interest related to the products mentioned in this study.

References

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
2. Larkins N, Matsell DG. Tacrolimus therapeutic drug monitoring and pediatric renal transplant graft outcomes. *Pediatric transplantation*. 2014 Dec;18(8):803-9.
3. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
4. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):657-65.
5. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009 Jul;28(7):655-60.
6. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008;23(1):59-67.
7. Sudhindran S, Aboobacker S, Menon RN, Unnikrishnan G, Sudheer OV, Dhar P. Cost and efficacy of immunosuppression using generic products following living donor liver transplantation in India. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*. 2012;31(1):20-3.
8. Duong SQ, Lal AK, Joshi R, Feingold B, Venkataraman R. Transition from brand to generic tacrolimus is associated with a decrease in trough blood concentration in pediatric heart transplant recipients. *Pediatric transplantation*. 2015 Dec;19(8):911-7. PubMed PMID: 26497983.
9. van Gelder T, Substitution EACoG. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2011 Dec;24(12):1135-41.
10. van Gelder T. What Is the Future of Generics in Transplantation? *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2269-73. PubMed PMID: 26050017.
11. Alloway RR, Sadaka B, Trofe-Clark J, Wiland A, Bloom RD. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2012 Oct;12(10):2825-31.
12. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation*. 2011;92(6):653-7.
13. Spence MM, Nguyen LM, Hui RL, Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy*. 2012;32(11):981-7.
14. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataraman R. The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2011;11(9):1861-7.
15. Madian AG, Panigrahi A, Perera MA, Pinto N. Case report: Inability to achieve a therapeutic dose of tacrolimus in a pediatric allogeneic stem cell transplant patient after generic substitution. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:69.

16. Abdunour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatric transplantation*. 2010 Dec;14(8):1007-11.
17. Marfo K, Aitken S, Akalin E. Clinical outcomes after conversion from brand-name tacrolimus (prograf) to a generic formulation in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *P T*. 2013 Aug;38(8):484-8. PubMed PMID: 24222980. Pubmed Central PMCID: 3814440.
18. Monchard C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. *Clinical pharmacokinetics*. 2009;48(7):419-62. PubMed PMID: 19691367. Pubmed Central PMCID: 3678153.
19. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. *Lancet*. 2003 Dec 20;362(9401):2068-70. PubMed PMID: 14697809.
20. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009 Apr;31(2):139-52. PubMed PMID: 19177031.
21. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2010 Aug;29(8):914-56. PubMed PMID: 20643330.
22. Riva N, Caceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Imentarza O, et al. Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in pediatric kidney and liver transplantation. *Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2013 Nov-Dec;37(6):441-9. PubMed PMID: 24256007. Farmacovigilancia de inhibidores de calcineurina en trasplante renal y hepatico pediatrico.
23. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2012 Oct;111(4):217-23. PubMed PMID: 22469198.
24. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Cotera GE, Soberanis CP, Ortiz ML. *Manual de prescripción pediátrica y neonatal*: Intersistemas; 2012.
25. Micromedex-Solutions. Tacrolimus 2016 [cited 2016]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
26. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. *Pediatric clinics of North America*. 2010 Feb;57(1):273-95. PubMed PMID: 20307721. Pubmed Central PMCID: 3227683.
27. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005 Nov;24(11):1710-20. PubMed PMID: 16297770.
28. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator. *Int J Urol*. 1995 Jul;2(3):151-5. PubMed PMID: 8536129.
29. Marquet P. Counterpoint: Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? *Clinical chemistry*. 2010 May;56(5):736-9. PubMed PMID: 20224048.
30. Connor A, Prowse A, MacPhee I, Rowe PA. Generic tacrolimus in renal transplantation: trough blood concentration as a surrogate for drug exposure. *Transplantation*. 2012 Jun 27;93(12):e45-6. PubMed PMID: 23318306.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El tacrolimus es ampliamente utilizado para controlar la respuesta inmune en pacientes pediátricos con trasplante y prevenir el rechazo del órgano¹. La farmacocinética del tacrolimus se caracteriza por la amplia variabilidad inter e intra-individual, un estrecho margen terapéutico, y una documentada relación entre las concentraciones sanguíneas del fármaco y su eficacia y seguridad¹. Consecuentemente, el monitoreo terapéutico de tacrolimus es fundamental en la rutina clínica del paciente trasplantado contribuyendo a disminuir la probabilidad de rechazo y el desarrollo de eventos adversos^{1,2}.

El niño experimenta cambios fisiológicos durante su crecimiento incluyendo la maduración del sistema gastrointestinal y por ende se observan cambios temporales en la absorción y el metabolismo de fármacos lo cual repercute en la eficacia y seguridad³. Por ello, es muy importante estudiar y caracterizar las fuentes de variabilidad en la exposición del fármaco para así ajustar el esquema terapéutico en la población pediátrica, la cual está muy poco estudiada, y más aún durante el desarrollo de una nueva formulación o comercialización de un medicamento genérico^{4,5}.

Los medicamentos genéricos de inmunosupresores están ampliamente distribuidos en el mercado porque representan una estrategia de reducción de costos, espe-

cialmente en países en desarrollo^{6,7}. Incluso, en Estados Unidos los medicamentos genéricos de tacrolimus han ganado mercado extensamente⁸. La consolidación del mercado de genéricos ha generado controversias entre profesionales de la salud en cuanto a cuáles son los estudios necesarios para aprobarlos. Las principales agencias regulatorias exigen la realización de estudios de bioequivalencia para la comercialización del medicamento genérico. Estos estudios farmacocinéticos, al realizarse sólo en voluntarios sanos, generan inquietudes acerca de la eficacia esperada y el patrón de eventos adversos en pacientes trasplantados^{4,9,10}. Específicamente, ha surgido un debate intenso acerca de la biodisponibilidad de las distintas marcas comerciales en pacientes alegando la alteración de las propiedades fisicoquímicas del fármaco según los excipientes utilizados o incluso, interacciones fármaco-paciente no observadas en los estudios de bioequivalencia realizados en voluntarios sanos^{4,10}. A pesar de las opiniones encontradas, la realidad de la comercialización de los medicamentos genéricos impacta en la rutina del paciente y es fundamental generar evidencia científica al respecto.

Existen distintas publicaciones de posicionamiento y guías que proponen las acciones a realizar en el caso de la sustitución de marcas de fármacos inmunosupresores en pacientes trasplantados^{4,5,9}. En líneas generales, se recomienda el monitoreo cercano de los pacientes sujetos a sustitución entre marcas para asegurar que la exposi-

ción sistémica del tacrolimus se mantiene acorde a las concentraciones sanguíneas pre-conversión en las cuales se ha estabilizado al paciente en mantenimiento^{4,9}. Sin embargo, los reportes publicados provienen principalmente de pacientes adultos y hay escasa información disponible en pediatría^{8,11-17}.

Así, el objetivo del presente trabajo fue evaluar la dosis, exposición sanguínea, seguridad y eficacia durante la conversión desde la marca innovadora a la genérica de tacrolimus en una población pediátrica trasplantada en etapa de mantenimiento.

Métodos

El desarrollo e implementación del presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional del Hospital de Pediatría JP Garrahan (Protocolo #670). Se han seguido los protocolos establecidos por el centro sanitario (Formulario 1418F62) para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica.

Tratamiento, criterios de inclusión y exclusión

El presente es un estudio retrospectivo, observacional, realizado entre los meses de abril y agosto de 2013 por el Área de Farmacia del Hospital de Pediatría J.P Garrahan (Buenos Aires, Argentina). En dicho periodo, la Farmacia comenzó a dispensar tacrolimus genérico (laboratorio Sandoz) acorde a la provisión del Programa Nacional implementado por el Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante, Ministerio de Salud, Argentina.

Los pacientes incluidos, internados o ambulatorios, que recibían una dosis estable del medicamento innovador (Prograf®, laboratorio Astellas Irlanda) fueron sujetos a intercambio al medicamento genérico (laboratorio Sandoz Private Limited, India) bajo supervisión médica y de enfermería (Tabla 1). Durante el periodo de conversión, el Área de Farmacia dispuso de registros internos confiables sobre la marca comercial que recibían individualmente los pacientes y la fecha asociada.

El intercambio entre marcas se realizó administrando la misma dosis de mantenimiento al convertir al producto genérico. La dosis del medicamento genérico se ajustó según el criterio del médico para mantener la concentración valle (C₀, 12 horas post-administración) de tacrolimus dentro del margen terapéutico establecido en consensos internacionales¹⁸. Específicamente, en trasplantados hepáticos éste fue entre 5 y 8ng/ml¹⁹, en renales entre 5 y 7ng/ml^{18,20}, en cardíacos entre 8 y 12ng/ml luego de 3- 6 meses post-trasplante o entre 5 y 10 ng/ml para pacientes con >6 meses post-trasplante²¹. En trasplantados de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) las concentraciones C₀ objetivo fueron entre 5 y 15 ng/ml.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión
Edad: < 17 años.
Tiempo post-trasplante: > 2 meses.
Recibir dosis estable de tacrolimus al menos un mes previo al intercambio.
Los periodos analizados con un medicamento u otro deben ser consecutivos en el tiempo.
Paciente adherente.
Criterios de exclusión
Fecha inexacta de la conversión.
Intercambio a la formulación original antes de los 10 días post conversión.
Concentraciones erráticas de tacrolimus en el valle por posible inconsistencia en los tiempos de toma de muestra.
Falta de disponibilidad de valores bioquímicos de laboratorio.
Sepsis severa.

Esquema terapéutico de inmunosupresión

El régimen de inmunosupresión consistió en la administración de tacrolimus como fármaco único o en combinación con esteroides (0.06-1 mg/kg/día), micofenolato mofetilo o sirolimus^{21,22}. En pacientes trasplantados CPH se utilizó metotrexato en periodos cortos del régimen de intensificación (10 mg/m², durante 4 días).

Cuantificación de tacrolimus en sangre

Las concentraciones de tacrolimus se cuantificaron en sangre entera por inmunología automática de quimioluminiscencia microparticulada (Architect®, Abbott, Chicago, Estados Unidos).

La aceptación del ensayo se realizó según procedimientos operativos estándar del Hospital basados en valores de controles externos de calidad (Bio-Rad Lyphochek® Whole Blood Immunosuppressant), la imprecisión del método (< 7% CV) y la desviación de los controles requerida es menos de 2 veces el desvío estándar.

Ejemplares externos e internos fueron evaluados de forma rutinaria como parte de un programa internacional de ensayos de aptitud para el control de calidad de la técnica analítica (<http://www.bioanalytics.co.uk>).

Monitoreo de pacientes y recolección de datos clínicos

De los pacientes incluidos se obtuvieron los siguientes parámetros demográficos y de laboratorio pre y post-intercambio de formulaciones de tacrolimus: peso corporal, dosis diaria y concentración sanguínea de tacrolimus en el valle (C₀). La función hepática se analizó según concentraciones sanguíneas de las enzimas fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transpeptidasa (GGT),

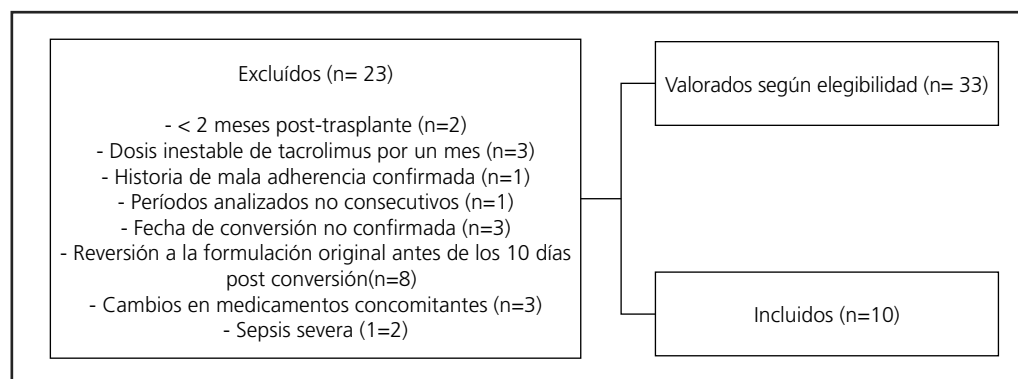


Figura 1. Pacientes analizados y excluidos.

aspartato aminotransferasa (AST) y alanino aminotransferasa (ALT). La función renal fue evaluada según las concentraciones de creatinina sérica y uremia. Asimismo se registraron los valores de hematocrito y albumina para evaluar posibles efectos sobre la fracción libre de tacrolimus²³. Luego se calculó la mediana (rango) de los parámetros de laboratorio para cada periodo de estudio y se compararon según los valores normales reportados en literatura para pacientes pediátricos²⁴.

Finalmente evaluamos la seguridad del tratamiento durante el periodo de seguimiento incluyendo el registro de los eventos adversos más frecuentes y serios acorde a nuestros reportes previos, que incluyen: hipertensión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, enfermedad linfoproliferativa post-trasplante, hipomagnesemia e hiperglucemia^{22, 25}. La eficacia se evaluó según la aparición de eventos de rechazo agudo, pérdida del injerto o muerte del paciente. Los episodios de rechazo se confirmaron por biopsia y se clasificaron según literatura internacional. En particular, para los pacientes con trasplante hepático y renal, el rechazo se confirmó por diagnóstico de biopsia y se registró según la clasificación de Banff²². El rechazo agudo y la enfermedad injerto vs. huésped se diagnosticaron utilizando criterios clínicos y según biopsia, y se clasificó según el consenso del *National Institutes of Health*²⁶ para pacientes con trasplante CPH. Los episodios de rechazo para pacientes trasplantados cardíacos se analizaron según el consenso de la Sociedad Internacional de Trasplante Cardíaco^{21,27}.

Análisis estadístico

Se calculó la mediana de los valores de concentración sanguínea de tacrolimus en el valle normalizados por la dosis (CND) y la dosis corregida por el peso corporal previo y posterior al intercambio entre medicamentos innovador y genérico de tacrolimus.

El análisis estadístico se realizó utilizando el test de muestras pareadas de Wilcoxon (GraphPad Prism v.5). Se calculó el cociente individual entre la mediana de la CND del tratamiento con la formulación innovadora y de la genérica, esperando obtenerse un valor cercano a 1. Se consideró una variación mayor a la esperada, de obtenerse un valor superior al 25% en dicho cociente.

Esta hipótesis se basó en que la variabilidad intra-individual de los parámetros farmacocinéticos del tacrolimus previamente reportados fue entre 14 y 44% por lo que el valor de 25% se consideró como valor de referencia de variabilidad esperada^{1,28}.

Resultados

Se identificaron 33 pacientes pediátricos trasplantados en el Hospital que intercambiaron marcas de tacrolimus de innovadora a genérica. Sin embargo, por criterios de inclusión, sólo permanecieron 10 pacientes para el presente análisis (Figura 1).

La mediana (rango) de edad y peso corporal fueron respectivamente 11,9 años (0,8-15,8) y 47,4 kg (7,3-77,0). Se incluyeron en el análisis igual cantidad de niños que de niñas y el tiempo mediana (rango) con el medicamento innovador fue de 32 días (10-140) mientras que el seguimiento luego de la conversión al medicamento genérico fue de 28 días (10-86) (Tabla 2). Los pacientes estudiados correspondieron a trasplantados hepáticos (n=4; 40%), renales (n=2; 20%), CPH (n=2; 20%) y cardíacos (n=2; 20%).

La mediana (rango) de la dosis administrada por día corregida por el peso corporal luego de administrar el medicamento innovador fue de 0,070 mg/kg (0,024-0,461) mientras que la misma fue de 0,069 mg/kg (0,017-0,571) con el medicamento genérico. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las dosis corregidas por el peso corporal al comparar entre medicamentos ($p > 0,05$). Tampoco se requirieron ajustes de dosis post-conversión al medicamento genérico en ningún caso analizado.

Además, durante el periodo de estudio no se modificó el tratamiento con fármacos concomitantes excepto en el paciente #9 que recibió ácido aminocaproico para tratar una hemoptisis y el paciente #2 que recibió aciclovir para tratar un herpes zoster cutáneo.

La mediana (rango) del número de mediciones de CND obtenidos por paciente en el tiempo de seguimiento para el innovador y el genérico fue de 3 (2-13) y de 5 (1-8), respectivamente ($p > 0,05$). Específicamente, la mediana de las CND calculada individualmente para cada

Tabla 2. Características demográficas de la población incluida

Pacientes (n=10)	Mediana (rango)
Edad al trasplante (años)	11,9 (0,8-15,8)
Tiempo post-trasplante (meses)	8,8 (2,0-42,8)
Niñas/niños	5/5
Peso (kg)	47,4 (7,3-77,0)
Días en tratamiento con el medicamento genérico	28 (10-86)
Days of treatment with innovator formulation (days)	32 (10-140)
Esquema de inmunosupresión	Número de pacientes
Tacrolimus	10/10
Esteroides (0,06-1 mg/kg/día)	8/10
Micofenolato mofetilo (20-40 mg/kg/día)	3/10
Sirolimus (2mg/día)	1/10
Tipo de trasplante	
Renal (n=2)	
Insuficiencia Renal Crónica Terminal de etiología desconocida	1
Glomerulosclerosis focal y segmentaria	1
Hepático (n=4)	
Atresia biliar	2
Fibrosis hepática congénita	1
Carcinoma hepatocelular	1
Células progenitoras hematopoyéticas (n=2)	
Síndrome mielodisplásico	2
Cardíaco (n=2)	
Miocardiopatía dilatada	2
Fármacos concomitantes	
Difenhidramina VO	2
Sulfametoxazol-trimetoprima VO	2
Valganciclovir VO	2
Aciclovir VO	1
Oxibutinina VO	1
Omeprazol VO	10
Acido aminocaproico IV ^a	1
Ceftriaxona IVa	1
Terbinafina tópica	1

VO: vía oral, IV: vía intravenosa.

a: sospecha de infección respiratoria.

paciente no mostró diferencias estadísticamente significativas al comparar entre medicamentos ($p > 0,05$). En la Tabla 3 se detallan los cocientes individuales entre los CND para el innovador y el genérico. En dicha figura puede observarse que los valores individuales de los cocientes del CND estuvieron comprendidos entre 0,75 y 1,25 para el 80% de los pacientes analizados (Figura 2). El paciente #8 mostró un cociente de 0,72, muy cercano al valor de 0,75 previamente establecido en base a los reportes previos de variabilidad intra-individual en la farmacocinética de tacrolimus. Contrariamente, el #9 mostró un cociente de 1,5 lo cual indicaría que el C0 medio

alcanzado post-administración del innovador es mayor al del genérico para igual dosis.

Los parámetros de laboratorio evaluados, que incluyeron la creatinina sérica, uremia, AST, ALT, GGT y FAL, no mostraron diferencias significativas al comparar valores previos y post intercambio de marcas ($p > 0,05$; Figuras 2.A, 2.B, 2.C, 2.D, 2.E) así como tampoco se observó un cambio significativo en los valores del hematocrito y la albumina en sangre (Figura 3.F y 2.G; $p > 0,05$). Sólo los pacientes #5 y #3 mostraron valores elevados de las enzimas hepáticas pero esto sucedió en ambos periodos de estudio.

Tabla 3. Concentraciones sanguíneas de tacrolimus normalizadas por la dosis luego de la administración del medicamento innovador y genérico

Paciente	Dosis I(mg/kg)	Dosis G(mg/kg)	CND I [ng/ml/(mg/kg)]	CND G [ng/ml/(mg/kg)]	Cociente (CND I/CND G)
1	0,069	0,065	100,7 (82,7-115,7)	113,6 (108,5-118,8)	0,89
2	0,119	0,118	55,7 (50,6-60,8)	60,8 (49,6-68,8)	0,92
3	0,049	0,048	93,8 (73,4-116,3)	97,1 (94,5-111,8)	0,97
4	0,065	0,065	52,1 (38,3-65,9)	50,6 (44,5-76,7)	1,03
5	0,461	0,571	13,8 (9,7-27,5)	13,5 (8,2-15,1)	1,02
6	0,226	0,202	27,7 (18,6-34,1)	33,6 (28,8-41,2)	0,82
7	0,066	0,065	124,6 (86,4-139,2)	145,7 (89,3-169,4)	0,86
8	0,024	0,017	518,4 (413,5-764,9)	723,5 (433,2-846)	0,72
9	0,071	0,072	100,4 (100,1-100,8)	69,4 (68,8-70,1)	1,45
10	0,105	0,125	48,2 (44,2-52,3)	53,5 ^a	0,90
Global	0,07 (0,02-0,46)	0,07 (0,02-0,57)	74,8 (13,8-518,4)	65,1 (13,5-723,5)	0,91 (0,72-1,45)

Los datos se muestran como medianas (rango) de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus normalizadas por la dosis por kilogramos de peso para el medicamento innovador y el genérico.

^aSólo una concentración valle fue obtenida en ese periodo de evaluación.

CND: concentración sanguínea de tacrolimus normalizada por la dosis ó C0/dosis, I: medicamento innovador, G: medicamento genérico.

Por último, no se registraron eventos adversos frecuentes o esperados durante el periodo inmediato previo o post intercambio de marcas, así como tampoco hubo episodios de rechazo agudo, pérdida del injerto o fallecimiento.

Discusión

El presente estudio realizado en pacientes pediátricos trasplantados en terapia inmunosupresora de mantenimiento, mostró que el intercambio entre medicamentos innovador y genérico de tacrolimus se realizó satisfactoriamente en el marco del monitoreo terapéutico individual desarrollado por el equipo clínico de un hospital pediátrico en Argentina. No observamos diferencias significativas en los valores de C0 normalizados por la dosis, al comparar el tratamiento con el medicamento innovador y el genérico. Asimismo, no se observaron cambios en los parámetros bioquímicos de laboratorio durante la conversión entre formulaciones ni el desarrollo de eventos adversos frecuentes a tacrolimus, episodios de rechazo o fallecimiento de pacientes durante el periodo de seguimiento.

El Programa Nacional de Procuración de Órganos en Argentina provee gratuitamente a los pacientes que lo requieran los medicamentos inmunosupresores que ganan la licitación pública cada año. Actualmente, en Argentina se comercializan dos marcas de tacrolimus, el innovador (Prograf®, Astellas Irlanda) y un genérico (Sandoz Private Limited, India). Las instituciones participantes del Programa Nacional de Procuración de Órganos, reciben y dispensan uno u otro medicamento según el resultado de la licitación. Este programa se encuentra bajo la órbita de la autoridad regulatoria sanitaria de Argentina (ANMAT, Administración Nacional de Medi-

camentos, Alimentos y Tecnología Médica, www.anmat.gov.ar) la cual requiere que las compañías farmacéuticas que solicitan el registro de ciertos productos incluyendo los que contienen fármacos inmunosupresores, demuestren su calidad tanto *in vitro* (perfiles de disolución), como *in vivo* (estudios de bioequivalencia). Los productos farmacéuticos del presente estudio son equivalentes farmacéuticos y bioequivalentes. Incluso, el medicamento genérico que recibieron nuestros pacientes mostró una farmacocinética similar al medicamento innovador, en cuanto a la comparación del área bajo la curva concentración *versus* tiempo, C_{max} y C₀, demostrada en estudios previos en pacientes adultos trasplantados renales¹⁶. Por ello, era esperable observar una similitud en la exposición sistémica al tacrolimus entre medicamentos evaluados en el presente estudio.

El análisis de los resultados obtenidos en este reporte demuestra que la falta de cambio de dosis para mantener las concentraciones sanguíneas dentro de los márgenes terapéuticos de tacrolimus, se correspondió con la similitud en sus C₀ corregidos por la dosis previa y posterior al intercambio entre marcas comerciales. Incluso 8 de los 10 pacientes analizados mostraron un cociente entre las concentraciones normalizadas por la dosis de tacrolimus innovador y genérico dentro del rango [0,75-1,25] correspondiente con la variabilidad intra-individual esperada en la farmacocinética reportada para tacrolimus²⁸. Si bien es deseable que los cocientes entre dichas concentraciones normalizadas para el medicamento innovador y genérico sean cercanos al valor unitario, la variabilidad intra-individual en la farmacocinética del fármaco repercute en dicho cociente. Esta variabilidad debe tenerse en cuenta para no asignar erróneamente cambios en la exposición sistémica a una marca comercial

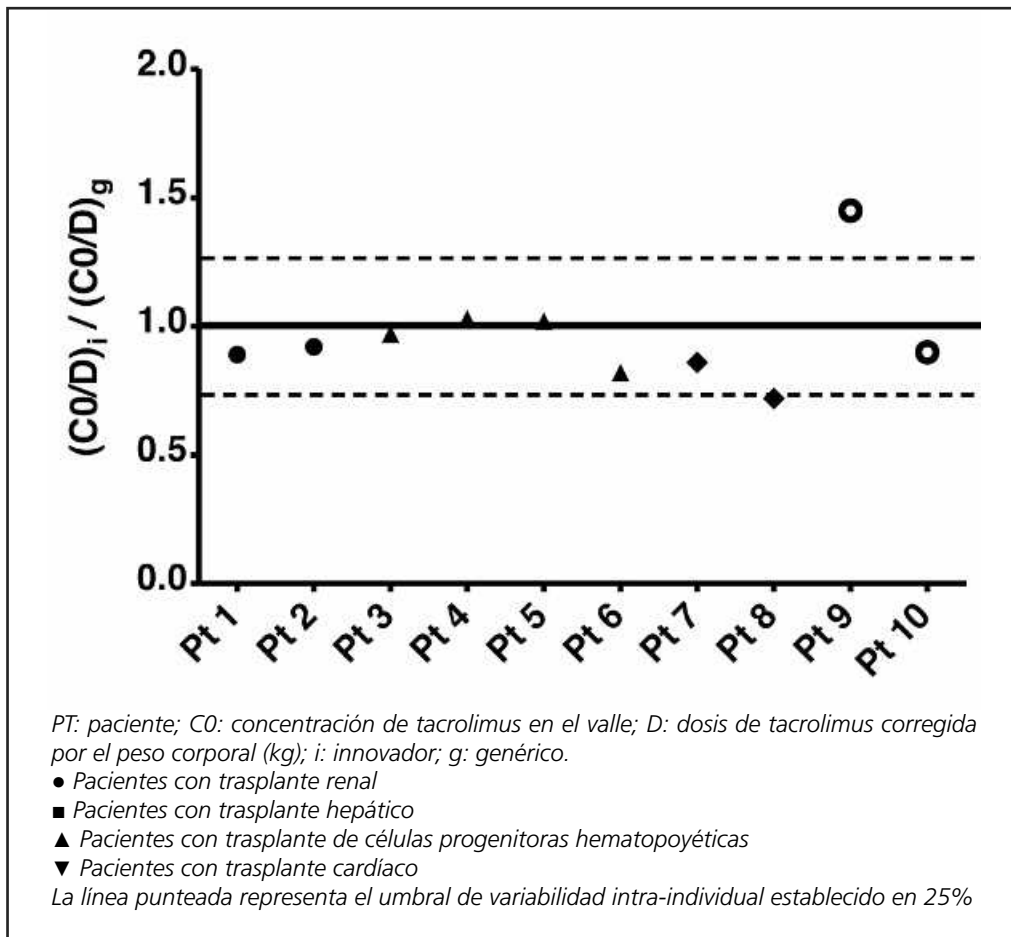


Figura 2. Concentraciones sanguíneas valle normalizadas por la dosis: Relación entre las medianas de la formulación innovadora y la genérica en pacientes trasplantados pediátricos.

cuando el fármaco *per se* varía en la exposición sistémica en un mismo paciente evaluado a repetición. Por ello, asumimos una variabilidad en los cocientes de las concentraciones normalizadas de hasta 25% como un valor esperable y aceptable según reportes previos^{18,28}. Cabe señalar que un paciente mostró una variación mayor al 25% (#9) en dicho cociente, habiendo desarrollado un episodio de hemoptisis que se prolongó durante el intercambio al medicamento genérico. Así, la existencia de un cambio hemodinámico en éste paciente secundario al evento clínico puede haber influido en la variabilidad farmacocinética del tacrolimus.

Nuestros resultados son similares a los reportados en el único estudio realizado en pacientes pediátricos, específicamente sujetos a trasplante cardíaco⁸. En éste último estudio se evaluó retrospectivamente las concentraciones C0 de tacrolimus previo y posterior al intercambio de marcas comerciales. Se incluyeron en el análisis 12 pacientes que fueron convertidos de la marca innovadora a la genérica y 31 pacientes que sólo recibieron tacrolimus de la marca innovadora como grupo control. En la primera cohorte, los autores reportaron una disminución del 14% en el C0 (equivalente a 1,15 ng/ml) al intercambiar por el medicamento genérico sin modificar la dosis de tacrolimus⁸. La implicancia clínica de una modificación del C0 en un 14% probablemente sea baja.

Incluso, los autores reportaron que luego de un año de realizado el intercambio de marcas, 24% de los pacientes sujetos a intercambio y 18% de los pacientes del grupo control, mostraron eventos de rechazo siendo ambos porcentajes similares. Tanto los parámetros de seguridad y eficacia como la exposición sistémica a tacrolimus en la situación de intercambio entre marcas comerciales, debe ser estudiada en una cohorte de pacientes más numerosa. Por otro lado, a nuestro entender, es importante evaluar y presentar los resultados no sólo de la población sino, la modificación individual del C0 durante el intercambio de marcas la cual puede verse enmascarada por el análisis poblacional expresado como los valores medios. En nuestro estudio sólo un paciente (#9) mostró una diferencia mayor al 25% en el C0 normalizado por la dosis luego de intercambiar al genérico y esto refuerza el concepto de la necesidad de monitoreo terapéutico principalmente en situaciones que puedan derivar en exposición inadecuada de fármaco.

La experiencia reportada en pacientes adultos con trasplante de órgano sólido sujetos a intercambio de marcas comerciales de medicamentos conteniendo tacrolimus, es en ciertos aspectos, controvertida. En el estudio retrospectivo reportado por Spence et al., se detalló la experiencia obtenida de la evaluación retrospectiva de 234 pacientes adultos en terapia inmunosupre-

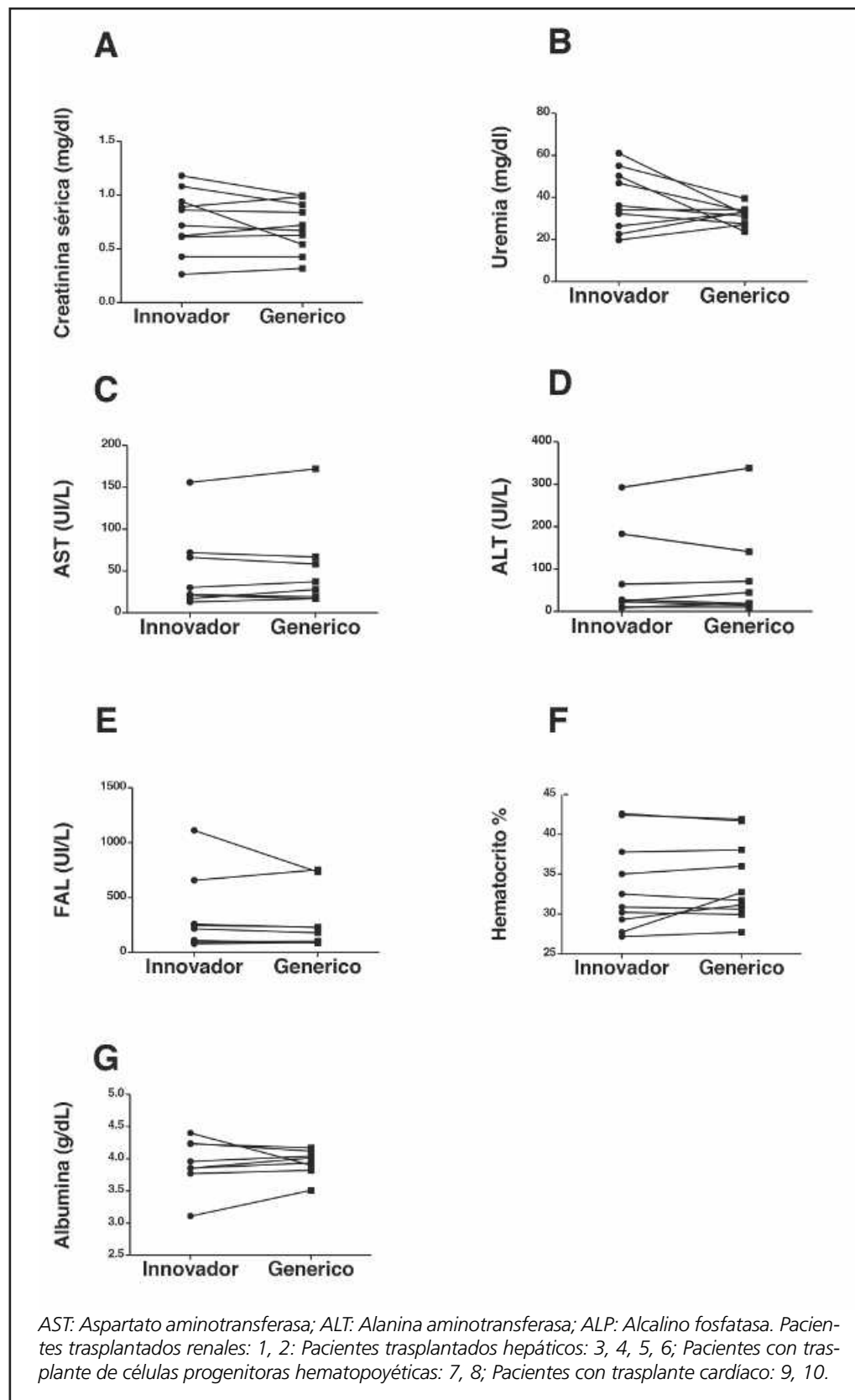


Figura 3. Evaluación de los parámetros de laboratorio individuales pre y post intercambio entre marcas comerciales de tacrolimus.

sora de mantenimiento con trasplante renal, hepático y cardíaco sujetos a intercambio entre marcas comerciales de medicamentos conteniendo tacrolimus¹². Los

autores reportaron la falta de diferencias significativas en los valores de C0 de tacrolimus luego de realizar la interconversión del medicamento innovador a la mis-

ma marca de medicamento genérico que utilizamos en nuestro estudio¹². Es importante destacar que el 15% de los pacientes requirió ajuste de dosis y esto se logró realizando el monitoreo terapéutico del fármaco. En cuanto a la seguridad y eficacia del intercambio, no se registraron muertes o rechazos agudos por sustitución entre marcas comerciales. En línea con dichos hallazgos, McDewitt-Potter et al., reportaron su experiencia en 70 pacientes adultos con trasplante renal, hepático y multiorgánico sujetos a un estudio prospectivo de evaluación de modificación de dosis, exposición sistémica al fármaco y costos en la situación de interconversión entre marcas comerciales de tacrolimus¹¹. Los autores no evidenciaron cambios significativos en los C₀ de tacrolimus al intercambiar al genérico de la marca Sandoz así como tampoco en la dosis/día de tacrolimus¹¹. Sin embargo, en el 21% de los pacientes sujetos a intercambio se debió ajustar la dosis a los requerimientos individuales luego del intercambio de marcas mientras que sólo fue necesario dicho ajuste en el 7% de los pacientes asignados al grupo control (quienes sólo recibieron medicamento innovador) siendo estadísticamente significativa la diferencia en los porcentajes. Nuevamente, se pone en evidencia la importancia del monitoreo terapéutico del tacrolimus en el manejo del paciente trasplantado. Por el contrario, los estudios reportados por Momper et al. y Marfo et al., realizados en pacientes adultos trasplantados renales y/o hepáticos, mostraron en ambos casos una diferencia significativa en los valores de C₀ de tacrolimus al comparar los valores previo y posterior al intercambio de marcas^{13,17}. Específicamente, en el estudio reportado por Momper et al., los investigadores reportaron una disminución del 15,9% y 11,9% en el C₀ de tacrolimus corregida por la dosis en pacientes adultos con trasplante hepático y renal, respectivamente, al realizar el intercambio de marcas. Incluso, en un subgrupo de pacientes con trasplante hepático y renal que recibieron la misma dosis previamente y posterior al intercambio, mostraron una disminución media en el C₀ de tacrolimus de 1,98 ng/ml y 0,87 ng/ml, respectivamente. Sin embargo, éste cambio en la exposición sanguínea del fármaco inmunosupresor no mostró una relevancia clínica en cuanto a seguridad y eficacia al igual que lo descrito previamente en el caso de pacientes pediátricos. En correspondencia, el estudio retrospectivo realizado por Marfo et al. puso en evidencia una diferencia de 0,8 ng/ml en los niveles de C₀ de tacrolimus antes y después del intercambio a la formulación genérica, en comparación al 0,9 ng/ml en el grupo control¹⁷. Del mismo modo, a pesar de describirse dichas diferencias en el C₀, no se detectó una diferencia perceptible en la eficacia y seguridad de tacrolimus genérico en comparación con el producto de marca innovadora. En conjunto, los reportes previos principalmente en adultos muestran diferentes tipos de conclusiones. Sin embargo todos los autores enfatizan la necesidad

de realizar monitoreo terapéutico del inmunosupresor en pacientes sujetos a interconversión entre marcas comerciales, para así abordar un esquema racional de sustitución entre marcas y asegurar la eficacia y seguridad individualmente.

En el presente trabajo evaluamos la función renal y hepática de los pacientes como parte de la evaluación de seguridad a través del seguimiento y evaluación de parámetros bioquímicos. Específicamente, los valores de las enzimas hepáticas como la creatinina sérica no sufrieron alteraciones post-conversión ($p > 0,05$). Puntualmente, dos pacientes trasplantados hepáticos (pacientes #3 y #5, Figura 3) presentaron elevación sostenida y estable de ALP, GGT, AST Y ALT debido a una infección por CMV y drenaje de la vía biliar, respectivamente. Además, la albúmina plasmática y el hematocrito se midieron ya que influyen en la farmacocinética de tacrolimus. El tacrolimus se une ~99 % a las proteínas del plasma y los eritrocitos¹. Así, un valor bajo de albuminemia o del hematocrito representa una mayor fracción libre de tacrolimus disponible para ser distribuido, metabolizado y eliminado. Estos factores, que pueden influir en la farmacocinética de tacrolimus durante la conversión, podrían representar una variable confusora en la evaluación de la exposición a tacrolimus¹. No obstante, en nuestra población, los valores de hematocrito y albúmina no se modificaron por la conversión entre marcas ($p > 0,05$). Cabe destacar que nuestros resultados son correspondientes con aquellos reportados previamente en pacientes pediátricos y adultos trasplantados cardíacos, renales, hepáticos y multiorgánico, en los cuales no se evidenciaron diferencias significativas en los parámetros de laboratorio^{8,12,13,17}.

En base a registros propios publicados²², se evaluaron los eventos adversos más comunes y graves en la población pediátrica que recibió tacrolimus. Durante el período de seguimiento del presente estudio, no se observaron eventos adversos, pérdida del injerto, episodios de rechazo agudo o muertes. Por ello, consideramos que el intercambio entre marcas comerciales de tacrolimus resultó seguro para los pacientes evaluados a pesar de que enfatizamos que los resultados obtenidos deben ser validados en una cohorte externa con mayor número de pacientes.

El sistema de salud argentino incluye al sector privado y al público. Aproximadamente el 20% de los pacientes con trasplante de órgano sólido recibe fármacos inmunosupresores de su seguro privado en tanto que el 80% está cubierto por el gobierno nacional (INCUCAI, Instituto Nacional Central Único Coordinador de Ablación e Implante). Por lo tanto, el producto inmunosupresor que la mayoría de los pacientes argentinos recibe depende de la licitación ganadora establecida por el gobierno en llamados públicos. Ante esta situación de intercambio de marcas según la que sea adjudicada en la licitación, se pueden tomar distintas acciones para garantizar la in-

terconversión segura. En este sentido, las recomendaciones internacionales proponen realizar una estrecha monitorización terapéutica de inmunosupresores cuando se cambia de producto farmacéutico^{4,9}. Para tal efecto, los valores C₀ de tacrolimus, como un subrogante de la exposición sistémica, deben ser estrechamente monitorizados inmediatamente pre y post-intercambio. Los parámetros de laboratorio deben ser monitoreados como marcadores de seguridad^{4,9}. Ante la aparentemente inevitable sustitución de marcas en nuestro país, nuestro grupo decidió realizar una interconversión segura y eficaz siguiendo recomendaciones internacionales, lo cual se presenta en este reporte.

Nuestro estudio padece de ciertas limitaciones. El análisis exploratorio fue basado en un diseño retrospectivo y descriptivo. Además, este análisis se realizó sobre una muestra de tamaño pequeño. En contraposición con poblaciones reportadas con trasplantes de un solo tipo, nuestro estudio incluye trasplantes pediátricos de hígado, corazón, riñón y de CPH. Cada paciente fue su propio control y mostramos que el monitoreo terapéutico es una herramienta útil y necesaria. En segundo lugar, este estudio utiliza los valores de C₀ para evaluar la exposición a tacrolimus aunque el mejor parámetro de exposición es el área bajo la curva de concentración sanguínea vs. tiempo²⁹. Igualmente cabe señalar que existe una correlación lineal entre el área bajo la curva y la concentración C₀ de tacrolimus, incluso reportada para el genérico utilizado en nuestro estudio³⁰. Finalmente, el tiempo de seguimiento de los pacientes convertidos a la formulación genérica fue escaso. Por lo tanto, más estudios en grupos más numerosos y con un seguimiento a largo plazo podrían describir datos adicionales de eventos adversos y rechazo agudo, lo que puede tardar meses en manifestarse clínicamente en el marco de inmunosupresión sub-terapéutica.

En resumen, en el presente estudio se realizó un seguimiento terapéutico de tacrolimus según recomendaciones internacionales en una población pediátrica sujeta a conversión entre tacrolimus innovador y genérico comercializado en Argentina. Concluimos que la sustitución entre marcas de tacrolimus fue segura y no interfiere con la eficacia del tratamiento inmunosupresor en nuestra población durante el período de seguimiento, ni se observaron diferencias en la dosis, exposición y resultados clínicos. Destacamos el rol del monitoreo terapéutico en pacientes pediátricos trasplantados sujetos a sustitución de marcas comerciales de inmunosupresor para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico.

Conflicto de interés

Ninguno de los autores presenta un interés financiero ni de propiedad con los productos mencionados en este estudio.

Referencias

1. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical pharmacokinetics*. 2004;43(10):623-53.
2. Larkins N, Matsell DG. Tacrolimus therapeutic drug monitoring and pediatric renal transplant graft outcomes. *Pediatric transplantation*. 2014 Dec;18(8):803-9.
3. Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003 Sep 18;349(12):1157-67.
4. Harrison JJ, Schiff JR, Coursol CJ, Daley CJ, Dipchand AI, Heywood NM, et al. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: a Canadian perspective. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):657-65.
5. Uber PA, Ross HJ, Zuckermann AO, Sweet SC, Corris PA, McNeil K, et al. Generic drug immunosuppression in thoracic transplantation: an ISHLT educational advisory. *J Heart Lung Transplant*. 2009;28(7):655-60.
6. Tobar F. Economía de los medicamentos genéricos en América Latina. *Rev Panam Salud Pública*. 2008;23(1):59-67.
7. Sudhindran S, Aboobacker S, Menon RN, Unnikrishnan G, Sudheer OV, Dhar P. Cost and efficacy of immunosuppression using generic products following living donor liver transplantation in India. *Indian J Gastroenterol*. 2012;31(1):20-3.
8. Duong SQ, Lal AK, Joshi R, Feingold B, Venkataramanan R. Transition from brand to generic tacrolimus is associated with a decrease in trough blood concentration in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2015 Dec;19(8):911-7. PubMed PMID: 26497983.
9. van Gelder T. Substitution EACoG. European Society for Organ Transplantation Advisory Committee recommendations on generic substitution of immunosuppressive drugs. *Transpl Int*. 2011 Dec;24(12):1135-41.
10. van Gelder T. What Is the Future of Generics in Transplantation? *Transplantation*. 2015 Nov;99(11):2269-73. PubMed PMID: 26050017.
11. McDevitt-Potter LM, Sadaka B, Tichy EM, Rogers CC, Gabardi S. A multicenter experience with generic tacrolimus conversion. *Transplantation*. 2011;92(6):653-7.
12. Spence MM, Nguyen LM, Hui RL, Chan J. Evaluation of clinical and safety outcomes associated with conversion from brand-name to generic tacrolimus in transplant recipients enrolled in an integrated health care system. *Pharmacotherapy*. 2012;32(11):981-7.
13. Momper JD, Ridenour TA, Schonder KS, Shapiro R, Humar A, Venkataramanan R. The impact of conversion from Prograf to generic tacrolimus in liver and kidney transplant recipients with stable graft function. *Am J Transplant*. 2011;11(9):1861-7.
14. Madian AG, Panigrahi A, Perera MA, Pinto N. Case report: Inability to achieve a therapeutic dose of tacrolimus in a pediatric allogeneic stem cell transplant patient after generic substitution. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2014;15:69.
15. Abdunour HA, Araya CE, Dharnidharka VR. Comparison of generic tacrolimus and Prograf drug levels in a pediatric kidney transplant program: brief communication. *Pediatr Transplant*. 2010 Dec;14(8):1007-11.
16. Alloway RR, Sadaka B, Trofe-Clark J, Wiland A, Bloom RD. A randomized pharmacokinetic study of generic tacrolimus versus reference tacrolimus in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012 Oct;12(10):2825-31.
17. Marfo K, Aitken S, Akalin E. Clinical outcomes after conversion from brand-name tacrolimus (prograf) to a generic formulation in renal transplant recipients: a retrospective cohort study. *P T*. 2013 Aug;38(8):484-8. PubMed PMID: 24222980. Pubmed Central PMCID: 3814440.

18. Monchaud C, Marquet P. Pharmacokinetic optimization of immunosuppressive therapy in thoracic transplantation: part I. Clin Pharmacokinet. 2009;48(7):419-62. PubMed PMID: 19691367. Pubmed Central PMCID: 3678153.
19. Reding R, Gras J, Sokal E, Otte JB, Davies HF. Steroid-free liver transplantation in children. Lancet. 2003 Dec 20;362(9401):2068-70. PubMed PMID: 14697809.
20. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, Haufroid V, Holt DW, Johnston A, et al. Opportunities to optimize tacrolimus therapy in solid organ transplantation: report of the European consensus conference. Ther Drug Monit. 2009 Apr;31(2):139-52. PubMed PMID: 19177031.
21. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, Anderson A, Chan M, Desai S, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the care of heart transplant recipients. J Heart Lung Transplant. 2010 Aug;29(8):914-56. PubMed PMID: 20643330.
22. Riva N, Caceres Guido P, Rousseau M, Dip M, Monteverde M, Inventarza O, et al. Pharmacovigilance of calcineurin inhibitor in pediatric kidney and liver transplantation. Farmacia hospitalaria : organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farm Hosp 2013 Nov-Dec;37(6):441-9. PubMed PMID: 24256007.
23. Kim IW, Noh H, Ji E, Han N, Hong SH, Ha J, et al. Identification of factors affecting tacrolimus level and 5-year clinical outcome in kidney transplant patients. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2012;111(4):217-23.
24. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, Cotera GE, Soberanis CP, Ortiz ML. Manual de prescripción pediátrica y neonatal: Intersistemas; 2012.
25. Micromedex-Solutions. Tacrolimus 2016 [cited 2016]. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com>.
26. Carpenter PA, Macmillan ML. Management of acute graft-versus-host disease in children. Pediatr Clin North Am. 2010 Feb;57(1):273-95. PubMed PMID: 20307721. Pubmed Central PMCID: 3227683.
27. Stewart S, Winters GL, Fishbein MC, Tazelaar HD, Kobashigawa J, Abrams J, et al. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. J Heart Lung Transplant. 2005 Nov;24(11):1710-20. PubMed PMID: 16297770.
28. Ihara H, Shinkuma D, Ichikawa Y, Nojima M, Nagano S, Ikoma F. Intra- and interindividual variation in the pharmacokinetics of tacrolimus (FK506) in kidney transplant recipients--importance of trough level as a practical indicator. Int J Urol. 1995 Jul;2(3):151-5. PubMed PMID: 8536129.
29. Marquet P. Counterpoint: Is pharmacokinetic or pharmacodynamic monitoring of calcineurin inhibition therapy necessary? Clin Chem. 2010 May;56(5):736-9. PubMed PMID: 20224048.
30. Connor A, Prowse A, MacPhee I, Rowe PA. Generic tacrolimus in renal transplantation: trough blood concentration as a surrogate for drug exposure. Transplantation. 2012 Jun 27;93(12):e45-6. PubMed PMID: 23318306.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

· Hernández-Gago Y, Lombardero-Pin M, Ortega de la Cruz C, Maciuniak PA,
· Díez del Pino A. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants.
· Farm Hosp. 2017;41(2):169-186.

· Hernández-Gago Y, Lombardero-Pin M, Ortega de la Cruz C, Maciuniak PA,
· Díez del Pino A. Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes
· prematuros. Farm Hosp. 2017;41(2):169-186.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants

Eficiencia de un protocolo de uso de palivizumab en pacientes prematuros

Yolanda Hernández-Gago¹, Marina Lombardero-Pin¹, Casilda Ortega de la Cruz², Pablo A. Maciuniak³ and Alicia Díez del Pino¹

¹Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Canarias. Avd. Marítima del Sur s/n; 35016, Las Palmas de Gran Canaria. ²Servicio de Farmacia del Hospital Regional Universitario de Málaga. Avd. Carlos Haya s/n; 29010, Málaga. ³Unidad de Gestión Analítica del Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil Canarias. España.

Abstract

Objective: The main objective was to evaluate the cost-effectiveness of protocol use of palivizumab in premature established by consensus in our Hospital comparing it based on the recommendations of various Scientific Societies. As a secondary objective risk factors and severity of hospitalized patients attending the established protocol in our Hospital were analyzed.

Methods: The study period was 4 seasons with the expanded protocol (retrospective data) *versus* 2 with restricted or agreed protocol (prospective data). The perspective of the study was the Health System, including the costs of hospitalization and palivizumab our center. The calculation of the effectiveness was determined with the admission rate of premature patients stratified by weeks of gestational age <29, <32; and <35.

For the analysis of risk factors and severity in patients admitted seasons with the new protocol are collected prospectively clinical data and environmental and social factors.

Results: In the range of gestational age <29 years old and <32 greater effectiveness of the extended protocol was not demonstrated against the consensus. Only more effective for EG <35 in the accumulated data and comparing seasons 12/13 and 08/09 to 13/14 for individual data was observed. This range has an associated incremental cost effectiveness ratio of €53 250,07 (range: €14 793,39 to €90 446,47 for singles data and €50 525,53 (€28 688,22 to €211 575,65) for accumulated. The establishment of this protocol in our center meant an average saving per season €169 911,51.

Resumen

Objetivo: El objetivo principal fue evaluar el coste-efectividad del protocolo de uso de palivizumab en prematuros instaurado por consenso en nuestro hospital comparándolo con el basado en las recomendaciones de diferentes sociedades científicas. Como objetivo secundario se analizaron los factores de riesgo y gravedad de los pacientes hospitalizados atendiendo al protocolo establecido en nuestro centro.

Material y métodos: El periodo de estudio fue de cuatro temporadas con el protocolo ampliado (datos retrospectivos) frente a dos con el protocolo restringido o consensuado (datos prospectivos). La perspectiva del estudio fue la del sistema sanitario, incluyendo los costes de hospitalización y del palivizumab en nuestro centro. El cálculo de la efectividad se determinó con la tasa de ingresos de pacientes prematuros estratificados por semanas de edad gestacional: < de 29, <32 y <35.

Para el análisis de los factores de riesgo y gravedad en pacientes ingresados en las temporadas con el nuevo protocolo se recogen, de forma prospectiva, datos clínicos y factores ambientales y sociales.

Resultados: En los estratos de edad gestacional <29 y <32 no se demostró una mayor efectividad del protocolo ampliado frente al consensuado. Solamente se objetivó una mayor efectividad para EG<35 en los datos acumulados y al comparar las temporadas 08/09 con la 12/13 y 13/14 para datos individuales. Este estrato lleva asociado un cociente coste eficacia incremental de 53.250,07€ (rango: 14.793,39€ a 90.446,47€ para los datos individuales y 50.525,53€ (28.688,22€ a 211.575,65€) para los acumulados. La instauración de este protocolo en nuestro centro

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: yhergag@gobiernodecanarias.org (Yolanda Hernández-Gago).

Recibido el 7 de junio de 2016; aceptado el 27 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10565



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

A cost-effectiveness of the extended protocol appropriate relationship is found if the cost of palivizumab per patient was less than €1 206,67 (calculated for maximum use of the vial) and a higher rate of hospitalization of 9.21%.

Children entering the season with the new protocol (season 12/13 and 13/14) are 63.4% in children under 3 months and 90% are term infants who do not belong to any population at risk, while many of them have associated risk factors you vary as have school-age siblings, rural residence, parental smoking, poor educational background of parents, lack of artificial feeding and family history of allergy.

Conclusions: The consensus protocol has not been a significant increase in hospitalization rates in preterm infants <32 weeks gestational age patients. In those <35 has been observed a higher rate of hospitalization, with a very unfavorable cost-effectiveness for all clinical scenarios valued relationship.

KEYWORDS

Respiratory syncytial virus; Palivizumab; Premature; Neonate; Cost-effectiveness; Gestational age

Farm Hosp. 2017;41(2):169-186

Contribution to scientific literature

Currently there are various protocols for the use of palivizumab for the prevention of the Respiratory Syncytial Virus, either hospital guidelines or by the different Autonomous Communities. This article intends to show for which type of preterm patients it would be cost-effective to use palivizumab in our hospital setting. To this aim, a pharmacoeconomic study has been conducted, with our own effectiveness data, and costs extracted from the databases in our centre. Even though many articles of this type have been published, the majority are based on analytical models of decision making, where various assumptions are made about efficacy, and costs are significantly different from those in our setting. The innovation of this study is that it is based on data collected in our hospital, and therefore can be more easily applied to other healthcare centres in our setting.

The outcomes reached in our study, with the limitations stated, can be useful for other healthcare centres in our setting in order to make decisions regarding the use of palivizumab.

Introduction

Bronchiolitis is the most frequent lower respiratory tract condition during the first two years of life. It appears as an epidemic during winter, and its etiology is predominantly viral, with the Respiratory Syncytial Virus (RSV) as the cause for over 50% of all cases.¹

Treatment of acute bronchiolitis is symptomatic, because there is no effective etiological treatment. The prevention of bronchiolitis caused by RSV is currently based

supuso un ahorro medio por temporada de 169.911,51 €.

Se constata una relación coste-efectividad adecuada del protocolo ampliado si el coste del palivizumab por paciente fuese menor de 1.206,67 € (calculados para el máximo aprovechamiento del vial) y para una tasa de hospitalización mayor de 9,21%.

Los niños que ingresan en las temporadas con el nuevo protocolo (temporada 12/13 y 13/14) son en un 63,4% niños menores de 3 meses y el 90% son neonatos a término que no pertenecen a ninguna población de riesgo, mientras que muchos de ellos tienen asociados varios factores de riesgo como tener hermanos en edad escolar, residencia rural, padres fumadores, escasa formación académica de los progenitores, ausencia de lactancia artificial e historia familiar de alergia.

Conclusiones: El protocolo consensuado no ha supuesto un aumento significativo en las tasas de hospitalización en los pacientes prematuros <32 semanas de EG. En aquellos <35 se ha observado una mayor tasa de hospitalización, con una relación coste-efectividad muy desfavorable para todos los escenarios clínicos valorados.

PALABRAS CLAVE

Virus sincitial respiratorio; Palivizumab; Prematuro; Neonato; Eficiencia; Edad gestacional

Farm Hosp. 2017;41(2):169-186

on hygienic-sanitary measures and passive immunoprophylaxis, indicated for preterm patients, those with chronic pulmonary disease (CPD) and hemodynamically significant congenital heart disease¹⁻⁴.

The efficacy of palivizumab in preterm infants was shown in the IMPact clinical trial, with a reduction in hospital admissions for RSV infection, with no reduction observed in days with oxygen, mechanical ventilation and mortality. The study demonstrated that palivizumab caused a reduction in hospitalizations from 10.6 to 4.8%, with a 5.8% absolute risk reduction (ARR), and the number of patients to treat (NTT) to reduce one admission was 17, with a 1.7 ARR and 59 NTT in the Intensive Care Units⁵.

Efficacy data have been confirmed by subsequent studies^{6,7}; however, there is no unanimity in the pharmacoeconomic studies conducted, because their conclusions are very dissimilar, and in many cases contradictory, from incremental cost to important savings per avoided admission; this is basically due to the different methodologies used and assumptions made⁸⁻¹⁴.

Based on a comprehensive review of the scientific literature published at that time, it was decided by consensus to restrict the use of palivizumab in our hospital in the 2012-2013 season (12/13) to preterm patients <9-month-old at the start of the RSV virus season, with CPD and high oxygen requirements.

The primary objective of our study was to evaluate the efficiency (cost-effectiveness) of the new protocol for using palivizumab to prevent the RSV infection in preterm infants with a GA from 29 to 35 weeks; its secondary objective was to conduct an analysis of the risk factors and severity in patients admitted during the seasons with the new protocol.

Materials and methods

The study was conducted in a third-level hospital covering the paediatric population of the Las Palmas province (*Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil*) located in Gran Canaria, with a population of 851,157 inhabitants.

Period of study

The period of study included from the bronchiolitis 08/09 season to the 13/14 season: 4 seasons with the extended protocol, and 2 seasons with the new protocol. Appendix 1 details the protocol for use of palivizumab from seasons 08/09 -11/12, from now on called the extended protocol; and Appendix 2 details the protocol for the 12/13 and 13/14 seasons, from now on the protocol by consensus.

Perspective of the study and costs analyzed

The study was conducted from the perspective of the Health System, including hospitalization costs, which were provided by the Unit of Analytical Management in our hospital; the cost of palivizumab per patient, calculated for each season, was extracted from the Pharmacy Management Application *Farmatools*[®]. In our hospital, all doses are prepared individually for a better use of the vial.

Effectiveness

In order to calculate effectiveness, the admission rate of preterm patients for RSV was estimated, excluding patients with congenital heart conditions, and stratified by GA: <29; <32 and <35.

The admission rate for each season or cumulative was determined as the ratio between admissions for RSV (from October, 1st to March, 3^{1st}) and the total number of preterm infants born in that season (from April, 1st to March, 3^{1st}) for each of the ranges previously mentioned.

The hospital admissions by bronchiolitis due to RSV (ICD-9-CM 466.11) for the seasons from 08/09 to 11/12 were extracted from the Hospital Encoding Systems, and the births from the Obstetrics Unit application.

Patients hospitalized in the seasons with the protocol by consensus, 12/13 and 13/14, were obtained prospectively, through the electronic clinical record, *Selene*[®]; the following data were collected: admissions for bronchiolitis due to RSV from October to March, date of birth, admission and discharge, age at admission in months and days, GA in weeks, weight at birth in grams, gender, CPD involvement, indication for palivizumab and risk group according to the extended protocol, prophylaxis with palivizumab and mortality.

During the 13/14 season, the following risk factors were also collected: environmental and social aspects such as exposure to smoking, social living situation, cohabitation with animals, attendance to nursery school,

type of diet, educational level of parents, family history of allergies, and siblings of school age. In order to assess the episode severity, the following were collected: days of hospitalization, admission at the Intensive Care Unit (ICU), requirement of oxygen and/or mechanical ventilation, and the period used with these therapeutical resources.

Measurement of results: Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)

The ICER was calculated as the ratio between the difference in costs (including cost per admission and the cost of palivizumab) and the difference in efficacy (deducting the admission rate with restricted protocol from the admission rate with the extended protocol). This ratio was estimated for individual data (each season with the extended protocol vs. the 12/13 and vs. the 13/14), and for cumulative data of admissions and births (period with extended protocol: from the 08/09 season to the 11/12 season vs. the period with protocol by consensus: seasons 12/13 and 13/14).

Statistical Analysis

The EPIDAT[®] 3.1 Program and the Caspe Calculator for Binary Variables were used for statistical analysis. The Microsoft Office Excel[®] 2013 program was used for the rest of results.

Results

Table 1 shows the patients admitted for bronchiolitis due to RSV and the total number of preterm births by season, as well as the number of patients treated with palivizumab, the cost per patient with palivizumab, and the daily cost per admission to a Hospitalization Unit.

Effectiveness Calculation for Individual Data

Based on the data that appear in Table 1, the hospitalization rate for each season was calculated, as well as the ARR and NTT of the 4 seasons with the extended protocol vs. those with the protocol by consensus for each GA range. Only for the GA <35, comparing the 08/09 season vs. the 12/13 and the 13/14, a significant reduction in hospitalization ARR was observed, from 3.6% (CI95%: 7% to 0.2%) and NTT 28 (CI95%: 500 to 15) p=0.047 and ARR 5.6% (CI95%: 9.4% to 1.9%) and NTT 18 (CI95%: 53 to 11) p=0.003 respectively. In the other 30 comparisons between seasons, no significant reduction in hospitalizations was observed; see the figure captions 1, 2 and 3.

Effectiveness Calculation for Cumulative Data of Admissions and Births

The cumulative rate of admissions with the extended protocol vs. the protocol by consensus for each GA stratum appears in Table 2. Only for GA<35, there was a sig-

Table 1. Data stratified by season: births, number of admissions due to RSV infection, patients treated with palivizumab, and costs per admission and palivizumab

Season	08/09	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14	
	Extended Protocol				Protocol by Consensus		
GA: < 29	Births*	38	34	28	40	40	27
	Palivizumab	37	26	25	30	18	11
	Admissions**	2	3	1	1	2	1
GA: < 32	Births*	109	88	81	100	85	89
	Palivizumab	104	69	70	64	20	12
	Admissions**	4	3	1	2	4	5
GA: < 35	Births*	314	263	267	236	239	242
	Palivizumab	116	81	117	83	21	12
	Admissions**	7	16	10	5	14	19
Cost/patient palivizumab		2,745.28 €	2,579.68 €	2,165.03 €	2,130.03 €	2,402.62 €	2,894.62 €
Cost admission/day		474.97 €	570.87 €	489.60 €	623.28 €	472.28 €	594.78 €

*Patients born at each GA stratum from 6 months before the start of the season (from April, 1st to the end of the season, March, 31st)

**Admissions due to RSV in the period from October, 1st to March, 31st.

nificant reduction in hospitalization with the extended protocol ($p=0.005$).

There was no statistical significance estimated for GA <29, because the hospitalization rate was lower for the protocol by consensus than for the extended protocol. For GA < 32, the confidence interval of ARR included zero, and therefore had no statistical significance; one of the NTT limits was negative, therefore including patients for whom the extended protocol was beneficial and those for whom it was detrimental.

ICER Calculation for individual and cumulative data

Figures 1, 2 and 3 show the ICER Calculation implementing the median hospital stay of 7 days for each sea-

son with the extended protocol, vs. the 12/13 season and vs. the 13/14 season with the protocol by consensus.

In the GA<29 range (Fig. 1) for the 08/09 and 09/10 seasons vs. the 12/13 and 13/14 seasons, there was a negative result, derived of a higher hospitalization rate with the extended protocol vs. the protocol by consensus. The mean ICER for evaluable data was 51,346.06€ (range: 5,380.33€ to 165,759.00€). For the GA<32 (Fig. 2), the mean ICER was 77,273.61€ (range: 22,648.42€ to 228,396.19€).

The resources needed to achieve a reduction in the percentage of patients hospitalized in the GA<35 range (Fig. 3), the only range where a significant reduction of hospitalizations was observed, was the amount of

Table 2. Effectiveness assessment with cumulative data for each GA stratum

	Admission Rate		ARR (CI 95%)	p	NTT (CI 95%)
	Extended Protocol	Protocol by Consensus			
GA: < 29	5.00%	4.48%	-0.5% (5.6% to -6.7%)	Not relevant*	
GA: < 32	2.65%	5.17%	2.5% (6.2% to -1.1%)**	$p=0.207$	40 (17 to -90)
GA: < 35	3.51%	6.86%	3.3% (5.9% to 0.8%)	$p=0.005$	30 (17 to 125)

ARR: Absolute Risk Reduction; CI: Confidence Interval; NTT: Number of patients to treat in order to obtain one additional efficacy unit (in this case, to reduce one admission).

*Statistical significance has not been calculated, because the admission rate in the protocol by consensus is lower than in the extended protocol.

**The CI of ARR includes zero, and therefore has no statistical significance; one of the NTT limits was negative, therefore including patients for whom the extended protocol was beneficial and those for whom it was detrimental.

53,250.07€ (range: 14,793.39€ to 90,446.47€). It is worth highlighting the negative ARR of the 9/10 season vs. the 12/13 season, derived of a higher hospitalization rate in the season with the extended protocol. The ICER for the cumulative data for GA<35 was 50,525.53€ (28,688.22€ to 211,575.65€).

According to the cost of palivizumab per season, the cost per admission, and the mean 7-day stay per patient, the implementation of the new protocol for using palivizumab represented mean economic savings of 169,911.51 € per each one of the 6 seasons of the study.

Calculation of the efficiency threshold

Based on the costs and effectiveness mentioned, a simulation was conducted to calculate which should be the hospitalization rate or the cost of medication per patient in order to consider that the extended protocol was cost-effective, considering a 30,000€ efficiency threshold. The mean cost of palivizumab per patient considered cost-effective would be 1,206.67€; these costs are

calculated for a maximum use of the vial. The median hospitalization rate estimated to be cost-effective would be 9.21%.

Analysis of risk factors and severity of hospitalized patients with the protocol by consensus

The following are the data collected prospectively from patients hospitalized for bronchiolitis due to RSV in the 12/13 and 13/14 seasons (data between brackets are for the 13/14 season). The number of admissions due to RSV was of 167 (153) patients. The median age in months at admission was 2(0.2–20.1) [2(0.5-18.1)], with 63.47% (63.40 %) of admissions for <3-month-old infants; Table 3. Regarding the distribution by gender, 58% (50.33%) were male. The mean weight of patients in grams was 2.99⁰g±752 (2.93⁰g±930). The mean GA in weeks was 38±3.00 (38.37±2.88), where 91.62% (87.58%) of patients presented a GA> 35 weeks; there is a description in Table 4 of the number of patients according to their GA.

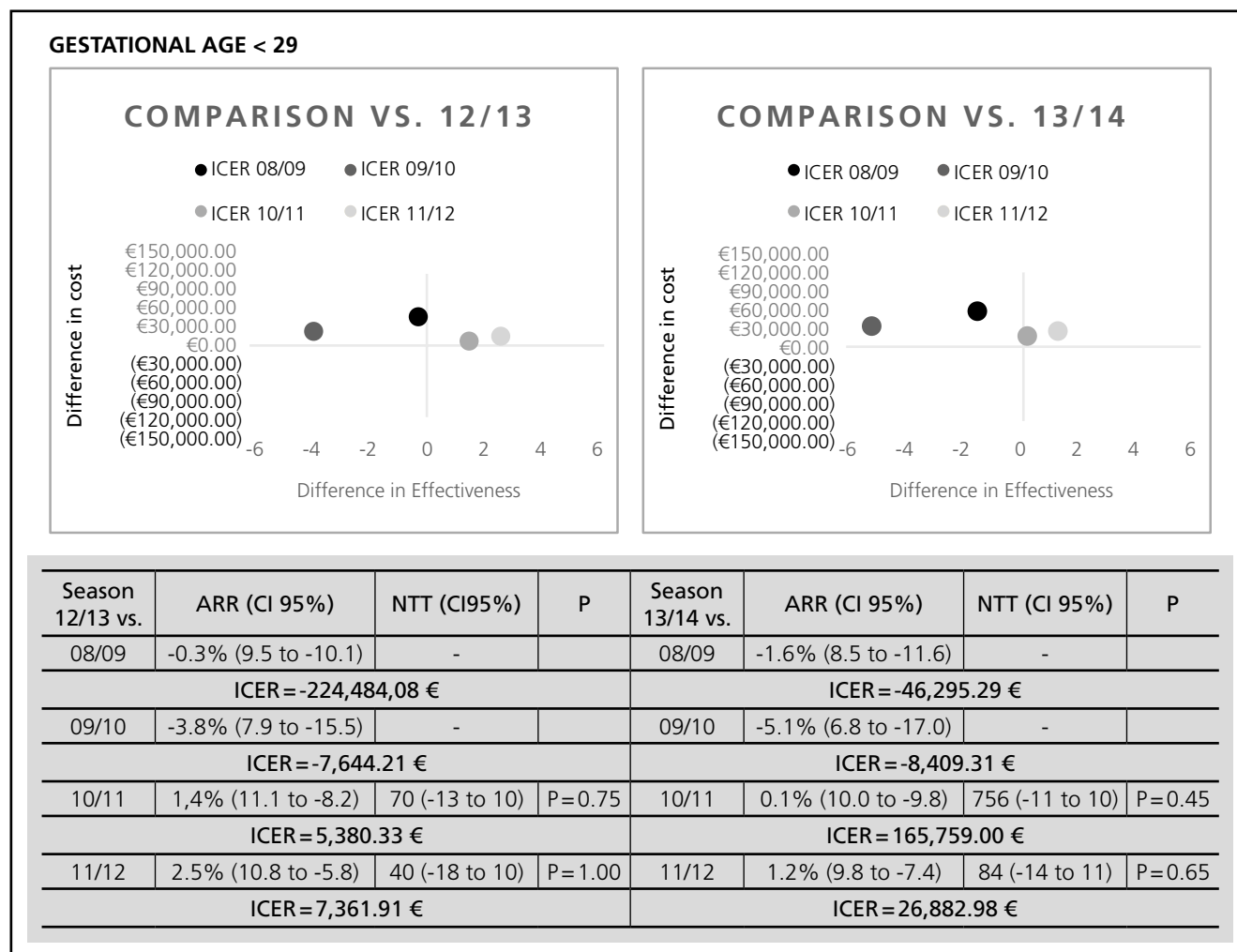


Figure 1. Comparison between seasons for the GA stratum < 29: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.

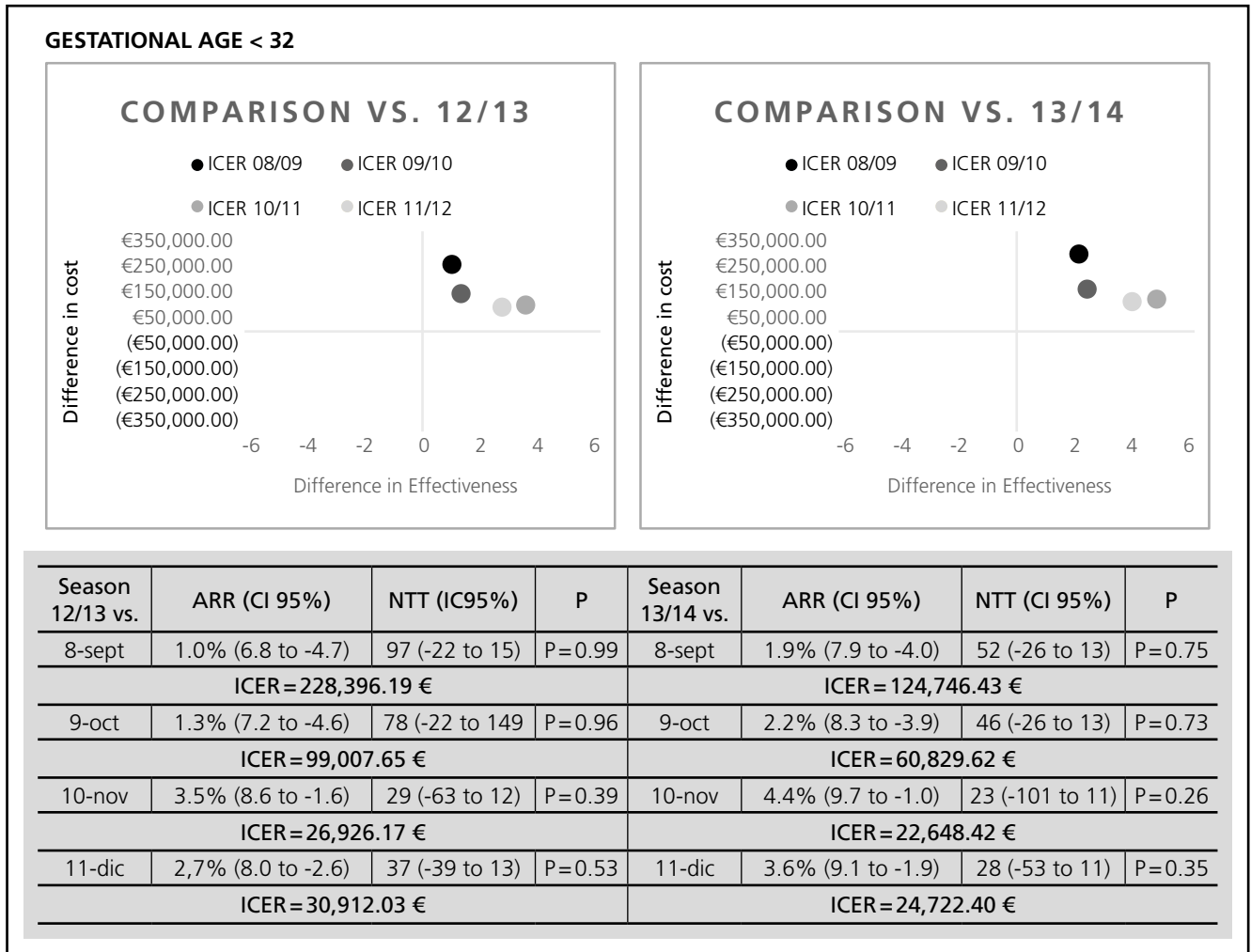


Figure 2. Comparison between seasons for the GA stratum < 32: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.

Ten (10) (5,99%) [11 (7,19%)] met the prophylaxis criteria according to the extended protocol. None of the hospitalized patients presented bronchopulmonary dysplasia (BPD). There were no exitus.

During the 13/14 season, 52.28% of patients required oxygen, with a mean of 3.63 days (±1.9); none required mechanical ventilation. The mean stay in days in the Hospitalization Unit was 7.12 (±3.61); 6 patients were admitted to the ICU (3.9%) for a median of 5 days (2-24).

Regarding environmental risk factors, it was identified that 67.77% were not being breastfed; 46.67% were exposed to smoking; 30.76% lived in overcrowded conditions; 64.71% of parents presented a low educational level, and 6.62% had superior education; 33.33% presented a family history of atopy; 31.53% cohabited with animals, and 58.99% had siblings of school age.

Discussion

Based on the data from the study, both cumulative (Table 2) as detailed (Figures 1, 2 and 3), we can state that it has not been possible to demonstrate conclusively

that the extended protocol has a superior effectiveness vs. the protocol by consensus in preterm infants with GA<32-weeks.

However, when analyzing the cumulative data in preterm infants with GA<35-weeks, a significant reduction in hospitalization has been confirmed with the extended protocol. In the individual analysis of data, there was only a reduction in hospitalization for preterm infants with GA<35-weeks, when the 08/09 season was compared vs. the 12/13 and 13/14 seasons; this outcome was expected, because the protocol by consensus does not include prophylaxis in this group of preterm infants without any associated conditions.

However, this effectiveness is associated to a NTT in the range of 30 and an incremental ICER of 50,525.53€ in order to achieve one additional unit of efficacy for cumulative data and for individual data by season of 67,489.68€ (12/13 vs. 08/09) and 40,548.90€ (13/14 vs. 08/09). Even though in our country there is no efficiency threshold about what would be acceptable from an economic point of view, these results are excessive for the majority of the clinical assumptions mentioned.

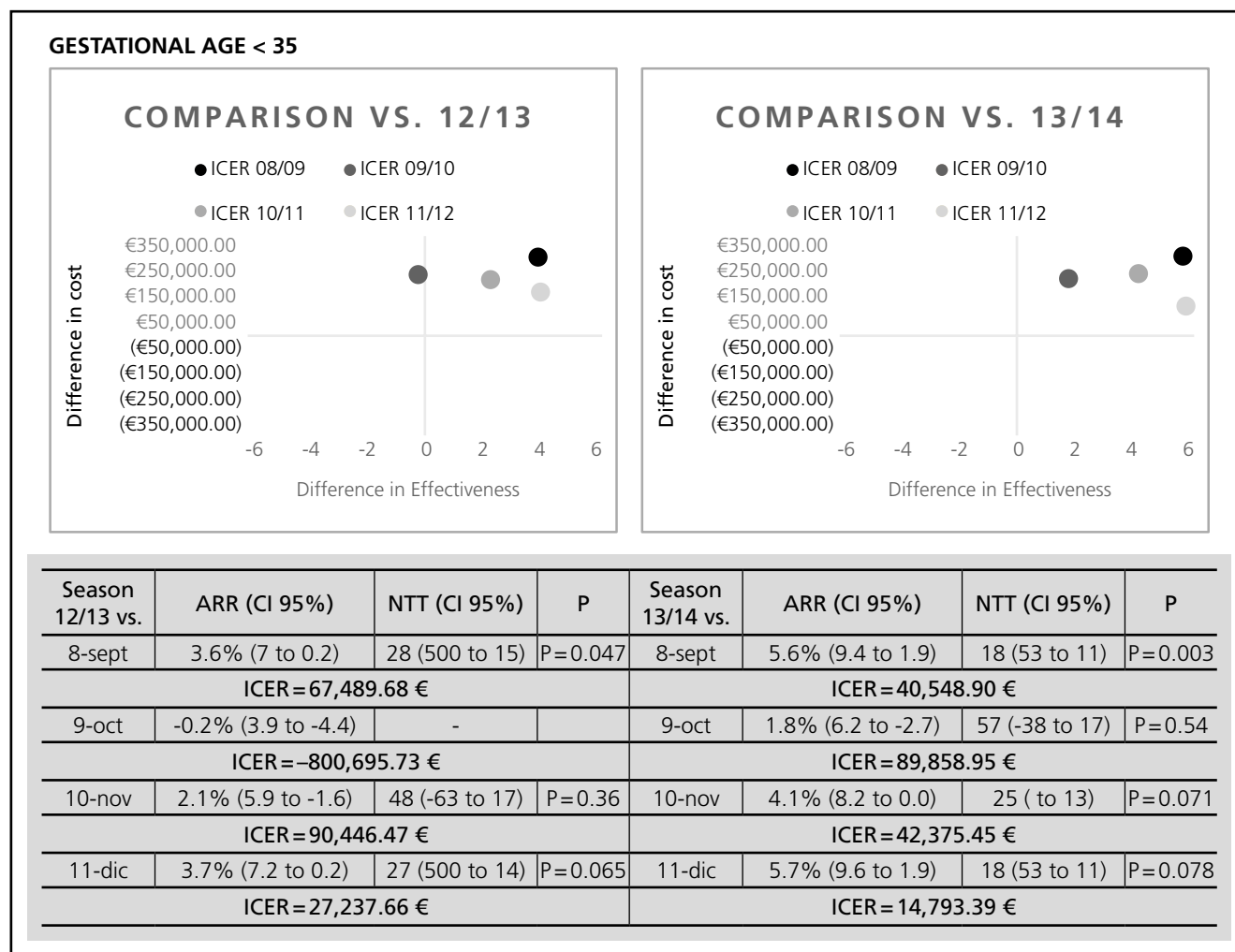


Figure 3. Comparison between seasons for the GA stratum < 35: effectiveness and incremental cost-effectiveness ratio.

It is worth highlighting the higher index of admissions found with the extended protocol for the cumulative data for GA <29 and when seasons were compared individually; this higher index was observed in the 09/10 season. This can be due to the fact that we were working with a very small number of admissions due to RSV in preterm infants, and that the 09/10 season presented a higher virulence. All this leads us to think of the need to prolong the study over time, in order to minimize the limitations previously described.

We must point out at the bias that can be derived from the fact that the data for the season with extended protocol were retrospective, and those with the protocol by consensus were prospective; therefore, it should be expected to have a real admission rate higher than that described in the seasons with extended protocol. On the other hand, only those preterm infants born in our hospital have been included, and therefore these data could be underestimated by not taking into account those infants born in other healthcare centres.

Our results are compatible with those from other cost-effectiveness studies, such as the one conducted

by the British Health Technology Assessment Agency in 2011, which consisted in a systematic review of scientific evidence in order to assess the cost-effectiveness of palivizumab for immunoprophylaxis of bronchiolitis due to RSV. They included 13 studies and conducted a sub-group analysis with 256 different combinations of risk factors, and reached the conclusion that prophylaxis with palivizumab would only be cost-effective

Table 3. Distribution of hospitalizations due to RSV according to age at admission

Age ranges	Season 12/13	Season 13/14
	Number of Admissions (%)	Number of Admissions (%)
0 - <1 month	38 (22.75)	31 (20.26)
1 - <3 months	68 (40.72)	66 (43.14)
3 - <6 months	37 (22.16)	29 (18.96)
6 - <1 year	20 (11.98)	23 (15.03)
> 1 year	4 (2.39)	4 (2.61)

Table 4. Distribution of Admissions due to RSV according to GA

GA ranges (in weeks)	Season 12/13	Season 13/14
	Number of Admissions (%)	Number of Admissions (%)
≤28 ^{+6 days}	2 (1.20)	1 (0.65)
29 – 31 ^{+6 days}	2 (1.20)	4 (2.61)
32 – 34 ^{+6 days}	10 (5.99)	14 (9.15)
> 35	153 (91.61)	134 (87.59)

for some sub-groups of patients who presented BPD or congenital heart condition with a specific GA or age at the start of the season¹⁴.

Another study established that prophylaxis will only be effective in preterm infants with CPD and during the months with high risk of infection, from November to January; the cost per prevented admission in February and March amounted to 47,145€ and 105.120€ respectively^{15,16}.

A recent study obtained incremental costs superior to ours: an incremental cost for preventing one admission for bronchiolitis of 202,635\$- primarily due to the higher costs of the medication.¹

However, we can find pharmacoeconomic studies in literature with a cost-effectiveness or utility balance very favourable to the use of palivizumab. As we have already pointed out, this is due to the different assumptions made, and one of the main ones is the reduction of mortality, as well as the bias found by the payer^{8, 11-13}.

Therefore, the study conducted in our country in preterm infants with a GA from 32 to 35 weeks and two or more risk factors estimated the cost per quality-adjusted life year (QALY) in 13.849 € from the perspective of the National Health System, and in 4,605 € from the social perspective⁸. Other studies conducted in Austria, The Netherlands, and the United Kingdom, obtained a QALY cost in the range of 20,704€ (preterm with GA ≤35 weeks), 18,563€ (preterm with GA between 32 and 35 weeks) and 14,883€ (preterm with ≤35 GA), respectively. These studies are designed as analytical models of decision making where different assumptions are made, including a relevant reduction in mortality¹¹⁻¹³.

We must highlight that the estimated cost of palivizumab per cost-effective patient for a threshold of expenses of 30,000€ would be less than half of the real cost of our data per patient and season. Regarding the hospitalization rate, this should be around 10%; this percentage is even lower than the one published by other authors who established that immunoprophylaxis with palivizumab is only cost-effective in patients with GA between 23 and 36 weeks, with 28 days of oxygen therapy, and discharged from hospital from September

to November, a period in which they have determined a risk of hospitalization between 11 and 24.6%¹⁸⁻¹⁹.

Regarding the detailed analysis of the children admitted in the 12/13 and 13/14 seasons, we must take into account that these were babies, with a higher prevalence in those <3-month old; and regarding GA, 90% of them were born at term and were not included in a high-risk population; therefore, we must question the need for indiscriminate immunoprophylaxis for all preterm infants. These data coincide with those collected in different publications, where the risk factors associated with acute bronchiolitis are stated, such as having siblings of school age, rural dwelling, smoking parents, low academic training of parents, lack of breastfeeding, and a family history of allergy^{20,21}.

The current recommendations by the American Academy of Paediatrics (AAP) about immunoprophylaxis with palivizumab include preterm infants with GA<29 and <12-month-of age at the start of the RSV season. For GA>29, the use of palivizumab must be determined by the existence of some associated risk factor, such as CPD (oxygen required at least during 28 days since birth); these recommendations also highlight the importance of hygienic-sanitary measures. These are similar to the recommendations established by the Canadian Academy, which limits immunoprophylaxis in the GA <29 group to patients <6-month-old at the start of the season, and classifies it as reasonable but not essential when there is no associated condition such as CPD. For patients with GA > 29 weeks, its use is not recommended if there is no associated condition, due to the low incidence of hospitalization. They also insist on health education strategies, similarly to the AAP.²²⁻²⁴.

The latest guidelines about vaccination against RSV collected in the 2015 Green Book of the United Kingdom still include preterm patients only if they present CPD, delimiting its cost-effectiveness based on chronological age and GA²⁵.

The Spanish Society of Neonatology has not conducted any change in the guidelines for use of palivizumab for preterm infants with GA<29 in their first year of life and for their second season only if < 9 month-old. For the group with GA from 29 to 32 weeks, it recommends its use if the age at the start of the season is <6 months, and for the GA of 32-to-35 if they present two major risk factors²⁶.

The protocol adopted by consensus in our hospital has not represented a significant increase in hospitalization rates for preterm patients with GA < 32 weeks; a higher hospitalization rate has been observed in those preterm infants with GA > 35 weeks, without being able to demonstrate a higher efficiency of the extended protocol vs. the protocol by consensus.

RSV infection was associated with a significant morbidity in our setting; however, the majority of patients admitted in the seasons with the protocol by consen-

sus did not present certain medical factors such as CPD or premature birth, but other environmental and social risk factors already described, as well as a low postnatal age at the start of the RSV season.

The strategies for prevention of RSV infection must go beyond prophylaxis with palivizumab, and focus on education programs targeted to parents or carers, conducted from the hospital at patient discharge, regardless of their inclusion in a group of risk.

Appendixes

Appendix 1: Extended protocol for the seasons 2008/2009 to 2011/2012.

1. Preterm patients

- 1.1 Gestational age \leq 28 weeks and 6 days, and with \leq 12 months at the start of the season, or discharged during said season.
- 1.2 Gestational age from 29 to 31 weeks and 6 days, and with \leq 6 months at the start of the season, or discharged during said season.
- 1.3 Gestational age between 32 and 34 weeks and 6 days, with $<$ 3 months at the start of the epidemic season, and meeting at least one of the following criteria:
 - Attending nursery school.
 - Having a sibling or another $<$ 5-year-old child who lives in the same home.

These children will receive monthly immunoprophylaxis until they are 90-day-old or the end of the epidemics (whatever happens first). A maximum of three doses will be administered according to the month of birth (one dose for those born in July and February; two doses for those born in August and January; and three doses for those born in September, October, November and December).

2. Patient with Chronic Pulmonary Disease

- 2.1 Children $<$ 2-year-old with bronchopulmonary dysplasia who have required treatment (oxygen supplements, bronchodilators, diuretics or steroids) during the 6 months before the start of the RSV season, or who are discharged during said season.

Appendix 2: Protocol by consensus for the 2012/2013 and 2013/2014 seasons.

1.-Preterm patients and pulmonary disease

- 1.1 Preterm patients $<$ 9-month-old at the start of the epidemic season of the Respiratory Syncytial Virus, **with chronic pulmonary disease**, who have required oxygen during **at least 28 days of treatment since birth**.
(Specify diagnosis and gestational age in weeks.)

References

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1456-59.
2. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. En: Protocolos de Neonatología. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 2013] Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatalogia>.
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
4. Crowe JE. Respiratory Syncytial virus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-29.
5. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531-7.
6. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, Quero J. and de Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 823-7.
7. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV Bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:1975-81.
8. Lázaro y de Mercado P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial de 32-35 semanas en España. An Pediatr. 2006; 65(4): 316-24.
9. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. J Med Econ. 2010; 13(3): 453-63.
10. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165(6):498-505.
11. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, and Wittenberg W. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria. Clin Ther. 2008; 30: 749-60.
12. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. Journal of Medical Economics 2009; 12(4): 291-300.
13. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children A UK Analysis. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 55-71.
14. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. Health Technology Assessment 2011; vol.15 n°5.
15. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huisman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. Arch Dis Child. 2010; 95: 493-8
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. Evid Pediatr. 2010; 6: 81.
17. Cody Meissner H, Kimberlin D. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? Pediatrics 2013; 132: 915-18.

18. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27.
19. Comas F, Puigventós F, Martínez-López I, De Carlos JC, Fiol M, Delgado O. Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2002; 3 (4): 25-34.
20. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J. Estudios de Casos y Controles de los Factores de Riesgo Relacionados con la Infección por el Virus Respiratorio Sincitial que Precisa Hospitalización en Niños Prematuros de 33-35 Semanas de Edad Gestacional en España. *Pediatric Infect Dis J.* 2004; 23: 815-20
21. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J.* 2008; 27: 788-93.
22. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20.
23. Robison JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015; 20 (6): 321-26.
24. Bracht M, Basevitz D, Cranis M, Paulley R, Paes B. Practical Resources for Nurses and Other Health Care Providers Involved in the Care of Children at Risk for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Neonatal Netw.* 2012; 31(6): 387-400.
25. Public Health England. Respiratory Syncytial Virus. Green Book Chapter 27 a. Sep 2015. (acceso enero 2016) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>.
26. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Comité de estándares de la SENe. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr.* 2015; 82: 199.e1-2.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

En la actualidad existen diferentes protocolos de uso de palivizumab para la prevención del virus respiratorio sincitial, bien sean directrices de los hospitales o bien de diferentes Comunidades Autónomas. El trabajo pretende poner de manifiesto en qué tipo de pacientes prematuros es coste-efectiva la utilización de palivizumab en nuestro medio hospitalario. Para eso se ha realizado un estudio farmacoeconómico con datos de efectividad propios y costes extraídos de las bases de datos de nuestro centro. Aunque ya existen publicados muchos trabajos de este tipo, la mayor parte están basados en modelos analíticos de decisión, donde se realizan varias asunciones sobre la eficacia y los costes difieren sustancialmente a los de nuestro medio. La novedad de este estudio es que nos basamos en datos recabados en nuestro hospital.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio, con sus limitaciones expuestas, pueden ayudar a la toma de decisiones de uso de palivizumab a otros centros sanitarios de nuestro entorno.

Introducción

La bronquiolitis es la enfermedad del tracto respiratorio inferior más frecuente durante los dos primeros años de vida. Aparece de forma epidémica durante el invierno y su etiología es predominantemente viral, siendo el virus respiratorio sincitial (VRS) el responsable de más del 50% de los casos¹.

El tratamiento de la bronquiolitis aguda es sintomático ya que no existe un tratamiento etiológico efectivo. La prevención de la bronquiolitis producida por el VRS se fundamenta actualmente en las medidas higiénico-sanitarias y la inmunoprofilaxis pasiva, indicada en pacientes prematuros, afectos de enfermedad pulmonar crónica (EPC) y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa¹⁻⁴.

La eficacia de palivizumab en niños prematuros se pone de manifiesto en el ensayo clínico IMPact donde se observó una disminución de los ingresos hospitalarios por infección por VRS, no observándose una disminución en los días con oxígeno, ventilación mecánica y mortalidad. El estudio mostró que palivizumab producía una disminución de los ingresos del 10,6 al 4,8% con una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 5,8% y el número de pacientes a tratar para disminuir un ingreso (NNT) fue de 17; y una RAR de 1,7 y NNT de 59 en las unidades de cuidados intensivos⁵.

Los datos de eficacia se han constatado en estudios posteriores^{6,7}, sin embargo, no existe unanimidad en los estudios farmacoeconómicos realizados ya que las conclusiones son muy divergentes y en muchos casos contradictorias -desde un coste incremental hasta ahorros importantes por ingreso evitado- debido, fundamentalmente, a las diferentes metodologías utilizadas y a las asunciones realizadas⁸⁻¹⁴.

En base a una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada en ese momento, se decidió, por consenso, restringir el uso de palivizumab en nuestro hospital en la temporada 2012-2013 (12/13) a pacientes prematuros menores de 9 meses de edad al inicio de la temporada del VRS con EPC y con altas necesidades de oxígeno.

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la eficiencia (coste-efectividad) del nuevo protocolo de uso de palivizumab para prevenir la infección por VRS en prematuros de EG de 29 a 35 semanas y como objetivo secundario realizar un análisis de los factores de riesgo y de la gravedad en los pacientes que ingresan en las temporadas con el nuevo protocolo.

Material y método

El estudio se llevó a cabo en un hospital de tercer nivel que da cobertura a la población pediátrica de la provin-

cia de Las Palmas (Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil) sito en Gran Canaria, que cuenta con una población de 851.157 habitantes.

Periodo de estudio

El periodo de estudio abarcó desde la temporada de bronquiolitis 08/09 hasta la temporada 13/14; 4 temporadas con el protocolo ampliado y 2 temporadas con el nuevo protocolo. En el anexo 1 se detalla el protocolo de uso de palivizumab desde la temporada 08/09 -11/12, de aquí en adelante protocolo ampliado; y en el anexo 2 se detalla el protocolo de la temporada 12/13 y 13/14, de aquí en adelante protocolo consensuado.

Perspectiva del estudio y costes analizados

La perspectiva del estudio fue la del Sistema Sanitario, incluyendo los gastos de hospitalización, que fueron proporcionados por la Unidad de Gestión Analítica de nuestro hospital, y el coste de palivizumab por paciente, calculado para cada temporada fue extraído del aplicativo de gestión de farmacia, Farmatools®. En nuestro hospital dosificamos individualmente todas las dosis para un mayor aprovechamiento del vial.

Efectividad

Para el cálculo de la efectividad se determinó la tasa de ingresos por VRS de pacientes prematuros, excluyendo los pacientes con cardiopatías congénitas, estratificados por EG de la siguiente manera: <29; <32 y <35.

La tasa de ingresos para cada temporada o acumulada se determinó como el cociente entre los ingresos por VRS (desde 1 de octubre hasta 31 de marzo) y el total de prematuros nacidos en esa temporada (desde el 1 de abril hasta el 31 de marzo) para cada uno de los estratos anteriormente reseñados.

Los ingresos por bronquiolitis por VRS (CIE-9-MC 466.11) para las temporadas 08/09 hasta la 11/12 se extrajeron del Servicio de Codificación del Hospital y los nacimientos del aplicativo del Servicio de Obstetricia.

Los pacientes ingresados en las temporadas con el protocolo consensuado, 12/13 y 13/14 se obtuvieron de forma prospectiva, mediante la consulta de la historia clínica electrónica, Selene®; recogiendo: ingresos por bronquiolitis por VRS desde octubre a marzo, fecha de nacimiento, de ingreso y de alta, edad al ingreso en meses y días, EG en semanas, peso al nacer en gramos, sexo, afectación de EPC, indicación de palivizumab y grupo de riesgo según protocolo ampliado, profilaxis con palivizumab y mortalidad.

En la temporada 13/14 se recogieron también los siguientes factores de riesgo: aspectos ambientales y sociales tales como exposición al tabaco, condiciones sociales de la vivienda, convivencia con animales, asistencia a guardería, tipo de alimentación, nivel educativo de los padres, historia familiar de alergias y hermanos

en edad escolar. Para valorar la gravedad del episodio se recoge: días de estancia, ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de oxígeno y/o necesidad de ventilación mecánica y el periodo utilizado con estos recursos terapéuticos.

Medición de los resultados: cociente coste eficacia incremental (CCEI)

El CCEI se calculó como el cociente entre la diferencia de los costes (incluyendo coste por ingreso más coste de palivizumab) y la diferencia de eficacia (tasa de ingresos protocolo ampliado menos tasa de ingresos protocolo restringido). Este cociente se halló para datos individuales (cada temporada con el protocolo ampliado frente a la 12/13 y frente a la 13/14) y para datos acumulados de ingresos y nacimientos (etapa con protocolo ampliado: desde la temporada 08/09 hasta la 11/12 frente a la etapa con protocolo consensuado: temporada 12/13 y 13/14).

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa EPI-DAT® 3.1 y la calculadora Caspe de variables binarias. Para el resto de los resultados se utilizó el programa de Microsoft Office Excell® 2013.

Resultados

En la tabla 1 se detallan los pacientes ingresados por bronquiolitis por VRS y el total de prematuros nacidos por temporada así como el coste número de pacientes tratados con palivizumab, el coste por paciente con palivizumab y el coste por ingreso al día en una Unidad de Hospitalización.

Cálculo de la efectividad para los datos individuales

A partir de los datos reflejados en la tabla 1 se calcula la tasa de ingresos para cada temporada, la RAR y el NNT de las 4 temporadas con el protocolo ampliado frente a aquellas con el protocolo consensuado para cada estrato de EG. Solamente para la EG <35 comparando la temporada 08/09 frente a la 12/13 y la 13/14 se observó una disminución significativa de los ingresos RAR de 3,6% (IC95%: 7% a 0,2%) y NNT 28 (IC95%: 500 a 15) p=0,047 y de RAR 5,6% (IC95%: 9,4% a 1,9%) y NNT 18 (IC95%: 53 a 11) p=0,003 respectivamente. En las 30 comparaciones restantes entre temporadas no se observó una disminución significativa de los ingresos; consultar los pies de figura 1, 2 y 3.

Cálculo de la efectividad para los datos acumulados de ingresos y nacimientos

La tasa de ingresos acumulada con el protocolo ampliado frente al consensuado para cada estrato de EG se

Tabla 1. Datos estratificados por temporada: natalidad, número de ingresos por infección del VRS, pacientes tratados con palivizumab y los costes por ingreso y palivizumab

Temporada	08/09	09/10	10/11	11/12	12/13	13/14	
	Protocolo ampliado				Protocolo consensuado		
EG: <29	Nacimientos*	38	34	28	40	40	27
	Palivizumab	37	26	25	30	18	11
	Ingresos**	2	3	1	1	2	1
EG: <32	Nacimientos*	109	88	81	100	85	89
	Palivizumab	104	69	70	64	20	12
	Ingresos**	4	3	1	2	4	5
EG: <35	Nacimientos*	314	263	267	236	239	242
	Palivizumab	116	81	117	83	21	12
	Ingresos**	7	16	10	5	14	19
Coste/paciente palivizumab	2.745,28 €	2.579,68 €	2.165,03 €	2.130,03 €	2.402,62 €	2.894,62 €	
Coste ingreso/día	474,97 €	570,87 €	489,60 €	623,28 €	472,28 €	594,78 €	

*Pacientes nacidos en cada estrato de EG desde 6 meses antes de comienzo de la temporada (desde el 1 de abril hasta el final de la temporada, 31 de marzo).

**Ingresos por VRS en el periodo del 1 de octubre hasta el 31 de marzo.

detalla en la tabla 2. Solamente para la EG <35, la disminución de la hospitalización con el protocolo ampliado fue significativa ($p=0,005$).

Para la EG <29 no se calcula la significación estadística debido a que en el protocolo consensuado la tasa de ingresos es menor que en el ampliado. En la EG <32 el intervalo de confianza de la RAR incluye el cero por lo que no tiene significación estadística, siendo uno de los límites del NNT negativo, por lo que incluiría a pacientes que tanto se benefician como se perjudican con el protocolo ampliado.

Cálculo de CCEI para los datos individuales y acumulados

El cálculo del CCEI aplicando la estancia media hospitalaria de 7 días para cada temporada con el protocolo am-

pliado, frente a la temporada 12/13 y frente a la 13/14, protocolo consensuado se detalla en las figuras 1, 2 y 3.

El CCEI en el estrato de EG <29 (figura 1) para las temporadas 08/09 y 09/10 vs las temporadas 12/13 y 13/14 resultó negativo derivado de una mayor tasa de ingresos con el protocolo ampliado frente al consensuado. La media del CCEI para los datos valorables fue de 51.346,06€ (rango: 5.380,33€ a 165.759,00€). Para la EG <32 (figura 2) la media del CCEI fue de 77.273,61€ (rango: 22.648,42€ a 228.396,19€).

Los recursos necesarios para conseguir una reducción en el porcentaje de pacientes ingresados en el estrato de EG <35 (figura 3), único estrato donde se observó una reducción significativa de los ingresos, son de 53.250,07€ (rango: 14.793,39€ a 90.446,47€). Cabe destacar la RAR negativa de la temporada 9/10 frente a las 12/13 derivado de una mayor tasa de ingresos en

Tabla 2. Valoración de la efectividad con los datos acumulados por cada estrato de EG

	Tasa de ingresos		RAR (IC del 95%)	p	NNT (IC del 95%)
	Protocolo ampliado	Protocolo consensuado			
EG: <29	5,00%	4,48%	-0.5% (5,6% a -6,7%)	No procede*	
EG: <32	2,65%	5,17%	2,5% (6,2% a -1,1%)**	$p=0.207$	40 (17 a -90)
EG: <35	3,51%	6,86%	3,3% (5,9% a 0,8%)	$p=0.005$	30 (17 a 125)

RAR: diferencia del riesgo absoluto; IC: intervalo de confianza; NNT: número de pacientes a tratar para obtener una unidad de eficacia adicional (en este caso para disminuir un ingreso).

*No se calcula la significación estadística debido a que en el protocolo consensuado la tasa de ingresos es menor que en el ampliado.

**El IC de la RAR incluye el cero por lo que no tiene significación estadística, siendo uno de los límites del NNT negativo, por lo que incluiría a pacientes que tanto se benefician como se perjudican con el protocolo ampliado.

la temporada con el protocolo ampliado. El CCEI para los datos acumulados para la EG < 35 fue de 50.525,53€ (28.688,22€ a 211.575,65€).

Atendiendo al coste por temporada de palivizumab, al coste por ingreso y a la estancia media por paciente de 7 días, la instauración del nuevo protocolo de uso de palivizumab supuso un ahorro económico medio por cada una de las 6 temporadas del estudio de 169.911,51€.

Cálculo del umbral de eficiencia

En base a los costes y efectividad reseñados se ha realizado una simulación para calcular cuál debería ser la tasa de ingreso o el coste del medicamento por paciente para considerar el protocolo ampliado coste-efectivo; considerando el umbral de eficiencia en 30.000€. La mediana del coste de palivizumab por paciente considerado coste-efectivo sería de 1.206,67€; estos costes están calculados para el máximo aprovechamiento del vial. La mediana de la tasa de hospitalización estimada coste-efectiva calculada sería de 9,21%.

Análisis de los factores de riesgo y gravedad de los pacientes hospitalizados con el protocolo consensuado

A continuación se detallan los datos recopilados de forma prospectiva de los pacientes ingresados por bronquiolitis por VRS en las temporadas 12/13 y 13/14 (el dato entre paréntesis corresponde a la temporada 13/14). El número de ingresos por VRS fue 167 (153) pacientes. La mediana de edad al ingreso en meses fue de 2(0,2-20,1) [2(0,5-18,1)] correspondiendo el 63,47% (63,40 %) de los ingresos a niños menores de 3 meses; tabla 3. En cuanto a la distribución por sexo un 58% (50,33%) fueron varones. La media del peso en gramos de los pacientes fue de 2.99g±752 (2.93g±930). La media de la EG en semanas fue 38±3,00 (38,37±2,88), donde un 91,62% (87,58%) de los pacientes presentó una EG > 35 semanas; en la tabla 4 se describe el número de pacientes en función de su EG.

El 10 (5,99%) [11 (7,19%)] cumplían criterios de profilaxis según el protocolo ampliado. Ninguno de los pa-

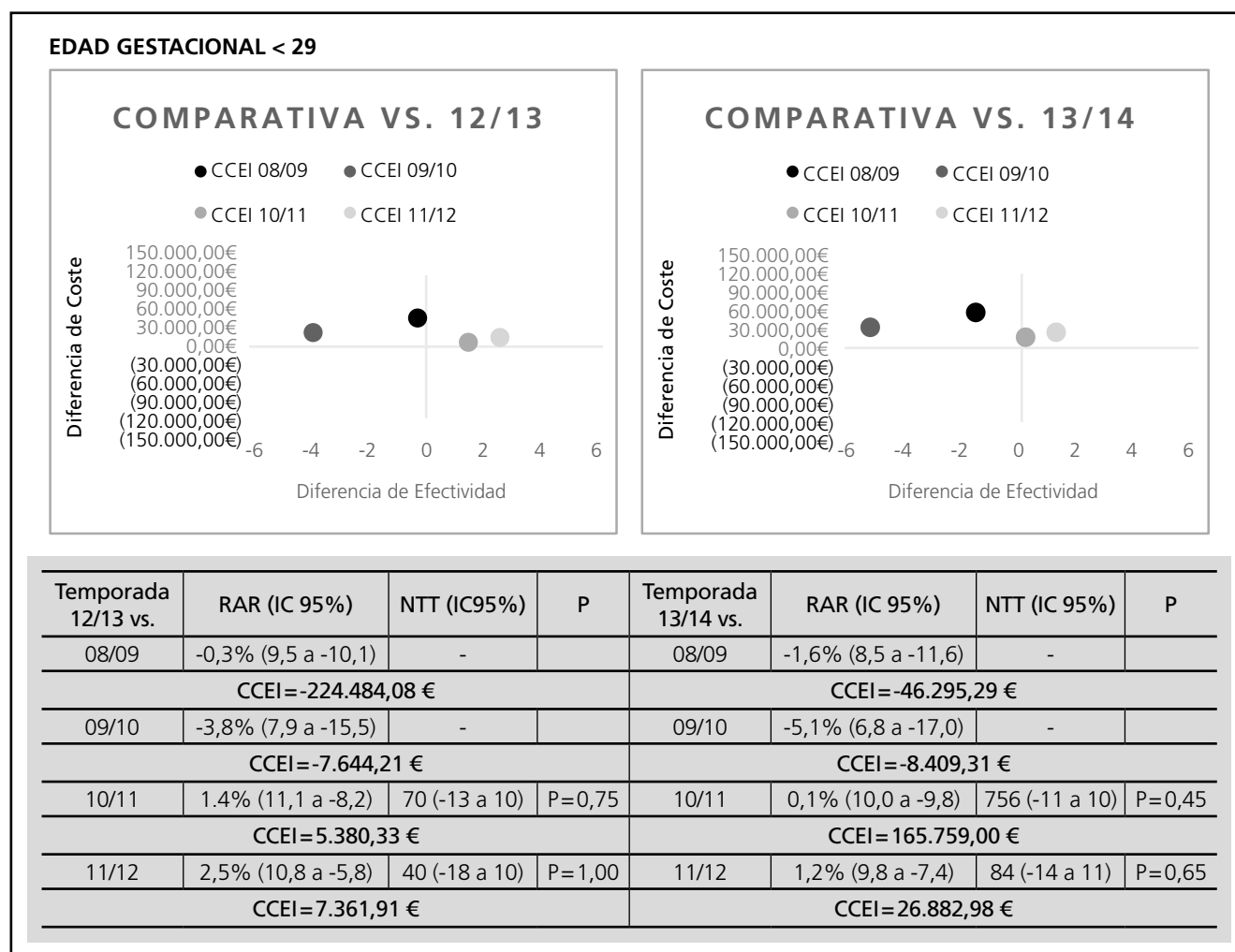


Figura 1. Comparativa entre temporadas para el estrato de EG < 29: efectividad y cociente coste efectividad incremental.

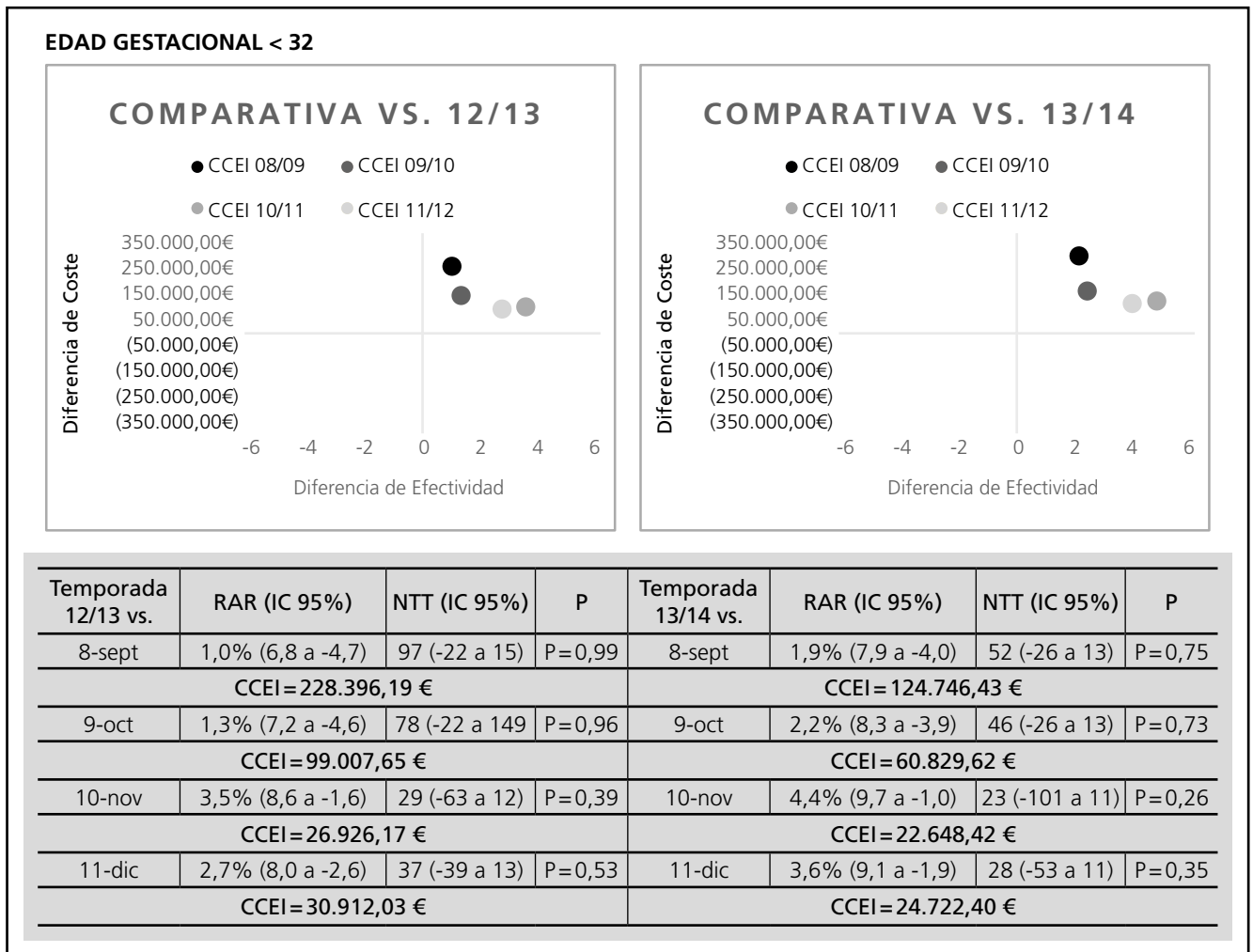


Figura 2. Comparativa entre temporadas para el estrato de EG < 32: efectividad y cociente coste efectividad incremental.

cientes ingresados presentó displasia broncopulmonar (DBP). No se registró ningún éxito.

Durante la temporada 13/14 necesitaron oxígeno un 52,28%, con una media en días de 3,63 (\pm 1,9), ninguno precisó ventilación mecánica. La estancia media en días en la Unidad de Hospitalización fue de 7,12 (\pm 3,61); ingresaron en UCI 6 pacientes (3,9%) con una mediana de 5 días (2-24).

Según factores de riesgo ambientales se identificó que el 67,77% no recibía lactancia materna; el 46,67% estaba expuesto al tabaco; el 30,76% vivía bajo condiciones de hacinamiento; el 64,71% de los padres presentaban nivel educativo bajo y 6,62% superiores; el 33,33% presentaban historia familiar de atopia; el 31,53% convivía con animales y el 58,99% tenía hermanos en edad escolar.

Discusión

Del análisis de los datos del estudio, tanto acumulados (tabla 2) como pormenorizados (figuras 1, 2 y 3),

podemos afirmar que no se ha podido demostrar de forma concluyente una mayor efectividad del protocolo ampliado frente al consensuado en prematuros < 32 semanas de EG.

No obstante, al analizar los datos acumulados en prematuros < 35 semanas de EG si se ha constatado una disminución significativa de la hospitalización con el protocolo ampliado. En el análisis individual de los datos solo se objetivó una disminución de la hospitalización en prematuros < 35 semanas de EG cuando se compara la temporada 08/09 frente a la 12/13 y la 13/14; siendo este resultado esperable ya que el protocolo consensuado no abarca la profilaxis en este grupo de prematuros sin patología asociada.

Sin embargo, esa efectividad lleva asociada una NNT del orden de 30 y un CCEI incremental de 50.525,53€ para conseguir una unidad de eficacia adicional para los datos acumulados y para los datos individuales por temporada de 67.489,68€ (12/13 versus 08/09) y 40.548,90€ (13/14 versus 08/09). Aunque en nuestro país no existe un umbral de eficiencia sobre lo que resul-

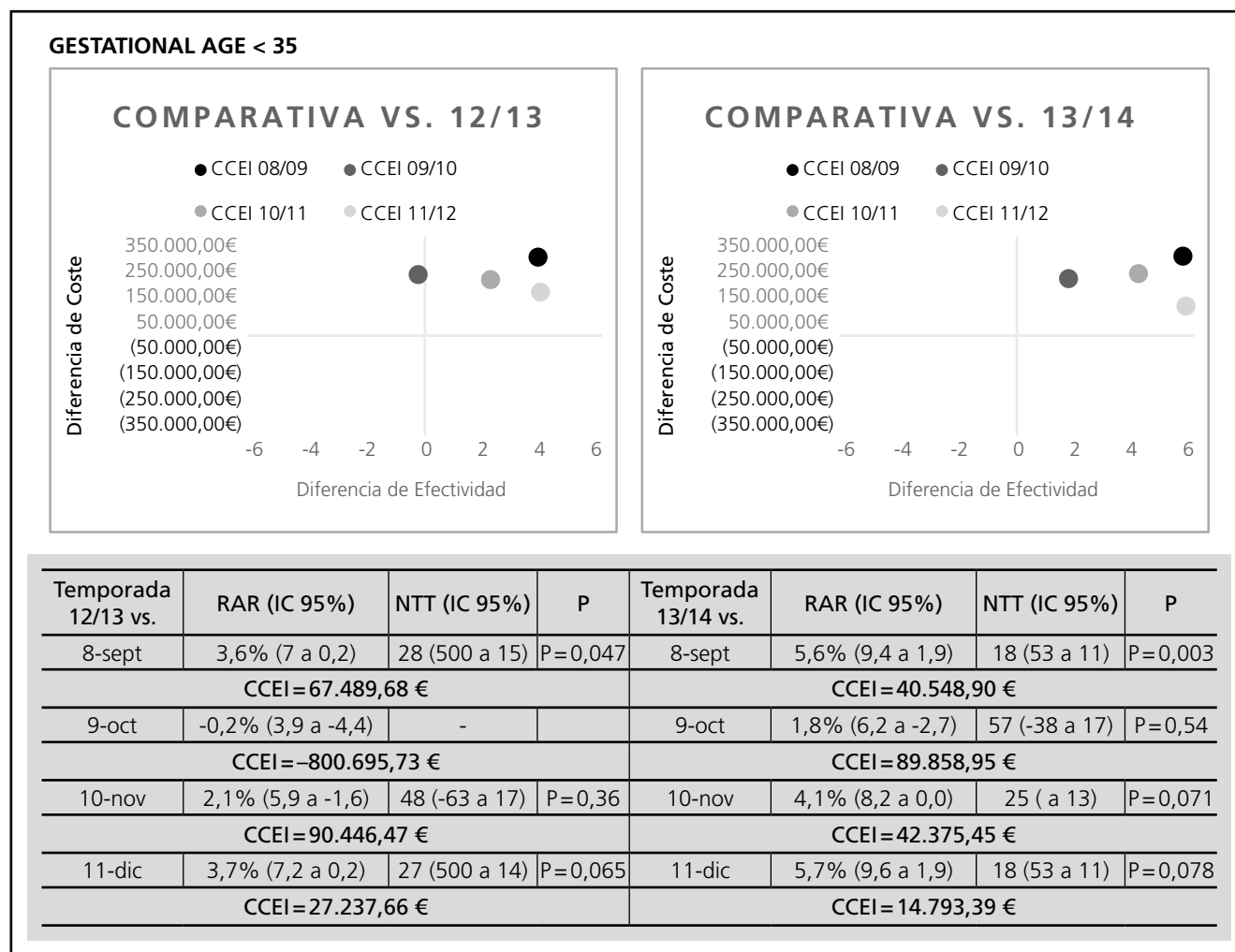


Figura 3. Comparativa entre temporadas para el estrato de EG < 35: efectividad y cociente coste efectividad incremental.

taría económicamente aceptable, estos resultados son excesivos para la mayoría de los supuestos clínicos reseñados.

Cabe señalar el mayor índice de ingresos encontrado con el protocolo ampliado en los datos acumulados para la EG < 29 y cuando comparamos individualmente las temporadas, este mayor índice se observa en la temporada 09/10. Esto puede deberse a que trabajamos con un número de ingresos por VRS muy pequeño en gran prematuros y a que la temporada 09/10 haya sido el resultado de una estación con mayor virulencia. Lo expuesto nos hace reflexionar sobre la necesidad de prolongar el estudio en el tiempo para minimizar las limitaciones antes descritas.

Debemos destacar los sesgos que se puedan derivar de que los datos de la etapa con el protocolo ampliado fueron retrospectivos y con el protocolo consensuado prospectivos, por lo que cabría esperar una tasa real de ingresos mayor a la descrita en las temporadas con el protocolo ampliado. Por otro lado, solamente se han contemplado los niños prematuros nacidos en nuestro

hospital, por lo que este dato puede estar infravalorado al no tener en cuenta los nacidos en otros centros sanitarios.

Nuestros resultados son compatibles con otros estudios coste efectividad, como el realizado por la Agencia de Valoración de Tecnologías de la Salud Británica de 2011, que llevó a cabo una revisión sistemática de la

Tabla 3. Distribución de ingresos por VRS por edad al ingreso

Rangos de edad	Temporada 12/13	Temporada 13/14
	Nº ingresos (%)	Nº ingresos (%)
0 - < 1 mes	38 (22,75)	31 (20,26)
1 - < 3 meses	68 (40,72)	66 (43,14)
3 - < 6 meses	37 (22,16)	29 (18,96)
6 - < 1 año	20 (11,98)	23 (15,03)
> 1 año	4 (2,39)	4 (2,61)

Tabla 4. Distribución de ingresos por VRS por EG

Rangos de EG (semanas)	Temporada 12/13	Temporada 13/14
	Nº ingresos (%)	Nº ingresos (%)
≤ 28 ^{+6 días}	2 (1,20)	1 (0,65)
29 – 31 ^{+6 días}	2 (1,20)	4 (2,61)
32 – 34 ^{+6 días}	10 (5,99)	14 (9,15)
> 35	153 (91,61)	134 (87,59)

evidencia científica para valorar el coste efectividad de palivizumab para la inmunoprofilaxis de la bronquiolitis del VRS. Incluyeron 13 estudios y realizaron un análisis por subgrupos con 256 combinaciones diferentes de factores de riesgo, llegando a la conclusión de que la profilaxis con palivizumab sólo sería coste-efectiva en ciertos subgrupos de pacientes que presenten DBP o cardiopatía congénita con una determinada EG o edad al inicio de la temporada¹⁴.

Otro estudio establece que la profilaxis sólo es efectiva en los prematuros con EPC y en los meses de alto riesgo de infección, de noviembre a enero, ascendiendo el coste por ingreso evitado en febrero y marzo a 47.145€ y 105.120€ respectivamente^{15,16}.

Un estudio reciente obtiene unos costes incrementales superiores a los nuestros -coste incremental para evitar un ingreso por bronquiolitis de 202.635\$- debido, principalmente, a costes más elevados del medicamento.¹

No obstante, podemos encontrar en la literatura estudios farmacoeconómicos con un balance coste efectividad o utilidad muy favorable al uso de palivizumab, que como ya hemos apuntado, se debe a las diferentes asunciones realizadas, siendo una de las principales la reducción de la mortalidad, además del sesgo encontrado por el financiador^{8,11-13}.

Así el estudio realizado en nuestro país en prematuros de EG de 32-35 semanas y dos o más factores de riesgo estimó el coste del año de vida ganado ajustado por calidad (AVAC) en 13.849 € con la perspectiva del Sistema Nacional de Salud y en 4.605 € con la perspectiva social⁸. Otros estudios realizados en Austria, Holanda y el Reino Unido obtienen unos coste del AVAC del orden de 20.704€ (prematuros ≤ 35 semanas de EG), 18.563€ (prematuros entre 32-35 semanas de EG) y 14.883€ (prematuros ≤ 35 semanas de EG) respectivamente. El diseño de estos estudios son modelos analíticos de decisión donde se realizan diferentes asunciones, entre ellas, una reducción relevante de la mortalidad¹¹⁻¹³.

Debemos destacar que el coste calculado de palivizumab por paciente coste-efectivo para un umbral de gasto de 30.000€ sería menos de la mitad del coste real de nuestros datos por paciente y temporada. Respecto a la tasa de ingresos debería ser alrededor del 10%; este dato es incluso menor al publicado por otros autores que establecen que la inmunoprofilaxis con palivizumab so-

lamente es coste-efectiva en pacientes de 23-36 semanas de EG, con 28 días de oxigenoterapia y dados de alta en los meses de septiembre a noviembre, periodo en el que el riesgo de hospitalización lo han establecido entre el 11-24,6%¹⁸⁻¹⁹.

Respecto del análisis pormenorizado de los niños que ingresaron en las temporadas 12/13 y 13/14, debemos tener en cuenta que son niños de corta de edad, con una mayor prevalencia de menores de 3 meses y que, respecto a la EG, un 90% son neonatos a término que no pertenecen a una población de alto riesgo, por lo que no podemos dejar de cuestionarnos la necesidad de la inmunoprofilaxis indiscriminada a todos los niños prematuros. Estos datos son acordes con los recogidos en diversas publicaciones donde se ponen de manifiesto los factores de riesgo asociados a la bronquiolitis aguda, como son tener hermanos en edad escolar, residencia rural, padres fumadores, escasa formación académica de los progenitores, ausencia de lactancia materna e historia familiar de alergia^{20,21}.

Las actuales recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (AAP) sobre la inmunoprofilaxis con palivizumab incluyen a prematuros de EG < 29 y de edad inferior a 12 meses al inicio de la temporada VRS. Para la EG > 29 el uso de palivizumab debe venir determinado por la existencia de algún factor de riesgo asociado como EPC (necesidad de oxígeno al menos durante 28 días desde el nacimiento); destacando asimismo entre estas recomendaciones la importancia de las medidas higiénico-sanitarias. Estas recomendaciones son similares a las establecidas por la Academia Canadiense, que en el grupo de EG < 29 acota la inmunoprofilaxis a pacientes con menos de 6 meses al inicio de la temporada y la clasifica como razonable pero no esencial cuando no tienen una patología asociada como EPC. Para pacientes de > 29 semanas de EG su uso no se recomienda si no tienen una enfermedad asociada, debido a la baja incidencia de hospitalización. Al igual que la AAP incide en las estrategias de educación sanitaria²²⁻²⁴.

Las últimas directrices sobre inmunización frente al VRS recogidas en el Green Book de 2015 del Reino Unido continúan incluyendo a pacientes prematuros sólo si presentan EPC, delimitando su coste-efectividad en base a la edad cronológica y EG²⁵.

La Sociedad Española de Neonatología no ha realizado ningún cambio en las directrices de uso de palivizumab en los prematuros de EG < 29 en el primer año de vida y para su segunda estación solamente si son < 9 meses. Para el grupo de 29-32 semanas de EG recomienda su uso si la edad al inicio de la estación es < de 6 meses y para la EG de 32-35 si tienen presentes dos factores de riesgo mayores²⁶.

El protocolo adoptado por consenso en nuestro hospital no ha supuesto un aumento significativo en las tasas de hospitalización en los pacientes prematu-

ros < 32 semanas de EG; en aquellos prematuros > de 35 semanas de EG se ha observado una mayor tasa de hospitalización sin que se haya podido demostrar una mayor eficiencia del protocolo ampliado frente al consensuado.

La infección por VRS se asoció con una sustancial morbilidad en nuestro medio, sin embargo la mayor parte de los pacientes ingresados en las temporadas con el protocolo consensuado no presentaban ciertos condicionantes médicos como EPC o prematuridad, sino otros factores de riesgo ambientales y sociales ya descritos, así como una corta edad postnatal al comienzo de la estación del VRS.

Las estrategias de prevención de la infección por el VRS deben ir más allá de la profilaxis con palivizumab y centrarse en programas de educación dirigidos a los padres o cuidadores, realizados desde los centros hospitalarios al alta del paciente, con independencia de su pertenencia a un grupo de riesgo.

Anexos

Anexo 1: protocolo ampliado para las temporadas 2008/2009 a 2011/2012.

1. Pacientes pretérmino

- 1.1 Edad gestacional \leq de 28 semanas y 6 días y con \leq 12 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.2 Edad gestacional entre 29-31 semanas y 6 días y con \leq 6 meses al inicio de la temporada o dados de alta durante la misma.
- 1.3 Edad gestacional entre 32 y 34 semanas y 6 días, con menos de 3 meses al inicio de la temporada epidémica y que cumpla al menos uno de los criterios siguientes:

- Asistir a guardería.
- Tener algún hermano u otro niño menor de 5 años que conviva en el mismo domicilio.

Estos niños recibirán inmunoprofilaxis mensual hasta cumplir 90 días de vida o finalice la epidemia (lo que ocurra antes). Se administrarán un máximo de tres dosis según el mes de nacimiento (los nacidos en Julio y Febrero, una dosis; los nacidos en Agosto y Enero dos dosis y los nacidos en Septiembre, Octubre, Noviembre y Diciembre tres dosis).

2. Paciente con enfermedad pulmonar crónica.

- 2.1 Niños menores de 2 años con displasia broncopulmonar que han requerido tratamiento (suplementos de oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) en los 6 meses anteriores al inicio de la estación del VRS o que son dados de alta durante la misma.

Anexo 2: protocolo consensuado para las temporadas 2012/2013 y 2013/20014.

1.-Pacientes prematuros y enfermedad pulmonar

- 1.1 Pacientes prematuros menores de 9 meses de edad al inicio de la temporada epidémica del virus respiratorio sincitial, con enfermedad pulmonar crónica que hayan necesitado oxígeno durante, **al menos 28 días de tratamiento desde el nacimiento.** (Especifiquen diagnóstico y edad gestacional en semanas).

Referencias

1. Watts KD, Goodman DM. Wheezing, bronchiolitis, and bronchitis. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1456-59.
2. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. En: Protocolos de Neonatología. [monografía en Internet]. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008 [acceso 2013] Disponible en: <http://www.aeped.es/documentos/protocolos-neonatologia>.
3. Barr F, Graham B. Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2013.
4. Crowe JE. Respiratory Syncytial virus. En: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, editores. Nelson Textbook of pediatrics. 19 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 1126-29.
5. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics 1998; 102: 531-7.
6. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras Aloy J, Quero J. and de Iris Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. Pediatr Infect Dis J. 2003; 22: 823-7.
7. Hervás D, Reina J, Yañez A, del Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV Bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012; 31:1975-81.
8. Lázaro y de Mercado P, Figueras J, Doménech E, Echániz I, Closa R, Wood MA et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial de 32-35 semanas en España. An Pediatr. 2006; 65(4): 316-24.
9. Smart KA, Lanctôt KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. J Med Econ. 2010; 13(3): 453-63.
10. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med 2011; 165(6):498-505.
11. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten M, Lebmeier M, and Wittenberg W. Cost-Effectiveness of Palivizumab Against Respiratory Syncytial Viral Infection in High-Risk Children in Austria. Clin Ther. 2008; 30: 749-60.
12. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. Journal of Medical Economics 2009; 12(4): 291-300.
13. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children A UK Analysis. Pharmacoeconomics 2007; 25 (1): 55-71.

14. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment* 2011; vol.15 n°5.
15. Rietveld E, Steyerberg EW, Polder JJ, Veeze HJ, Vergouwe Y, Huisman MWA, et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 493-8
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. *Evid Pediatr*. 2010; 6: 81.
17. Cody Meissner H, Kimberlin D. RSV Immunoprophylaxis: Does the Benefit Justify the Cost? *Pediatrics* 2013; 132: 915-18.
18. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27.
19. Comas F, Puigventós F, Martínez-López I, De Carlos JC, Fiol M, Delgado O. Palivizumab: evidencia, eficiencia y recomendaciones de la profilaxis del Virus Respiratorio Sincitial. *Gestión y Evaluación de Costes Sanitarios* 2002; 3 (4): 25-34.
20. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J. Estudios de Casos y Controles de los Factores de Riesgo Relacionados con la Infección por el Virus Respiratorio Sincitial que Precisa Hospitalización en Niños Prematuros de 33-35 Semanas de Edad Gestacional en España. *Pediatric Infect Dis J*. 2004; 23: 815-20
21. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Quero-Jiménez J, Fernández-Colomer B, Guzmán-Cabañas J, Echaniz-Urcelay I, et al. Risk Factors Linked to Respiratory Syncytial Virus Infection Requiring Hospitalization in Premature Infants Born in Spain at a Gestational Age of 32 to 35 Weeks. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 788-93.
22. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014; 134: 415-20.
23. Robison JL, Le Saux N, Canadian Paediatric Society. Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015; 20 (6): 321-26.
24. Bracht M, Basevitz D, Cranis M, Paulley R, Paes B. Practical Resources for Nurses and Other Health Care Providers Involved in the Care of Children at Risk for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Neonatal Netw*. 2012; 31(6): 387-400.
25. Public Health England. Respiratory Syncytial Virus. Green Book Chapter 27 a. Sep 2015. (acceso enero 2016) Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-the-green-book-chapter-27a>.
26. Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X, Comité de estándares de la SENeo. Actualización de las recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización del palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial. *An Pediatr*. 2015; 82: 199.e1-2.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Carballo N, de Antonio-Cuscó M, Echeverría-Esnal D, Luque S, Salas E, Grau S.
• Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review.
• Farm Hosp. 2017;41(2):187-203.

• Carballo N, de Antonio-Cuscó M, Echeverría-Esnal D, Luque S, Salas E, Grau S.
• Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática. Farm Hosp. 2017;41(2):187-203.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Community-acquired pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in critically-ill patients: systematic review

Neumonía comunitaria por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina en paciente crítico: revisión sistemática

Nuria Carballo, Marta de Antonio-Cuscó, Daniel Echeverría-Esnal, Sonia Luque, Esther Salas and Santiago Grau

Servicio de Farmacia, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital del Mar, Barcelona. Spain.

Abstract

Introduction: Community-acquired pneumonia (CAP) is associated with high morbidity and mortality rates. Despite methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) having often been associated with nosocomial pneumonia, the condition of some MRSA CAP patients is severe enough to warrant their being admitted to ICU.

Objective: The purpose of this study is to conduct a systematic review of the literature on antibiotic treatment of MRSA CAP in critically-ill patients.

Material and methods: An online search was conducted for locating articles on MRSA CAP in critically ill patients. Relevant publications were identified in PUBMED, the BestPractice database, UpToDate database and the Cochrane Library for articles published in English within the December 2001 - April 2016 time frame.

Results: A total of 70 articles were found to have been published, 13 (18.8%) having been included and 57 (81.4%) excluded. Cohort studies were predominant, having totaled 16 in number (20.7%) as compared to one sole cross-sectional study (3.5%).

Conclusions: The experience in the treatment of MRSA CAP in patients requiring admission to ICU is quite limited. Vancomycin or linezolid seem to be the treatments of choice for MRSA CAP, although there not be any specific recommendation in this regard. It may be useful to use alternative routes, such as

Resumen

Introducción: La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está relacionada con unas tasas elevadas de morbi-mortalidad. A pesar de que *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM) se ha relacionado frecuentemente con la neumonía nosocomial, algunos pacientes con NAC por este microorganismo revisten la suficiente gravedad como para precisar su ingreso en la UCI.

Objetivos: Efectuar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento antibiótico de la NAC por SARM en pacientes críticos.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda de artículos sobre NAC por SARM en el paciente crítico. Se identificaron las publicaciones pertinentes en PUBMED, BestPractice database, UpToDate database y Cochrane Plus Library para artículos publicados en inglés desde diciembre del 2001 hasta abril del 2016.

Resultados: Se encontraron 70 publicaciones, incluyendo 13 (18,8%) y excluyendo 57 (81,4%). Predominaron los estudios de cohortes con un total de 6 (20,7%), frente a una única publicación en forma de estudio transversal (3,5%).

Conclusiones: La experiencia en el tratamiento de la NAC por SARM en pacientes que precisen ingreso en la UCI es muy limitada. La vancomicina o el linezolid parecen ser las terapias en las que se dispone de una mayor experiencia, aunque no existe ninguna recomendación específica al respecto. Puede ser útil la utilización de vías alternativas como la nebulizada,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sgrau@parcdesalutmar.cat (Santiago Grau).

Recibido el 4 de julio de 2016; aceptado el 29 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10591



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

administration via aerosolized antibiotics, continuous infusion or in association with other antibiotics.

KEYWORDS

MRSA; CAP; Critically-ill patient; Aerosolized antibiotic

Farm Hosp. 2017;41(2):187-203

Introduction

Community-acquired pneumonia (CAP) is associated with high morbidity and mortality rates often giving rise to hospital admissions, especially among elderly patients¹. In the "Global Burden of Disease Study", the pneumonias within the context of lower respiratory tract infections were found to be the fourth-ranked cause of global mortality and the second-ranked cause of loss of potential years of life². In a review conducted for the purpose of determining the incidence rate and the risk factors regarding CAP being acquired by adults in Europe, the major co-morbidities found to exist included chronic respiratory, cardiovascular and cerebrovascular diseases, Parkinson's disease, epilepsy, dementia, dysphagia, HIV infection or chronic kidney or liver disease, which double or quadruple the probability of acquiring this disease³.

The CAP incidence in Europe rose from 1.07-1.20 to 1.54-1.70 cases per 1,000 persons per year³. A study conducted in the area of Tarragona involving the participation of 3 hospitals (Joan XXIII, Santa Tecla and Pius Hospital) and 8 primary care centers (Tarragona-Valls, Bonavista-La Canonja, Torreforta-La Granja, Sant Pere i Sant Pau, Tarraco, Sant Salvador, Salou and Valls) included 11,240 persons age 65 or older and showed the CAP incidence to increase significantly with age, having totaled an incidence of 9.90 cases per 1,000 persons per year within the 65-74 age range as compared to the 29.40 cases per 1,000 persons per year in persons over 85 years of age ($p < 0,001$)⁴.

Nosocomial pneumonia is one of the most frequent infections in critically-ill patients⁵. From the etiological standpoint, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) is one of the most prevalent microorganisms in this infection and may be found in 27% of the critically-ill patients who have this infectious disease⁶. Despite methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) having often been associated with nosocomial pneumonia in patients admitted to ICU, MRSA CAP in Europe is estimated to fall within the range of 0.51-0.64 cases per 100,000 inhabitants, entailing a mortality rate of 10%-25% in patients requiring hospitalization⁷.

In order to select the best option for treating MRSA community-acquired pneumonia, it is indispensable to know both the clinical characteristics of the patients and the pharmacokinetic variations which have a bearing on the concentrations of the antibiotics used in their treatment, as well as their sensitivity to MRSA.

administración en perfusión continua o en asociación con otros antibióticos.

PALABRAS CLAVE

SARM; NAC; Paciente crítico; Antibiótico inhalado

Farm Hosp. 2017;41(2):187-203

The purpose of this review is to conduct a systematic review of the literature on the antibiotic treatment of MRSA CAP in critically-ill patients.

Material and methods

A thorough online search was conducted of the bibliography published on MRSA CAP in critically-ill patients. The relevant publications were identified in PUBMED, the BestPractice database, UpToDate database and the Cochrane Plus Library for articles published in English within the December 2001 – April 2016 time frame. The key words used for this search were: "pneumonia" and "critically ill" or "intensive care unit" and "methicillin resistant staphylococcus aureus" and "community-acquired". On the basis of the articles found in the search, a manual search was conducted in the reference lists for the purpose of identifying the relevant articles.

Figure 1 includes meta-analyses, systematic reviews and revisions, clinical trials, observational studies, clinical practice manuals, consensus conferences and abstracts in English. Those articles on *in-vitro* efficacy, animal model studies, pediatric studies and those not including a diagnosis of CAP or whenever the article included CAP of a different etiology and did not make a specific analysis of the results of the MRSA CAP cases, termed as being non-specific in approach, were excluded. Two independent reviewers took part in the process of selecting the articles and, in view of any discrepancy, a third senior reviewer having made the selection.

Results

A total of 70 potentially-relevant articles were identified. After having conducted a complete review of the texts, a total of 13 studies (18.84%) met the requirements for inclusion, a total of 57 (81.4%) having been excluded (Table 1). The cohort studies were predominant, having totaled six in number (20.69%) as compared to one sole article published on a cross-sectional study (3.45%).

Discussion

The information available on the treatment of MRSA community-acquired pneumonia in patients requiring admission to ICU is quite limited. This paucity of information could be due to the studies having focused mainly

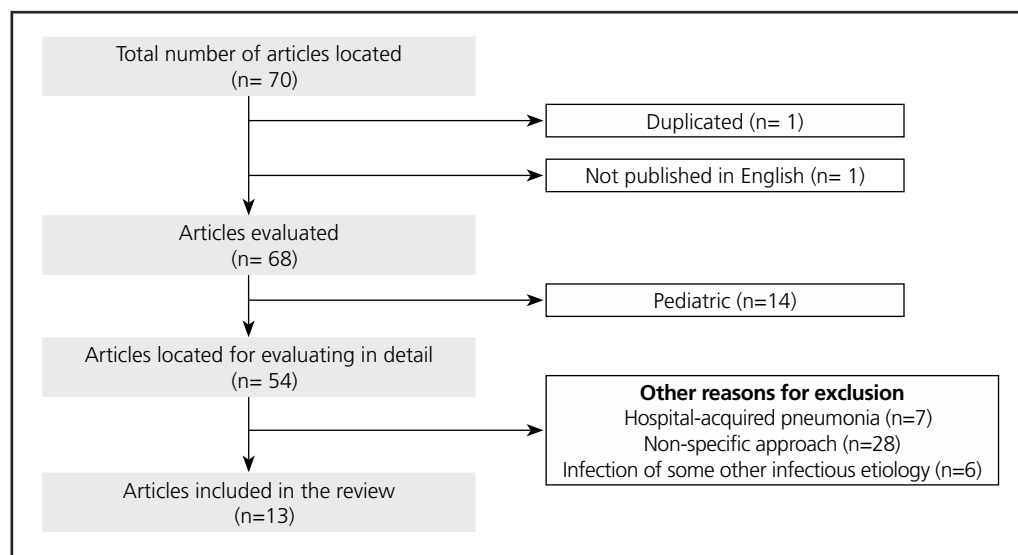


Figure 1. Distribution of the studies located.

on nosocomial pneumonias. However, this disease shows itself to be significantly relevant in clinical practice, given that it is associated with a high mortality rate⁸.

In the present systematic review, the predominant treatment in this infectious entity was found to be vancomycin. In addition thereto, as a major limitation, the studies have focused on populations affected by different etiological agents and not solely on MRSA, which totaled only a minor percentage.

Vancomycin has been the treatment of choice in recent years. However, the difficulty of achieving therapeutic levels at the pulmonary level, in conjunction with the current controversy concerning the influence of the minimum inhibitory concentration (MIC) on the efficacy of vancomycin has led to other treatment alternatives being sought⁹. In this regard, MRSA strains with a MIC for vancomycin ≥ 1.5 mcg/ml have been found to be associated with worse clinical outcomes in different types of infections¹⁰.

However, one must bear in mind that none of the studies analyzed specifically deal with the impact of higher vancomycin MICs on the prognosis of MRSA CAP patients, unlike what has been studied in MRSA nosocomial pneumonia¹¹.

To deal with all of these limitations, the combination of rifampicin and vancomycin has recently been evaluated in one review, showing a possible benefit on the treatment of MRSA pneumonia, although it has not as yet been specifically evaluated in MRSA CAP¹¹.

Linezolid is an antibiotic which has widely demonstrated its efficacy in treating pneumonia⁹, although no specific experience in MRSA CAP currently be available. However, given its ability to reach high concentrations in the pulmonary epithelial lining fluid^{12,13}, it could be an effective alternative for the treatment of MRSA community-acquired pneumonia. Additionally, its use could be especially indicated in patients diagnosed with MRSA CAP who produce Pantone-Valentine Leukocidin (PVL), ta-

king into account the ability of linezolid to inhibit the production of this toxin^{14,15}. Another of the advantages of using linezolid is its excellent pharmacokinetics, making a sequenced treatment from the intravenous route to the oral route possible due to its 100% bioavailability¹⁶.

Other antibiotics available on the market for treating MRSA CAP are telavancin, ceftobiprole (neither of which are not marketed in Spain), ceftaroline, clindamycin and cotrimoxazole. Telavancin has not been evaluated for MRSA CAP, but rather for the treatment of the hospital-acquired pneumonia (HAP) caused by this microorganism¹⁷. As far as the two cephalosporins are concerned, the only published studies available provide a low degree of scientific evidence, such cohort studies including a small number of patients or case series. In the case of the use of ceftobiprole, a clinical study is available comparing it to ceftriaxone, making it possible to add linezolid to this branch in view of clinical signs and symptoms of suspected MRSA¹⁸. This study revealed ceftobiprole not to be inferior to the drug with which it was compared. As far as the use of ceftaroline in CAP, there are only two clinical trials available, but they excluded patients admitted to the ICU in whom MRSA infection was confirmed.

The use of clindamycin is described only to a minor degree in patients diagnosed with MRSA CAP. However, the use of clindamycin associated with linezolid provided good results in comparison to the vancomycin and rifampicin combination, given its ability to block PVL in the case of a critically-ill patient diagnosed with MRSA CAP¹⁵.

As far as cotrimoxazole is concerned, just as in the case of clindamycin, there is little evidence as to its use in MRSA CAP. Bearing in mind the major activity of both of these antimicrobials combatting out-of-hospital MRSA strains, as well as their easy handling on being possible to administer orally or intravenously, they theoretically seem to be treatment alternatives of interest for the treatment of MRSA CAP¹⁹. However, it is advisable to

stress the absence of clinical evidence of these antibiotics for this indication.

Critically-ill patients show widely-varying pharmacokinetics regarding antibiotics²⁰. Multiple organ failure, increased volume of distribution (hypoalbuminemia, resuscitation fluids, shock, edemas...), as well as the use of vasoactive drugs and extracorporeal circuits can give rise to a high degree of variability in the plasma concentrations²⁰. As a result of all of the foregoing, different treatment strategies have been studied in an attempt to achieve a greater stability in the plasma concentrations, such as the administration of antibiotics in continuous infusion for those of time-dependent bactericidal activity.

This high degree of variability in the plasma concentrations gives rise to a great deal of uncertainty regarding the final quantity of antimicrobial reaching the site of infection, the lung in this case. In this regard, more selective administration routes have been studied, making it possible to achieve a higher concentration at the site of infection with less of a risk of adverse systemic effects. One such technique is the administration of aerosolized antibiotics.

In the present review, all of the studies analyzed the different treatments for MRSA CAP when the antimicrobials were administered as in standard practice, that is to say, in intermittent intravenous infusion. However, there are alternative treatment strategies, given that both linezolid and vancomycin could be administered in continuous infusion, and other administration routes could be used, such as via aerosolized administration, although there is no information of MRSA CAP.

Continuous infusion of vancomycin has not shown itself to provide efficacy-related benefits in comparison to intermittent administration in patients with different diseases, although it apparently might cause a lesser degree of nephrotoxicity²². However, its potential benefit in MRSA CAP is unknown, given that it has not been studied specifically.

In the case of linezolid, limited information exists on its administration in continuous infusion, said information having to do mainly with HAP²³. A clinical case was presented recently in the form of a poster and oral presentation involving a critically-ill patient diagnosed with MRSA necrotizing pneumonia. After having initially undergone therapy with vancomycin, given the resulting poor evolution, linezolid in continuous infusion was started at higher than standard dosages of 600 mg/12 h, which enable the patient to show a proper evolution with clinical cure²⁴.

Another more innovative strategy with a promising future lies in the administration of certain aerosolized antibiotics, given that the concentrations reached in the pulmonary lining fluid can be of less than 50% of those detected via plasma²⁵. One of the possible tools for remedying this problem would be the use of aerosolized antibiotics, the use of which is scarcely repor-

Table 1. Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
Griffin et al., 2012 (Germany) ²⁷	621 Critically-ill patients diagnosed with CAP 57 (9%) empirical MRSA treatment 564 (91%) standard empirical treatment	Multi-center, retrospective cohort study	Vancomycin Linezolid	In-hospital mortality	RR 1.69; 95% CI 0.91-3.13/ RR 1.4; 95% CI 0.80-2.32. p=0.16/0.25
				28-day mortality	RR 0.89; 95% CI 0.49-1.60/ RR 0.97; 95% CI 0.65-1.44. p=0.81/0.87
				Time of clinical stability	HR 0.51; 95% CI 0.21-1.20/ HR 0.64; 95% CI 0.38-1.08. p=0.14/0.10
				Hospital stay	HR 0.52; 95% CI 0.22-1.26/ HR 0.85; 95% CI 0.53-1.37. p=0.15/0.50

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included									
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention				
Charu et al., 2010 (USA) ²⁸	128 CAP patients 73 MSSA CAP and 55 MRSA CAP	Single-center case-control study	Vancomycin Linezolid Tigecycline	Inappropriate therapy	n (%) MRSA n (%) MSSA				
				In-hospital mortality	24 (44)/ 13 (18); p=0.0015				
				Admission to ICU	12 (22)/ 19(26) p =0.678				
				Mechanical ventilation	41 (75)/60(82); p =0.382				
				Admission charges	32(58)/56(77); p =0.034				
117,849/135,784; p =0.510									
Ah YoungLeem et al., 2013 (Korea) ²⁹	78 MRSA pneumonia patients 57 (73%) HCAP and 21 (27%) CAP	Case-control study	Gentamicin Ciprofloxacin Clindamycin Erythromycin Arbekacin Fusidic Acid Mupirocin Nitrofurantoin Oxacillin Cefoxitin Penicillin g Quinupristin/dalfopristin Rifampicin Cotrimoxazole Teicoplanin Tetracycline Tigecycline Telithromycin Linezolid Vancomycin	Pneumonia Severity Index Score	n (%) CAP/n (%) HCAP				
				Intubation rate	151/ 142				
				Admission to ICU	8(38.1)/10(17.5); p =0.072				
				28-day mortality	9(42.9)/13(22.8); p =0.095				
				3(14.3)/15(26.3); p =0.368					
				Obad et al., 2014 (Spain/Argentina) ³⁰	16 MRSA CAP patients in two geographical areas	Cohort study	Vancomycin Cotrimoxazole Linezolid Clindamycin	Admission to ICU	N(%)
								Early mortality (< 48 h)	5 (31.3)
								Global mortality (< 30 days)	3 (18.7)
								Appropriate empirical treatment	4 (25)
								11 (68.8)	

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
Moran et al., 2011 (USA)	627 patients hospitalized with CAP at 12 university-affiliated emergency departments. 14 (7.3%) MRSA and 581 (92.7%) Non-MRSA	Cross-sectional	Penicillin Carbapenems Clindamycin Macrolides Cotrimoxazole Rifampicin Fluoroquinolones Tetracycline Linezolid Others	MRSA-associated factors	n (%) MRSA/n (%) Non-MRSA; RR 95%CI Prior MRSA infection: 2(17)/13(2); 7.6 (1.9-27) Contact with health care: 3(23)/30(5); 5.0 (1.5-16) Contact with patient with skin infection within last month: 2(15)/18(3); 5.1 (1.3-18) Intubation: 2(14)/12(2); 6.9 (1.8-23) Vasopressor drugs: 2(14)/9(2); 8.8 (2.3-28) Comatose state: 2(14)/10(2); 8.1 (2.1-26) Mortality in emergency: 1(7)/1(0.2); 23 (4.1-44)
Hota et al., 2011 (USA) ³²	Patients hospitalized with S. aureus infection admitted to ICU within first week admitted. Evaluate whether the USA300 strain of MRSA which causes CAP causes more severe infections than other strains of MRSA	Case-control study		MRSA CAP incidence in 2000 MRSA CAP incidence in 2007 Severe infection incidence in 2000 Severe infection incidence in 2007	- They are not association with more severe infection or death than other strains of MRSA - Greater risk of severe infection: patients with USA300 strain and embolic pulmonary infiltrates and bacteremia[OR]: 31.41 [CI]: 6.40-154.23 70 cases per 100,000 396 cases per 100,000 [RR]: 5.3 [CI]: 4.47-6.27 5 cases per 100,000 17 cases per 100,000 [RR]: 3.4 [CI]: 1.67-6.43
F.Sosa et al., 2010 (USA) ³³	CAP patient age 24 admitted to ICU	Clinical case	Azithromycin Linezolid Rifampicin	Description of a single clinical case	Complete cure after having taken various antibiotics such a linezolid, vancomycin and rifampicin.
Hernando et al., 2009 (Colombia) ³⁴	Two PVL-positive MRSA CANP patients secreting PVL	Series of cases	Vancomycin Ceftriaxone Linezolid	Describe the first cases of MRSA CAP in adults in Colombia	Favorable clinical evolution Case 1: full treatment with vancomycin and release w/o needing antimicrobials Case 2: full treatment with vancomycin in homecare

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Greece, USA) ³⁵	MRSA CAP patients (n = 76) versus MSSA CAP patients (n = 31) secreting PVL	Systematic Review	Fluoroquinolones Aminoglycosides Clindamycin Linezolid Rifampicin Carbapenems Macrolides Ureidopenicillins Antistaphylococcal penicillins Other β -lactam antibiotics Cotrimoxazole Tetracyclines Daptomycin Fusidic Acid Phosphomycin	Initial antimicrobial treatment Factors associated with mortality	50.8 % MRSA CAP/92 % MSSA CAP - flu-like symptoms (p < 0.001) - multiple organ failure (p < 0.001) - admission to ICU (p < 0.001) - mechanical ventilation (p < 0.001) - leukopenia (p < 0.001) - shock (p = 0.001) - developing complications (p = 0.003) - venous thrombosis (p < 0.001) - widespread intravascular coagulation (p = 0.03) - acidosis (p = 0.012) - skin rash (p = 0.024) - ARDS (p = 0.021) - necrotizing pneumonia (p = 0.026) - use of macrolides following culture results (p = 0.011).
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Greece, USA) ³⁶	114 patients diagnosed with MRSA CAP	Systematic Review	Vancomycin Linezolid	Evaluate the incidence, the characteristics and the health outcomes of the patients with MRSA CAP Flu-like symptoms Mortality Length of hospital stay Length of time in ICU Factors associated with mortality	41 % of the patients 49/110 (44.5%) 38.1 \pm 24.9/8.3 \pm 11.7 days 18.9 \pm 13.6 y 6.8 \pm 9.7 days - The factors associated with mortality were: - multiple organ failure (p < 0.001) - leukopenia (p < 0.001) - admission to ICU (p < 0.001) - mechanical ventilation (p < 0.001) - treatment with aminoglycosides following culture results (p < 0.001) - shock (p = 0.001) - acute respiratory distress syndrome (p = 0.001) - flu-like symptoms (p = 0.008) - widespread intravascular coagulation (p = 0.042) - rash (p = 0.04).
L. N. Baldwin et al., 2008 (UK) ³⁷	Sixty-two yr. old female PVL-positive MRSA CAP patient admitted to ICU with septic shock and multiple organ failure	Clinical case		Description of a single clinical case	Following very slow evolution with inappropriate treatment (ticarcillin clavulanic acid, clarithromycin and y gentamicin), showing favorable evolution and cure following changeover to angiogram-controlled treatment with vancomycin and rifampicin.

Table 1. (cont.) Results of the published studies

Table. Characteristics of the studies included					
Source (country)	Population	Study design	Antibiotics	Variables	Results of the intervention
José Sifuentes-Osorio et al., 2006 (Spain) ³⁸	Patient, age 27, admitted to ICU diagnosed with sepsis (bacteremia and multilobar MRSA pneumonia) and severe acute post-alcoholic pancreatitis	Clinical case	Vancomycin	Description of a single clinical case	Following 6 weeks of treatment with vancomycin, the patient showed a favorable evolution.
Jeffrey D. Schlaudecker, 2009 (USA) ³⁹	Female, age 26, admitted to ICU diagnosed with MRSA CAP	Clinical case	Vancomycin Linezolid	Description of a single clinical case	Patient presented refractoriness to prior treatment with moxifloxacin and who, following antibiotic being taken and changeover to linezolid, showed favorable evolution after completing 8 days of therapy.
CA-MRSA: Community-acquired methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> RR: Relative Risk HR: Hazard Ratio OR: Odds Ratio CI: Confidence Interval CAP: Community-acquired pneumonia HAP: Hospital-acquired pneumonia ICU: Intensive Care Unit MRSA: Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> MSSA: Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> HCAP: Healthcare-associated pneumonia PVL: Panton-Valentine Leukocidin					

ted in the literature. This administration route makes it possible to achieve local levels much higher than the serum levels (by following a suitable technique, the levels could be increased by up to 650%)²⁵, with a lower systemic concentration of antibiotic and hence a lesser risk of adverse effects²⁶.

Conclusions

Myriad active molecules are available for combating MRSA which have been used in the treatment of pneumonia, although the experience in patients with MRSA CAP requiring admission to ICU is quite limited. Especially in critically-ill patients, vancomycin or linezolid are apparently the treatments of choice for treating MRSA CAP, although there not be any specific recommendation in this regard. The clinical pharmacist may be useful in recommending and providing advice concerning alternative strategies for administering certain specific antibiotics, such as linezolid or vancomycin, both of which can be administered in continuous infusion or in association with other antibiotics. Clinical pharmacists may also be useful in assessing alternative routes, such as aerosolized, all of which are options with a promising future in treating this disease.

However, the clinical efficacy of these treatment strategies has not been evaluated in MRSA CAP, thus substantiating the need of conducting future studies on this infectious disease with a high morbidity and mortality rate.

References

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC public health* 2008;8:222.
5. Palomar M ÁLF, Olaechea P, López Pueyo MJ, Gimeno R, Gracia Arnillas MP, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sépsis 2015.
6. Michael E. Klepser. Aerosolized antibiotics for the treatment of nosocomial pneumonia. *Medscape* 2012
7. Vardakas KZ, Matthaiou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *The European respiratory journal* 2009;34:1148-58.
8. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine* 2007;86:103-11.
9. Park SY, Oh IH, Lee HJ, et al. Impact of reduced vancomycin MIC on clinical outcomes of methicillin-resistant *Staphylococ-*

- cus aureus bacteremia. Antimicrobial agents and chemotherapy 2013;57:5536-42.
10. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, *et al*. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:621-9.
 11. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Expert opinion on pharmacotherapy 2008;9:1463-79.
 12. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. The Journal of antimicrobial chemotherapy 2003;51:1431-4.
 13. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. Antimicrobial agents and chemotherapy 2002;46:1475-80.
 14. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? Current opinion in infectious diseases 2015;28:164-70.
 15. Soavi L, Signorini L, Stellini R, *et al*. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive 2011;19:42-4.
 16. Clemett D, Markham A . Linezolid. Drugs 2000;59:815-27.
 17. Sandrock CE, Shorr AF. The role of telavancin in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2015;61 Suppl 2:S79-86.
 18. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr., *et al*. A randomised, double-blind trial comparing ceftazidime medocaril with ceftioxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. International journal of antimicrobial agents 2012;39:240-6.
 19. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2011;52:e18-55.
 20. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias 2015;39:563-72.
 21. Zarogoulidis P, Kioumis I, Lampaki S, *et al*. Optimization of nebulized delivery of linezolid, daptomycin, and vancomycin aerosol. Drug design, development and therapy 2014;8:1065-72.
 22. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. International journal of antimicrobial agents 2016;47:28-35.
 23. Ademirci C, Fallani S, Cassetta MI, *et al*. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. International journal of antimicrobial agents 2008;31:122-9.
 24. De Antonio Cuscó M, Carballo Martínez N, Luque Pardos S, Echeverría-Ensal D, Muñoz Bermudez R, Grau Cerrato S. Aplicación de diversas estrategias terapéuticas en el tratamiento antibiótico de una neumonía necrotizante en un paciente crítico. Congreso SEFH 2015 2015.
 25. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. Expert review of anti-infective therapy 2011;9:993-1000.
 26. Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, *et al*. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. Drug design, development and therapy 2013;7:1115-34.
 27. A. T. Griffin, P. Peyrani, T. L. Wiemken, *et al*. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. Infection 2013 41:517-523.
 28. Charu Taneja, Nadia Haque, Gerry Oster, *et al*. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia J Hosp Med. 2010 Nov-Dec;5(9):528-34.
 29. Ah Young Leem, Won Jai Jung, Young Ae Kang, *et al*. Comparison of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. Yonsei Med J 2014; 55(4):967-974.
 30. Mora Obed, Carolina García-Vidal, Pedro Pessacq, *et al*. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014 Jan;32(1):23-7.
 31. Gregory J. Moran, Anusha Krishnadasan, Rachel J. Gorwitzet, *et al*. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as an Etiology of Community-Acquired Pneumonia. CID 2012:54.
 32. Bala Hota, Rosie Lyles, Jean Rim, *et al*. Predictors of Clinical Virulence in Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: The Importance of USA300 and Pneumonia. CID 2011:53
 33. André's F. Sosa, Gisela Banauch. A 24-year-old man with cough, rhabdomyolysis, and pneumomediastinum. J Intensive Care Med. 2012 Feb;27(1):55-7.
 34. Carlos Hernando Gómez, Ana María Perilla, Camilo González *et al*. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la metilicina: reporte de dos casos en Colombia. Biomédica 2009;29:523-30
 35. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaïou, M.E. Falagas. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Panton-Valentine leukocidin. Int J Tuberc Lung Dis 2009;13(12):1476-1485.
 36. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaïou, M.E. Falagas. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. Eur Respir J 2009; 34: 1148-1158
 37. L. N. Baldwin, A. D. Lowe. Pantón-valentine leukocidin associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and review of interim guidelines Anaesthesia, 2008, 63, pages 764-766
 38. José Sifuentes-Osornio, Santiago Pérez-Patrigeon. *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina: la sombra de una amenaza permanente. Revista de Investigación Clínica 2006; 58(6): 598-607
 39. Jeffrey D. Schlaudecker. A refractory case of community-acquired pneumonia. J Fam Pract. 2009 Nov;58(11):573-5.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) está relacionada con unas tasas elevadas de morbi-mortalidad que originan con frecuencia ingresos hospitalarios, especialmente en pacientes de edad avanzada¹. En el "Global Burden of Disease Study" se observó que las neumonías en el contexto de las infecciones del tracto

respiratorio inferior ocupaban la cuarta causa de mortalidad global y la segunda causa de pérdida de años de vida². En una revisión que tuvo como objetivo determinar la incidencia y los factores de riesgo para la adquisición de NAC en adultos europeos se observó que la presencia de comorbilidades, entre las que destacan enfermedades respiratorias, cardiovasculares y cerebrovasculares crónicas, enfermedad de Parkinson, epilepsia,

demencia, disfagia, infección por VIH o enfermedad crónica renal o hepática aumentaban entre 2 y 4 veces la probabilidad de adquisición de esta patología³.

La incidencia de NAC en Europa osciló entre 1,07-1,20 y 1,54-1,70 por 1000 personas-año³. Un estudio efectuado en la región de Tarragona, donde participaron 3 hospitales (Joan XXIII, Santa Tecla y Pius Hospital) y 8 centros de atención primaria (Tarragona-Valls, Bonavista-La Canonja, Torreforta-La Granja, Sant Pere i Sant Pau, Tarraco, Sant Salvador, Salou, y Valls), que incluyó a 11.240 personas de edad igual o superior a 65 años mostró que la incidencia de NAC aumentaba significativamente con la edad, alcanzando una incidencia de casos de 9,90 por 1000 personas-año en el rango de edad 65-74 años frente a 29,40 por 1000 personas-año en el de mayores de 85 años ($p < 0,001$)⁴.

La neumonía nosocomial es una de las infecciones más frecuentes en el paciente crítico⁵. Desde el punto de vista etiológico, *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) es uno de los microorganismos más prevalentes en esta infección, pudiendo estar presente en el 27% de los pacientes críticos con esta patología infecciosa⁶. A pesar de que *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (SARM) se ha relacionado frecuentemente con la neumonía nosocomial en pacientes ingresados en UCI, se estima que la incidencia de NAC por SARM en Europa oscila entre 0,51-0,64 casos por 100.000 habitantes, presentando una mortalidad en los pacientes que requieren hospitalización de entre el 10 y el 25%⁷.

Para seleccionar la mejor opción terapéutica de la neumonía comunitaria por SARM es imprescindible el conocimiento tanto de las características clínicas de los pacientes como de las variaciones farmacocinéticas que afectan a las concentraciones de los antibióticos empleados en su tratamiento, así como la sensibilidad de estos al SARM.

El objetivo de esta revisión es efectuar una revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento antibiótico de la NAC por SARM en pacientes críticos.

Material y métodos

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en la bibliografía publicada sobre NAC por SARM en el paciente crítico. Se identificaron las publicaciones pertinentes en PUBMED, BestPractice database, UpToDate database y Cochrane Plus Library para artículos publicados en inglés desde diciembre del 2001 hasta abril del 2016. Las palabras clave utilizadas para esta búsqueda fueron: "pneumonia" and "critically ill or intensive care unit" and "methicillin resistant staphylococcus aureus" and "community acquired". A partir de los artículos obtenidos en la búsqueda, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los mismos para identificar los artículos relevantes.

En la figura 1 se han incluido meta-análisis, revisiones sistemáticas y revisiones, ensayos clínicos, estudios observacionales, guías de práctica clínica, conferencias de consenso y abstracts en inglés. Se han excluido aquellos artículos de efectividad in vitro, estudios en modelos animales, estudios en pediatría y aquellos cuyo diagnóstico no incluía NAC o cuando el artículo incluía NAC de distinta etiología y no hacía un análisis específico del resultado de las producidas por SARM, definido como de abordaje no específico. En la selección de los artículos han participado dos revisores independientes y, cuando existía discrepancia, un tercer revisor senior es el que ha realizado la selección.

Resultados

Un total de 70 artículos potencialmente relevantes fueron identificados. Después de llevar a cabo una revisión completa de los textos, 13 (18,84%) estudios

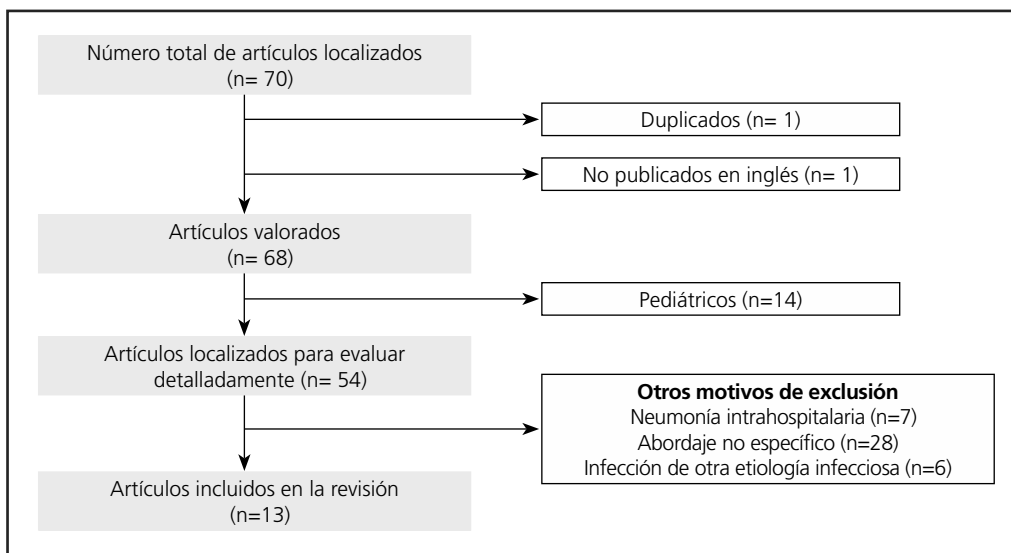


Figura 1. Distribución de los estudios localizados.

cumplieron los criterios de inclusión y se excluyeron 57 (81,4%) (Tabla 1). Predominaron los estudios de cohortes con un total de 6 (20,69%) frente a una única publicación en forma de estudio transversal (3,45%).

Discusión

La información disponible sobre el tratamiento de la neumonía comunitaria por SARM en pacientes que precisan de ingreso en UCI es muy limitada. Esta falta de información podría ser debida a que los estudios se han centrado mayoritariamente en las neumonías nosocomiales. Sin embargo, esta patología presenta una relevancia significativa en la práctica clínica ya que se relaciona con una elevada tasa de mortalidad⁸.

En la presente revisión sistemática se observó que el tratamiento predominante en esta entidad infecciosa fue la vancomicina. Además, y como importante limitación, los estudios se han enfocado en poblaciones afectadas por distintos agentes etiológicos y no únicamente SARM, que se incluyó en una baja proporción.

Vancomicina ha sido el tratamiento de elección en los últimos años. Sin embargo, la dificultad de conseguir niveles terapéuticos a nivel pulmonar, unido a la controversia existente en torno a la influencia de la concentración mínima inhibitoria (CMI) en la eficacia de la vancomicina ha conllevado a la búsqueda de otras alternativas terapéuticas⁹. En este sentido, se ha observado que cepas de SARM con una CMI para la vancomicina $\geq 1,5$ mcg/ml se relacionan con peores resultados clínicos en diversos tipos de infección¹⁰.

Sin embargo, hay que considerar que ninguno de los estudios analizados hace referencia específicamente al impacto del aumento de las CMI de vancomicina en el pronóstico de los pacientes con NAC por SARM, a diferencia de lo que se ha estudiado en la neumonía nosocomial por SARM¹¹.

Para hacer frente a todas estas limitaciones, recientemente la combinación de rifampicina y vancomicina ha sido evaluada en una revisión mostrando un posible beneficio en el tratamiento de la neumonía por SARM, si bien no ha sido evaluada específicamente en NAC por SARM¹¹.

Linezolid es un antibiótico que ha demostrado ampliamente su eficacia en el tratamiento de la neumonía⁹, aunque no se dispone de experiencia específica en la NAC por SARM. Sin embargo, dada su capacidad de alcanzar concentraciones elevadas en el líquido de revestimiento epitelial pulmonar^{12,13}, podría ser una alternativa eficaz para el tratamiento de la neumonía comunitaria por SARM. Además, su utilización podría estar especialmente indicada en pacientes diagnosticados de NAC por SARM productores de la leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), teniendo en cuenta la inhibición de la producción de esta toxina por parte del linezolid^{14,15}. Otra de las ventajas de su uso es que presenta una excelente farmacocinética que permite

Tabla 1. Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Griffin et al., 2012 (Alemania) ⁷	621 Pacientes críticos con diagnóstico de NAC 57 (9%) terapia empírica anti SARM 564 (91%) terapia empírica estándar	Cohortes retrospectivo multicéntrico	Vancomicina Linezolid	Mortalidad intrahospitalaria Mortalidad a los 28 días Tiempo de estabilidad clínica Estancia hospitalaria	RR o HR; 95% IC (no ajustado/ajustado) p (no ajustado/ajustado) RR 1,69; 95% CI 0,91-3,13/ RR 1,4; 95% CI 0,80-2,32. p=0,16/0,25 RR 0,89; 95% CI 0,49-1,60/ RR 0,97; 95% CI 0,65-1,44. p=0,81/0,87 HR 0,51; 95% CI 0,21-1,20/ HR 0,64; 95% CI 0,38-1,08. p=0,14/0,10 HR 0,52; 95% CI 0,22-1,26/ HR 0,85; 95% CI 0,53-1,37. p=0,15/0,50

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Charu et al., 2010 (EEUU) ²⁸	128 Pacientes con NAC 73 por SARM y 55 por SARM	Casos- controles unicéntrico	Vancomicina Linezolid Tigeciclina	Terapia inapropiada Mortalidad intrahospitalaria Admisión en UCI Ventilación mecánica Cargos de admisión	n (%) SARM/ n (%) SASM 24 (44)/ 13 (18); p=0,0015 12 (22)/ 19(26) p=0,678 41 (75)/60(82); p=0,382 32(58)/56(77); p=0,034 117.849/135.784; p=0,510
Ah YoungLeem et al., 2013 (Corea) ²⁹	78 pacientes con neumonía por SARM 57 (73%) NACS y 21 (27%) NAC	Casos- controles	Gentamicina Ciprofloxacino Clindamicina Eritromicina Arbekacina Ácido Fusídico Muporicina Nitrofurantoina Oxacilina Cefoxitina Penicilina G Quinupristina- dalfopristina Rifampicina Cotrimoxazol Telcoplanina Tetraciclina Tigeciclina Telitromicina Linezolid Vancomicina	Pneumonia Severity Index Score Tasa de intubación Admisión en UCI Mortalidad a los 28 días	n(%) NAC/n(%) NACS 151/ 142 8(38,1)/10(17,5); p=0.072 9(42,9)/13(22,8); p=0.095 3(14,3)/15(26,3);p=0.368
Obed et al., 2014 (España/Argentina) ³⁰	16 pacientes diagnosticados de NAC por SARM en dos zonas geográficas	Cohortes	Vancomicina Cotrimoxazol Linezolid Clindamicina	Ingreso en UCI Mortalidad precoz (<48 h) Mortalidad global (<30 días) Tratamiento empírico adecuado	N(%) 5 (31,3) 3 (18,7) 4 (25) 11 (68,8)

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
Moran et al., 2011 (EEUU)	627 pacientes hospitalizados en urgencias con diagnóstico de NAC en doce hospitales universitarios. 14 (7,3%) SARM y 581 (92,7%) No-SARM	Transversal	Penicilina Carbapenémicos Clindamicina Macrólidos Cotrimoxazol Rifampicina Fluoroquinolonas Tetraciclina Linezolid Otros	Factores asociados a SARM	n (%) SARM/n (%) No-SARM; RR 95% IC Infección previa por SARM: 2(17)/13(2); 7,6 (1,9-27) Contacto con la asistencia sanitaria: 3(23)/30(5); 5,0 (1,5-16) Contacto con paciente con infección de piel en el mes previo: 2(15)/18(3); 5,1 (1,3-18) Intubación: 2(14)/12(2); 6,9 (1,8-23) Drogas vasopresoras: 2(14)/9(2); 8,8 (2,3-28) Estado comatoso: 2(14)/10(2); 8,1 (2,1-26) Mortalidad en urgencias: 1(7)/1(0,2); 23 (4,1-44)
Hota et al., 2011 (EEUU) ³²	Pacientes hospitalizados con infección por <i>S. aureus</i> y admitidos en UCI en la primera semana de ingreso. Evaluar si la cepa USA300 de SARM que causa NAC provoca infecciones más severas que otras cepas de SARM	Casos- controles		Incidencia CA-SARM en 2000 Incidencia CA-SARM en 2007 Incidencia infección severa en 2000 Incidencia infección severa en 2007	-No se asocian a infección más severa o muerte que otras cepas de SARM -Mayor riesgo de infección severa: pacientes con cepa USA300 e infiltrados pulmonares embólicos y bacteriemia. [OR]: 31,41 [CI]: 6,40-154,23 70 casos por 100000 396 casos por 100000 [RR]: 5,3 [CI]: 4,47-6,27 5 casos por 100000 17 casos por 100000 [RR]: 3,4 [CI]: 1,67-6,43
F.Sosa et al., 2010 (EEUU) ³³	Paciente de 24 años ingresado en UCI con NAC	Caso clínico	Azitromicina Linezolid Rifampicina	Descripción de un caso clínico	Curación completa tras haber recibido varios antibióticos como linezolid, vancomicina y rifampicina
Hernando et al., 2009 (Colombia) ³⁴	Dos pacientes con NAC necrotizante por SARM PVL positivo	Series de casos	Vancomicina Ceftriaxona Linezolid	Describir los primeros casos de NAC por SARM en adultos en Colombia.	Evolución clínica adecuada Caso 1: completa terapia con vancomicina y alta sin necesidad de antimicrobianos Caso 2: completa terapia con vancomicina en hospitalización domiciliaria

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	VARIABLES	Resultado de la intervención
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Grecia, EEUU) ³⁵	Pacientes con NAC por SARM (n=76) frente a NAC por SASM (n=31) productores de PVL	Revisión Sistemática	Fluoroquinolonas Aminoglucósidos Clindamicina Linezolid Rifampicina Carbapenems Macrólidos Ureido-penicilinas Penicilinas anti-estafilococicas Otros β-lactámicos Cotrimoxazol Tetraciclinas Daptomicina Acido fusídico Fosfomicina	Tritamiento antimicrobiano inicial. Factores asociados a mortalidad	50,8 % NAC por SARM/92 % NAC por SASM - síntomas pseudogripales (p<0,001) - fallo multiorgánico (p < 0,001) - ingreso en UCI (p < 0,001) - ventilación mecánica(p< 0,001) - leucopenia (p < 0,001) -shock (p = 0,001) - desarrollo de complicaciones (p = 0,003) - trombosis venosa (p < 0,001) - coagulación intravascular diseminada (p= 0,03) - acidosis (p = 0,012) - erupción cutánea (p = 0,024) - SDRA (p = 0,021) - neumonía necrotizante (p = 0,026 - uso de los macrólidos después de resultados del cultivo (p = 0,011).
K. Z. Vardakas et al., 2009 (Grecia, EEUU) ³⁶	114 pacientes diagnosticados de NAC por SARM	Revisión Sistemática	Vancomicina Linezolid	Evaluar la incidencia, las características y los resultados en salud de los pacientes con NAC por SARM. Síntomas pseudogripales Mortalidad Duración de la hospitalización Duración de la estancia en UCI Factores asociados a mortalidad	41 % de los pacientes 49/110 (44,5%) 38,1 ± 24,9/8,3 ± 11,7 días 18,9 ± 13,6 y 6,8 ± 9,7 días -Los factores asociados a mortalidad fueron: -fallo multiorgánico (p<0,001) -leucopenia (p<0,001) -ingreso en UCI (p<0,001) -ventilación mecánica (p<0,001) -tratamiento con aminoglucósidos después de los resultados de los cultivos (p<0,001) -shock (p=0,001) -síndrome de distrés respiratorio agudo (p=0,001) -síntomas pseudogripales (p=0,008) -coagulación diseminada intravascular (p=0,042) - rash (p=0,04)
L. N. Baldwin et al., 2008 (UK) ³⁷	Mujer ingresada en UCI de 62 años diagnosticada de NAC por SARM productora de PVL, que presentó shock séptico y fallo multiorgánico	Caso clínico		Descripción de un caso clínico	Tras tórpida evolución con tratamiento inadecuado (ticarcilina-clavulánico, claritromicina y gentamicina), presenta evolución favorable y curación tras cambio a tratamiento dirigido por antibiograma con vancomicina y rifampicina.

Tabla 1. (cont.) Resultados de los estudios publicados

Tabla. Características de los estudios incluidos					
Fuente (país)	Población	Diseño del estudio	Antibióticos	Variables	Resultado de la intervención
José Sifuentes-Osorio et al., 2006 (España) ³⁸	Paciente de 27 años ingresado en UCI diagnosticado de sepsis (bacteriemia y neumonía de focos múltiples por SARM) y pancreatitis aguda grave post alcohólica	Caso clínico	Vancomicina	Descripción de un caso clínico	Tras 6 semanas de tratamiento con vancomicina el paciente presentó una evolución positiva.
Jeffrey D. Schlaudecker, 2009 (EEUU) ³⁹	Mujer de 26 años admitida en UCI diagnosticada de NAC por SARM	Caso clínico	Vancomicina Linezolid	Descripción de un caso clínico	Paciente que presentó refractariedad a tratamiento previo con moxifloxacino y que tras obtención de antibiograma y cambio por linezolid presenta evolución favorable tras completar 8 días de terapia.

CA-SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina adquirido en la comunidad.
 RR: Riesgo Relativo
 HR: Hazard Ratio
 OR: Odds Ratio
 CI: Intervalo de confianza
 NAC: Neumonía Asociada a la Comunidad
 NIH: Neumonía Intrahospitalaria
 UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
 SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

SASM: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina
 NACS: Neumonía Asociada a Cuidados Sanitarios
 PVL: Leucocidina de Pantón-Valentine

efectuar terapia secuencial desde la vía intravenosa a la vía oral debido a su biodisponibilidad¹⁶ del 100%.

Otros antibióticos disponibles en el mercado para el tratamiento de la NAC por SARM son telavancina, ceftobiprole (ambos no comercializados en España), ceftarolina, clindamicina y cotrimoxazol. Telavancina no ha sido evaluado para la NAC por SARM sino para el tratamiento de la neumonía intrahospitalaria (NIH) producida por este microorganismo¹⁷. En cuanto a las dos cefalosporinas, solo se dispone de estudios publicados de baja evidencia científica como estudios de cohortes con un bajo número de pacientes incluidos o series de casos. En el caso del uso de ceftobiprole, se dispone de un ensayo clínico que lo comparó frente a ceftriaxona permitiendo añadir a esta rama linezolid ante la sospecha del clínico de la presencia de SARM¹⁸. Este estudio demostró la no-inferioridad de ceftobiprole respecto a su comparador. En cuanto al uso de ceftarolina en NAC solo se dispone de dos ensayos clínicos, pero excluían a pacientes admitidos en UCI y en los que se confirmaba la infección por SARM.

El uso de clindamicina está escasamente descrito en pacientes diagnosticados de NAC por SARM. Sin embargo, la utilización de clindamicina asociada a linezolid ofreció buenos resultados frente a la combinación de vancomicina y rifampicina dada su capacidad para bloquear la PVL en el caso de un paciente crítico diagnosticado de NAC por SARM¹⁵.

En lo que respecta al cotrimoxazol, al igual que la clindamicina existe poca evidencia en cuanto a su uso en la NAC causada por SARM. Teniendo en cuenta la elevada actividad de ambos antimicrobianos frente a las cepas de SARM extrahospitalarias, así como su fácil manejo al poder ser administrados tanto por vía oral como intravenosa, teóricamente parecen alternativas terapéuticas interesantes para el tratamiento de la NAC por SARM¹⁹. Sin embargo, conviene destacar la ausencia de evidencia clínica de estos antibióticos para esta indicación.

El paciente crítico presenta una amplia variabilidad en la farmacocinética de los antibióticos²⁰. El fallo multiorgánico, aumento del volumen de distribución (hipoalbuminemia, líquidos de resucitación, shock, edemas...), así como la utilización de drogas vasoactivas y circuitos extracorpóreos pueden ocasionar una gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas²⁰. Por todo ello, se han estudiado diversas estrategias terapéuticas para intentar alcanzar una mayor estabilidad de las concentraciones plasmáticas, como la administración de los antibióticos en perfusión continua para aquellos con actividad bactericida tiempo-dependientes.

Esta gran variabilidad en las concentraciones plasmáticas genera una gran incertidumbre acerca de la cantidad final de antimicrobiano que llega al lugar de la infección, en este caso el pulmón. En este sentido, se han estudiado vías de administración más selectivas, que permiten obtener una mayor concentración

en el lugar de la infección con un menor riesgo de efectos adversos sistémicos. Dentro de estas técnicas se encuentra la administración por vía nebulizada de los antibióticos.

En la presente revisión, todos los estudios analizaban los diversos tratamientos para la NAC producida por SARM cuando los antimicrobianos eran administrados de forma estándar, es decir en infusión endovenosa intermitente. Sin embargo, existen estrategias terapéuticas alternativas ya que tanto linezolid como vancomicina podrían administrarse en perfusión continua y se podrían utilizar otras vías de administración como la vía nebulizada²¹ aunque no hay información en la NAC por SARM.

La administración en perfusión continua de vancomicina no ha demostrado beneficios en cuanto a eficacia en comparación con la administración de forma intermitente en pacientes que presentan diversas patologías, si bien parece que podría producir una menor nefrotoxicidad²². Sin embargo, se desconoce su potencial beneficio en la NAC producida por SARM ya que no ha sido estudiado específicamente.

En el caso del linezolid, existe información limitada sobre su administración en perfusión continua y ésta se refiere principalmente a la NIH²³. Recientemente, se presentó en forma de póster y comunicación oral un caso clínico en un paciente crítico diagnosticado de neumonía necrotizante por SARM. Tras haber recibido inicialmente terapia con vancomicina, y dada la mala evolución presentada, se inició linezolid en perfusión continua a dosis superiores a la estándar de 600 mg/12h, lo que permitió que el paciente presentara una correcta evolución con curación clínica²⁴.

Otra estrategia más novedosa y con un futuro esperanzador radica en la administración de determinados antibióticos por vía nebulizada, ya que las concentraciones alcanzadas en el líquido de revestimiento pulmonar pueden ser inferiores al 50% de las detectadas plasmáticamente²⁵. Una de las posibles herramientas para solventar este problema sería la utilización de antibióticos administrados por vía nebulizada, cuyo empleo está escasamente reportado en la literatura. Este modo de administración permite alcanzar niveles locales muy superiores a los séricos (siguiendo una técnica adecuada los niveles podrían aumentar hasta un 650%)²⁵, con una menor concentración sistémica de antibiótico y por consiguiente un menor riesgo de efectos adversos²⁶.

Conclusiones

Se dispone de múltiples moléculas activas frente a SARM que se han utilizado en el tratamiento de la neumonía, aunque la experiencia en pacientes con NAC por SARM que precisen ingreso en la UCI es muy limitada. Especialmente en el paciente crítico, vancomicina o linezolid parecen ser las terapias de elección para el trata-

miento de la NAC por SARM, aunque no existe ninguna recomendación específica al respecto. El fármaco clínico puede ser útil en la recomendación y asesoramiento de estrategias alternativas de administración de antibióticos concretos, como linezolid o vancomicina, ambos susceptibles de ser administrados en perfusión continua o asociados a otros antibióticos. Además, puede ser útil en la valoración de vías alternativas como la nebulizada, todas ellas opciones con un futuro esperanzador en la terapia de esta patología.

Sin embargo, la eficacia clínica de estas estrategias terapéuticas no ha sido evaluada en la NAC por SARM, lo que evidencia la necesidad de desarrollar futuros estudios en esta patología infecciosa de elevada morbi-mortalidad.

Referencias

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012;67:71-9.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2095-128.
3. Torres A, Peetermans WE, Viegi G, Blasi F. Risk factors for community-acquired pneumonia in adults in Europe: a literature review. *Thorax* 2013;68:1057-65.
4. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, de Diego C, et al. The burden of community-acquired pneumonia in the elderly: the Spanish EVAN-65 study. *BMC public health* 2008;8:222.
5. Palomar M ÁLF, Olaechea P, López Pueyo MJ, Gimeno R, Gracia Arnillas MP, et al. Estudio nacional de vigilancia de infección nosocomial en servicios de medicina intensiva. Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) Grupo de trabajo de enfermedades infecciosas y sepsis 2015.
6. Michael E. Klepser. Aerosolized antibiotics for the treatment of nosocomial pneumonia. *Medscape* 2012
7. Vardakas KZ, Matthaïou DK, Falagas ME. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *The European respiratory journal* 2009;34:1148-58.
8. Marrie TJ, Shariatzadeh MR. Community-acquired pneumonia requiring admission to an intensive care unit: a descriptive study. *Medicine* 2007;86:103-11.
9. Park SY, Oh IH, Lee HJ, et al. Impact of reduced vancomycin MIC on clinical outcomes of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2013;57:5536-42.
10. Wunderink RG, Niederman MS, Kollef MH, et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clinical infectious diseases* : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2012;54:621-9.
11. Avdic E, Cosgrove SE. Management and control strategies for community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2008;9:1463-79.
12. Honeybourne D, Tobin C, Jevons G, Andrews J, Wise R. Intrapulmonary penetration of linezolid. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2003;51:1431-4.
13. Conte JE, Jr., Golden JA, Kipps J, Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics of linezolid. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2002;46:1475-80.
14. Peyrani P, Ramirez J. What is the best therapeutic approach to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia? *Current opinion in infectious diseases* 2015;28:164-70.

15. Soavi L, Signorini L, Stellini R, *et al*. Linezolid and clindamycin improve the outcome of severe, necrotizing pneumonia due to community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA). *Le infezioni in medicina : rivista periodica di eziologia, epidemiologia, diagnostica, clinica e terapia delle patologie infettive* 2011;19:42-4.
16. Clemett D, Markham A . Linezolid. *Drugs* 2000;59:815-27
17. Sandrock CE, Shorr AF. The role of telavancin in hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2015;61 Suppl 2:S79-86.
18. Nicholson SC, Welte T, File TM, Jr., *et al*. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *International journal of antimicrobial agents* 2012;39:240-6.
19. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, *et al*. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 2011;52:e18-55.
20. Cotta MO, Roberts JA, Lipman J. Antibiotic dose optimization in critically ill patients. *Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias* 2015;39:563-72.
21. Zarogoulidis P, Kioumis I, Lampaki S, *et al*. Optimization of nebulized delivery of linezolid, daptomycin, and vancomycin aerosol. *Drug design, development and therapy* 2014;8:1065-72.
22. Hao JJ, Chen H, Zhou JX. Continuous versus intermittent infusion of vancomycin in adult patients: A systematic review and meta-analysis. *International journal of antimicrobial agents* 2016;47:28-35.
23. Adembri C, Fallani S, Cassetta MI, *et al*. Linezolid pharmacokinetic/pharmacodynamic profile in critically ill septic patients: intermittent versus continuous infusion. *International journal of antimicrobial agents* 2008;31:122-9.
24. De Antonio Cuscó M, Carballo Martínez N, Luque Pardos S, Echeverría-Esnal D, Muñoz Bermudez R, Grau Cerrato S. Aplicación de diversas estrategias terapéuticas en el tratamiento antibiótico de una neumonía necrotizante en un paciente crítico. *Congreso SEFH 2015* 2015.
25. Wood GC. Aerosolized antibiotics for treating hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Expert review of anti-infective therapy* 2011;9:993-1000.
26. Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, *et al*. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. *Drug design, development and therapy* 2013;7:1115-34.
27. A. T. Griffin, P. Peyrani, T. L. Wiemken, *et al*. Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 2013 41:517-523.
28. Charu Taneja, Nadia Haque, Gerry Oster, *et al*. Clinical and Economic Outcomes in Patients With Community-Acquired *Staphylococcus aureus* Pneumonia *J Hosp Med.* 2010 Nov-Dec;5(9):528-34.
29. Ah Young Leem, Won Jai Jung, Young Ae Kang, *et al*. Comparison of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Community-Acquired and Healthcare-Associated Pneumonia. *Yonsei Med J* 2014; 55(4):967-974.
30. Mora Obed, Carolina García-Vidal, Pedro Pessacq, *et al*. Características clínicas y pronóstico de la neumonía adquirida en la comunidad causada por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Jan;32(1):23-7.
31. Gregory J. Moran, Anusha Krishnadasan, Rachel J. Gorwitzet, *et al*. Prevalence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* as an Etiology of Community-Acquired Pneumonia. *CID* 2012:54.
32. Bala Hota, Rosie Lyles, Jean Rim, *et al*. Predictors of Clinical Virulence in Community-Onset Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections: The Importance of USA300 and Pneumonia. *CID* 2011:53.
33. André's F. Sosa, Gisela Banauch. A 24-year-old man with cough, rhabdomyolysis, and pneumomediastinum. *J Intensive Care Med.* 2012 Feb;27(1):55-7.
34. Carlos Hernando Gómez, Ana María Perilla, Camilo González *et al*. Neumonía necrosante por *Staphylococcus aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina: reporte de dos casos en Colombia. *Biomédica* 2009;29:523-30
35. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaiou, M.E. Falagas. Comparison of community-acquired pneumonia due to methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* producing the Pantón-Valentine leukocidin. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(12):1476-1485.
36. K.Z. Vardakas, D.K. Matthaiou, M.E. Falagas. Incidence, characteristics and outcomes of patients with severe community acquired-MRSA pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34: 1148-1158
37. L. N. Baldwin, A. D. Lowe. Pantón-valentine leukocidin associated with community acquired methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a case report and review of interim guidelines *Anaesthesia*, 2008, 63, pages 764-766.
38. José Sifuentes-Osornio, Santiago Pérez-Patrigeon. *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina: la sombra de una amenaza permanente. *Revista de Investigación Clínica* 2006; 58(6): 598-607
39. Jeffrey D. Schlaudecker. A refractory case of community-acquired pneumonia. *J Fam Pract.* 2009 Nov;58(11):573-5.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine.
• Farm Hosp. 2017;41(2):204-221.

• Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina.
• Farm Hosp. 2017;41(2):204-221.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine

Estudio de adherencia y seguridad en pacientes a tratamiento con capecitabina

Francisca Fernández-Ribeiro, Rosario Olivera-Fernández and Carlos Crespo-Diz

Pharmacy Unit. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Spain.

Abstract

Background: The introduction of oral antineoplastic agents in therapeutics has caused a change in the treatment strategy against cancer. The objective of this study was to analyze the adherence in patients to treatment with capecitabine, their adverse events, and the overall health status of patients, as well as the relationship of these factors with adherence.

Method: An observational, prospective study at 7 months, in a cohort of patients on capecitabine treatment, including treatment initiations and continuations, regardless of diagnosis or indication. The data collected were: demographic variables (age, gender), diagnostic (breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, off-label), adherence (tablet count, Morisky test, Sackett test), safety (assessment of adverse events, clinical evaluation by the oncologist) and quality of life (performance status, SF-12 test). Data sources: electronic clinical records (IANUS®), dispensing program for outpatients (SILICON®) and interviews with patients.

Results: There were 111 evaluable patients, with a mean age of 66.7 years (range 32-86), ECOG PS 1 in 76.6%. Adherence level: 78.4% (81.7% in the initiation sub-group vs. 72.5% in the continuation sub-group). Adverse events: skin toxicity (33.33%), asthenia (25.22%), gastrointestinal toxicity (24.32%) and neurological toxicity (24.32%), mostly G1. Health status, SF-12 test: subjective evaluation as "good" in 33.30% of cases.

Conclusions: The low level of adherence in the continuation sub-group can be associated with the duration of treatment, toxicities, clinical evolution, and perception of their health status. It is necessary to conduct individualized monitoring in

Resumen

Introducción: La introducción en la terapéutica de antineoplásicos orales ha provocado un cambio en la estrategia de tratamiento frente al cáncer. El objetivo de este trabajo fue analizar la adherencia en pacientes en tratamiento con capecitabina, los acontecimientos adversos y el estado general de salud de los pacientes, así como la relación de estos factores con la adherencia.

Método: Estudio observacional prospectivo, de siete meses de duración, en una cohorte de pacientes en tratamiento con capecitabina, incluyendo los inicios y las continuaciones de tratamiento, independientemente del diagnóstico o la indicación. Se registraron variables demográficas (edad, sexo), de diagnóstico (cáncer de mama, colon-recto, gástrico, off-label), de adherencia (recuento de comprimidos, test de Morisky, de Sackett), de seguridad (valoración de acontecimientos adversos, evaluación clínica del oncólogo) y calidad de vida (performance status, test SF-12). Fuentes de datos: historia clínica electrónica (IANUS®), programa de dispensación a pacientes externos (Silicon®) y entrevistas al paciente.

Resultados: 111 pacientes evaluables, media de edad de 66,7 años (rango 32-86), ECOG PS 1 en el 76,6%. Nivel de adherencia: 78,4% (subgrupo inicio 81,7% vs. continuación 72,5%). Acontecimientos adversos: toxicidad cutánea (33,33%), astenia (25,22%), toxicidad gastrointestinal (24,32%) y neurológica (24,32%), en su mayoría G1. Estado de salud, test SF-12: valoración subjetiva "buena" en el 33,30%.

Conclusiones: El bajo nivel de adherencia en el subgrupo de continuación puede relacionarse con la duración del tratamiento, las toxicidades, la evolución clínica y la percepción de su estado de salud. Es necesario un seguimiento individuali-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: francisca.fernandez.ribeiro@sergas.es (Francisca Fernández Ribeiro).

Recibido el 12 de julio de 2016; aceptado el 18 de octubre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10596



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

this group of patients in order to obtain a favorable clinical response.

KEYWORDS

Adherence, Capecitabine, Adverse Events, Quality of life, Pharmaceutical care

Farm Hosp. 2017;41(2):204-221

Contribution to scientific literature

The relevance of this article lies in the need to understand the level of adherence in order to promote strategies that encourage it, and that will entail an increase in treatment efficacy, and an improvement in patients' quality of life.

Given the outcomes from this article, we can say that all the multidisciplinary team members must be involved in improving the adherence results, particularly in those patients receiving treatment during long periods of time.

Introduction

Treatment adherence (ADH) is defined as the degree in which a patient acts according to the interval and doses prescribed in the dosing regimen, as a consequence of the commitment by the patient with the recommendations agreed upon by him / her and the healthcare professional¹⁻⁴.

Patients with cancer are assumed to have particularly good adherence, due to the severity of their disease. However, different studies have demonstrated that this is not always true, and that adherence rates range from 16 to 100%, depending on the medication and measurement method^{5,6}. It has been demonstrated that, after various cycles, there is a tendency to ADH reduction, essentially due to relaxation, lack of motivation, and/or adverse events (AEs)^{1-5,7}.

In recent years, there has been an increase in the use of oral antineoplastic drugs (AOs); this change in therapeutics has an impact on the way to address the disease by patients and healthcare professionals: the patient becomes responsible for treatment management, and adherence becomes an important factor, because it can determine the efficacy of treatment^{3,6,8,9}.

The majority of patients (80%) prefer oral to endovenous treatment, but they often have doubts about its efficacy and importance⁹. This fact, together with the complexity of treatments and associated AEs, can represent an obstacle at the time of achieving an adequate level of treatment compliance, and therefore efficacy¹⁻⁵.

Authorized by the EMA in February, 2001, capecitabine is an oral pro-drug of 5FU, used in antineoplastic protocols for breast, colorectal and gastric cancer; the first two conditions have a high incidence. It presents an efficacy similar to parenteral 5FU, but with less as-

zado en este grupo de pacientes para obtener una respuesta clínica favorable.

PALABRAS CLAVE

Adherencia; Capecitabina; Acontecimientos adversos; Calidad de vida; Atención farmacéutica

Farm Hosp. 2017;41(2):204-221

sociated toxicity^{1,10} and it can be used in combination with standard chemotherapy or targeted treatment, in this case increasing treatment complexity and the likelihood of AEs^{5,10,11}. Its administration every 12 hours, with resting periods, in cycles and with prolonged duration, requires patient commitment in order to achieve adequate compliance and effective results.

It has been demonstrated that the intervention by the pharmacist providing information about all aspects associated with treatment can increase or encourage AHD^{2,3,5}.

The objective of this article was to analyze ADH in patients on treatment with capecitabine, as well as AEs and the overall health status of patients, and the relationship of these factors with ADH.

Method

An observational prospective study at 7 months (from February to August, 2014), in a cohort of patients on neoadjuvant, adjuvant and metastatic disease treatment with capecitabine (n_T), including treatment initiations (n_I) as well as treatment continuations (n_C), regardless of diagnosis. Those patients who received less than 3 cycles of capecitabine (n_E) were excluded, because follow-up was not possible.

Inclusion criteria:

- Adult patients with diagnosis of breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, and off-label;
- Patients in capecitabine treatment continuation were accepted, as well as those treatment initiations during the 7 months of data collection;
- Minimum number of cycles for evaluation: 3 cycles.

We considered one treatment cycle as the administration of capecitabine in:

- Adjuvant treatment and metastatic disease:
 - monotherapy: 1250 mg/m² / 12h x 14 days / 21 days, oral administration.
 - combination, according to chemotherapy regimen: 800-1250 mg/m² / 12h x 14 days / 21 days, oral administration.
- Neoadjuvant treatment:
 - Rectal cancer: 625mg/m² / 12h continuous oral administration until completing radiotherapy; we

considered one cycle as the interval between visits with the Oncologist, every 21-28 days.

- Gastric cancer: ECX regimen in neoadjuvant and adjuvant treatment (epirubicin 50 mg/m² intravenous (iv) on day 1, cisplatin 60 mg/m² iv on day 1, capecitabine 625 mg/m² / 12 h orally every 21 days).

(n_T : total population evaluated; n_E : excluded patients; n : population evaluated according to inclusion criteria; $n = n_T - n_E$; n_i : initiation sub-group; n_c : continuation sub-group; $n = n_i + n_c$)

The schedule for visits to the Pharmacy Unit (V) (8 within 7 months) was conducted according to the day 1 in each cycle, every 21 days, according to the following:

V1 (1st cycle)

- Collection of demographical data: age, gender, diagnosis: breast cancer, colorectal cancer, gastric cancer, off-label; and performance status (ECOG PS)^{12,13}.
- Oral and written information about treatment to each patient, as well as about management of the most common AEs.

V2,V5 and V6 (2nd, 5th and 6th cycle)

- Follow-up visits: Review of evolution reported by the Oncologist in the clinical record of the patient; solution of patient doubts regarding administration, storage, and management of AEs derived of treatment; surplus tablet count.

V3 and V7 (3rd and 7th cycle)

- Quality of life assessment: Each patient was handed the SF-12 test (figure 1)^{1,14} that had to be completed and returned at their next visit.
- AE assessment: Each patient was handed the AE test (figure 2)^{7,15} that should be completed and returned at their next visit.

V4 and V8 (4th and 8th cycle)

- Review of toxicities described by the Oncologist in the electronic clinical record (IANUS®) from V1 to V4 and from V5 to V8, according to the NCICTCAE Classification v4.0¹⁶. Assessment of AE test results handed to patients at V3 and V7.
- Quality of life assessment: Review of SF-12 test results.
- ASH assessment: The adherence for each patient was calculated through the Morisky Test^{2,17,18}, Sackett's self-reported compliance test (figure 2)^{2,17,18} and the count of surplus tablets. All patients were dispensed the exact medication for each cycle; the frequency of dispensing was obtained from the Outpatient Dispensing Program (Silicon®).

We considered that a patient had good adherence when the results of the Morisky and Sackett tests were correct; that is to say, if the patient answered adequately to the questions in the tests (Morisky: NO/YES/NO/NO; Sackett: NO/YES/NO), and the surplus medication count was null.

Those data obtained were entered in an EXCEL® database, as well as the pharmaceutical interventions conducted. For data processing, patients were classified into 2 sub-groups: treatment initiation (n_i) and continuation (n_c).

Statistical analysis was conducted through the SPSS® program, version 15, using the Chi-square test and Fisher Exact Test.

Results

From a cohort of 130 patients (n_T), 111 were evaluated (n : 57 men, 54 women), with a mean age of 66.7 years (range: from 32 to 87 years). Initiation sub-group: $n_i=71$ and continuation sub-group $n_c=40$. Nineteen (19) patients were excluded (n_E) due to treatment duration <3 cycles (only one cycle dispensed). Patient distribution based on diagnosis and treatment regimen is shown in Figure 3.

Level of adherence

At V4, the percentage of patients with good adherence was 78.4%, superior in the initiation sub-group (n_i 81.7% vs. n_c 72.5%). At V8, only 19 patients were still on treatment. The adherence rate of these patients was 89.5%, superior in the initiation sub-group (n_i 91.6% vs. n_c 85.7%) (figure 4).

The remaining 92 patients were not adequate for assessment at V8 due to treatment completion, progression, and/or change of therapy.

Regarding medication count after a cycle, only 2 patients had surplus medication due to specific doses missed.

One study limitation was the reduced number of patients who returned the Morisky and Sackett tests at V8; and even though the level of adherence was 89.5% (91.6% n_i vs. 85.7% n_c), the sample was not representative regarding the initial study population (17.11% from $n=111$). We would need a study with longer duration, in order to draw the conclusion that the pharmaceutical care provided encouraged adherence.

Adverse Events (AEs)

- Clinical assessment by the Oncologist*: clinical record review.

The AEs found match those described in the product specifications¹⁰. A 33% of patients presented skin toxicity, 14% presented abdominal pain, 26% asthenia, 25% diarrhoea, and there was neurological toxicity in 25% of patients, particularly in those on the CAPOX regimen

SF-12 HEALTH QUESTIONNAIRE

INSTRUCTIONS: The following questions refer to what you think about your health. Your answers will help to know how you feel and how well you are able to do your usual activities.

Please answer each question by marking one box. If you are unsure about how to answer one question, please give the best answer you can.

1.- In general, would you say your health is:

- Excellent Very good Good Fair Poor

The following questions are about activities you might do during a typical day. Does your health now limit you in these activities? If so, how much?

	YES, limited a lot	YES, limited a little	NO, not limited at all
2.- Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf.	<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 with your work or other regular daily activities **as a result of your physical health**?

	YES	NO
4.- Accomplished less than you would like	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- Were limited in the kind of work or other activities	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities **as a result of any emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)?

	YES	NO
6.- Accomplished less than you would like (due to some emotional problem)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- Did work or activities less carefully than usual , due to some emotional problem.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. During **the past 4 weeks**, how much **did pain interfere** with your normal work (including work outside the home and housework)?

- Not at all A little bit Moderately Quite a bit Extremely

These questions are about how you have been feeling during the **past 4 weeks**. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**...

	Always	Most of the time	Many times	A few times	A little of the time	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. Did you have 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 the time has your **physical health or emotional problems** interfered with your social activities (like visiting friends, relatives, etc.)?

- Always Most of the time A few times A little of the time Never

Figure 1. SF-12 Test. Quality of Life.

Test for Adverse Event (AE) Assessment								
	DURATION				INTENSITY			
FATIGUE	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
RESP. DISTRESS*	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
FEVER	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
CONJUNCTIVITIS	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
MUCOSITIS**	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
NAUSEA	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
VOMITING	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
DIARRHOEA	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
CONSTIPATION	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
MUSCULAR PAIN	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
TINGLING IN HANDS/FEET	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
SKIN ALTERATIONS	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable
PAIN	<input type="checkbox"/> 0-3 days	<input type="checkbox"/> 4-6 days	<input type="checkbox"/> 7-10 days	<input type="checkbox"/> > 10 days	<input type="checkbox"/> Low	<input type="checkbox"/> Moderate	<input type="checkbox"/> Severe	<input type="checkbox"/> Intolerable

*Difficulty to breathe normally.
 **Development of mouth ulcers.

Morisky-Green Test

- 1.- Do you sometimes forget to take the medication for treating your disease? YES NO
- 2.-Do you take your medication at the times indicated? YES NO
- 3.-When you feel better, do you stop taking your medication? YES NO
- 4.-If you feel worse after taking medication, do you stop taking it? YES NO

The patient is considered to be compliant if the 4 questions are answered adequately (No, Yes, No, No).

Haynes-Sackett Test

- 1.-Most people have difficulty to take their tablets, for different reasons. Do you have difficulty to take all your tablets? YES NO
- 2.-For all those who answer they have no difficulty, probe: Are you taking them?
 Every day Most days Some days
- 3.-Many people have difficulty to follow their treatments; please tell me your experience. (Capture what the patient says.)

If he/she acknowledges having difficulty in any of these three questions, the patient is considered non-compliant (compliant: no, yes = every day, no = no difficulty).

Figure 2. Test for AE assessment. ADH Test.

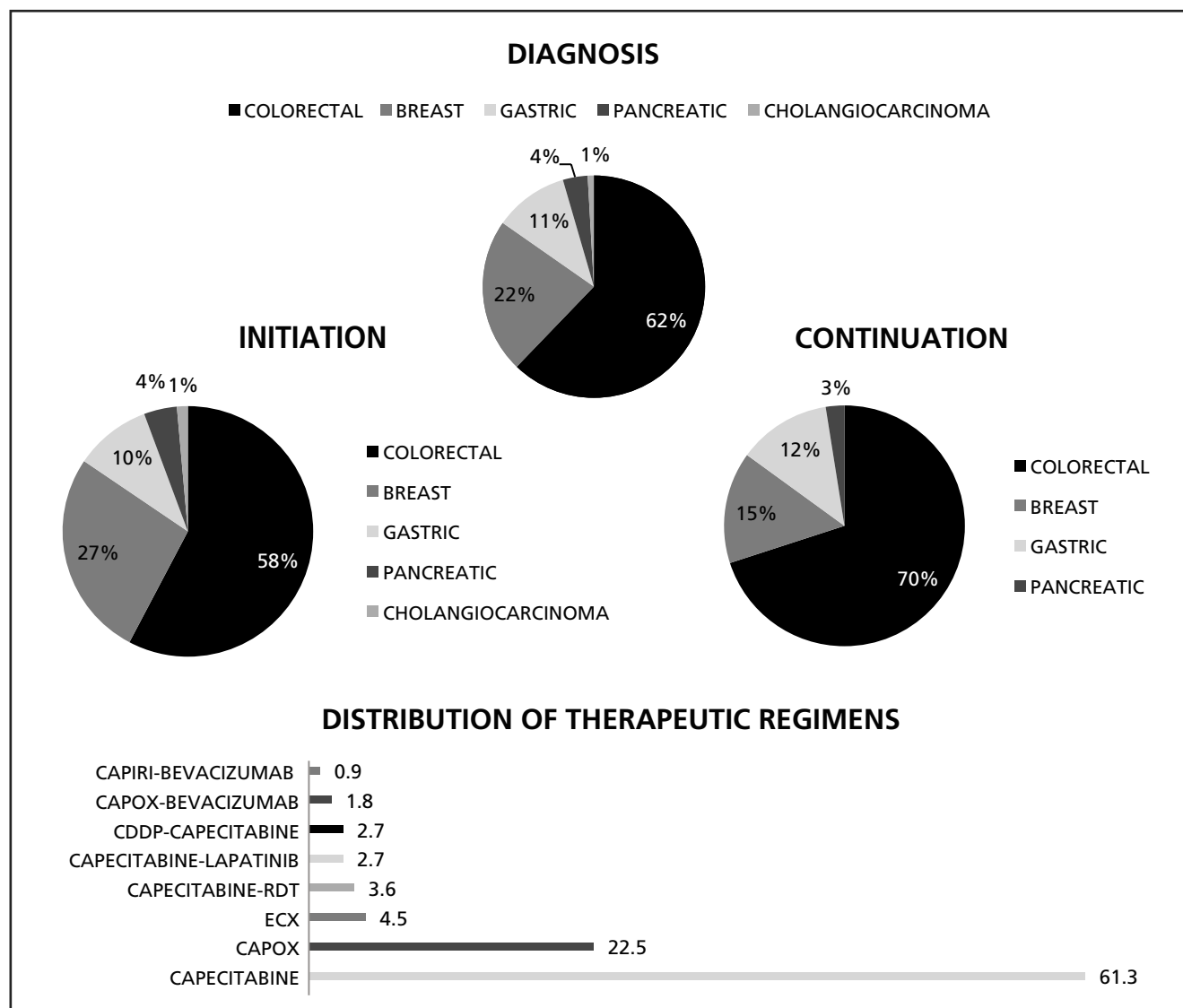


Figure 3. Sample distribution base don diagnosis and therapeutic regimen (CAPIRI-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7.5 mg/kg IV at day 1 + irinotecan 250mg/m² IV at day 1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPOX-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7.5 mg/kg IV at day 1 + oxaliplatin 130mg/m² IV D1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CDDP-capecitabine: cisplatin 75mg/m² IV, at day 1 + capecitabine 850-1000 mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPECITABINE-LAPATINIB: capecitabine 1250mg/m²/12hx14d/21d, oral + lapatinib 1250 mg/24h, continuous oral administration; CAPECITABINA-RDT: capecitabine 625mg/m²/12h oral + radiotherapy; ECX: epirubicin 50mg/m² IV, at day 1 + cisplatin 60mg/m² IV, at day 1 + capecitabine 626 mg/m²/12hx21d oral, every/21d; CAPOX: oxaliplatin 130mg/m² IV at day 1 + capecitabine 850-1000mg/m²/12hx14d oral, every/21d; CAPECITABINE: capecitabine 1250mg/m²/12hx14d/21d, oral.

(oxaliplatin 130mg/m² iv at day 1 + capecitabine 1000mg/m² /12h x 14 days orally, every 21 days), requiring reduction or temporary discontinuation of oxaliplatin.

In the initiation sub-group, the most common (> 10%) Grade 1 AEs were: skin toxicity, diarrhoea and neurotoxicity; for Grade 2 (>7%), skin toxicity and asthenia; and for Grade 3 G3 (>3%) gastrointestinal pain. There was no Grade 4 toxicity.

In the continuation sub-group, the most common (>9%) G1 event was skin toxicity; for G2, gastrointestinal pain (4.5%); for G3, skin toxicity and neurotoxicity (1.8%); and G4 neutropenia (0.9%).

Figure 5 shows the ADH level at V4 and V8, in patients with G2/G3 toxicities.

All AEs associated with capecitabine were reversible and did not require treatment discontinuation.

b. Subjective assessment by the patient

A 74.7% of patients returned the AE test (figure 2), and 63.96% of them stated some AE in duration-intensity (figure 6); the most relevant in terms of duration were: fatigue, tingling, diarrhoea, muscular pain.

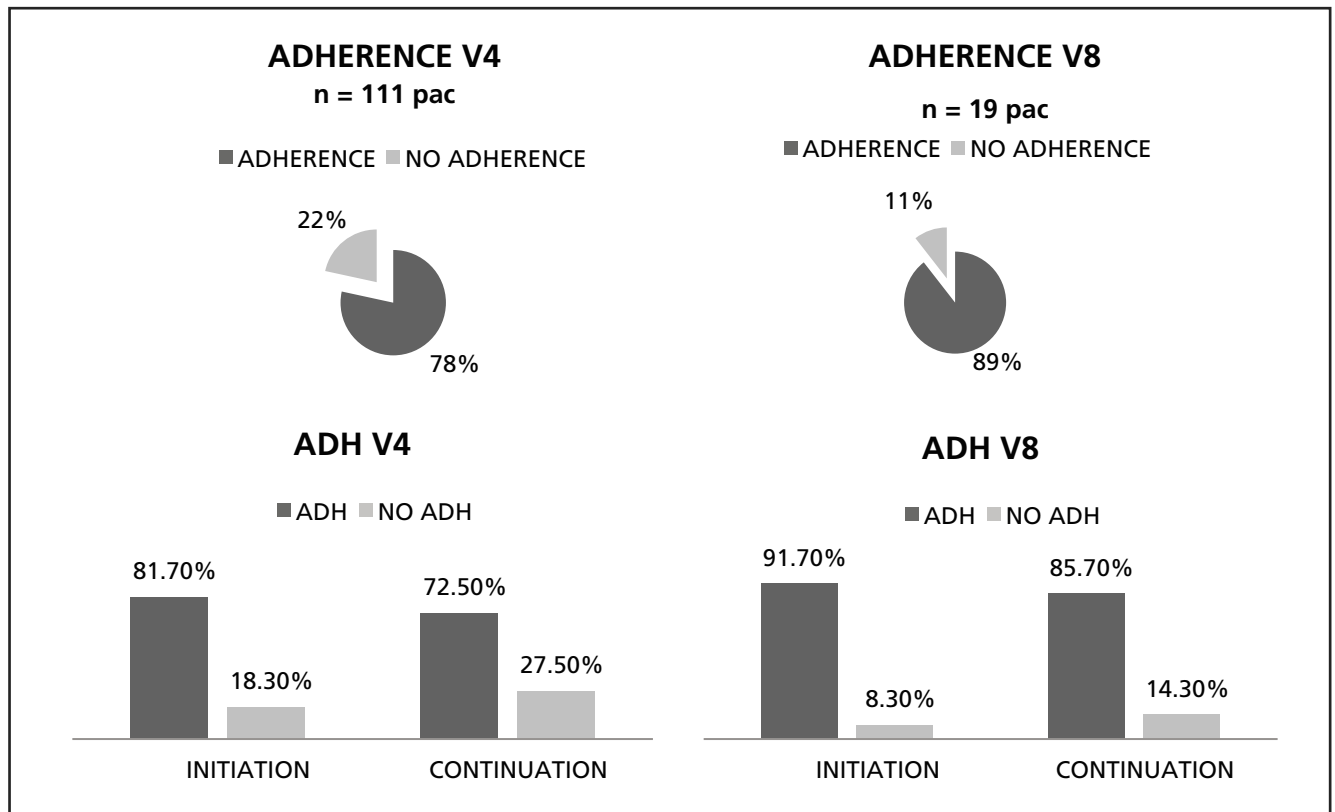


Figure 4. Distribution of the ADH % recorded at V4 and V8, in the total sample and by sub-groups. Correlation of ADH test data and surplus medication count.

Figure 5 shows the ADH level at V4 and V8 in patients who stated AEs with duration ≥ 7 days and "moderate" intensity.

Quality of Life

Seventy-one (71) patients (63.96%) returned the SF-12 test at V4, and 15 (13.51%) at V8. Figure 7 shows the distribution of patients by ECOG^{15,16} and the results of the 1st question in the SF-12 test vs. ADH level at V4 and V8.

In terms of the result of the 5th question, *Were you limited in the kind of work or daily activities?*: At V4, 34.30% of patients in the initiation sub-group needed to modify their daily activities vs. 21.4% in the continuation sub-group. At V8, 42.90% of patients in the initiation sub-group needed to modify their habits vs. 0% in the continuation sub-group. The difference was statistically significant ($p=0.016$), applying Fisher statistical test.

Discussion

Even though an ADH close to 100% is assumed in Oncology, data published in bibliography show that it is similar to that in other conditions, due the complexity and duration of treatments.¹⁻⁴ In those studies published

about adherence to capecitabine, there is a range from 75 to 91%; this is caused, among other things, by the effect of toxicities on patient attitude at the time of taking their medication¹⁻⁵. Besides, a reduction has been observed over time, and it can go from 99% to 64% at 3 months².

There are discrepancies about the minimum percentage of adherence to treatment for obtaining therapeutic efficacy. For Gordis *et al* (1969), the minimum was 75%; Ebrahim *et al* (1998) and Mayer *et al* (2009) considered 80% as "acceptable". But for Patterson *et al* (2000) and Timmers *et al* (2014), 95% must be the minimum adherence value in order to obtain an optimal level of efficacy^{2,4}. Low adherence has a direct impact on treatment efficacy, and is a critical factor at the time of achieving a favourable clinical response^{1,2,4,6}.

In the studies published about ADH for oral antineoplastic agents, the ADH rates ranged between 40 and 100%, and 85% was considered acceptable².

In our patient cohort, there was a 78.4% ADH rate, lower than the minimum established by Timmers *et al*.^{2,4}, but similar to those collected in other studies^{1,3,5,7}; it was superior in the initiation vs. the continuation sub-group. This difference can be due to the fact that patients initiating treatment are more motivated by their recent diagnosis and by the anxiety caused by lack of treatment, and appear very receptive to the oral and written information provided.

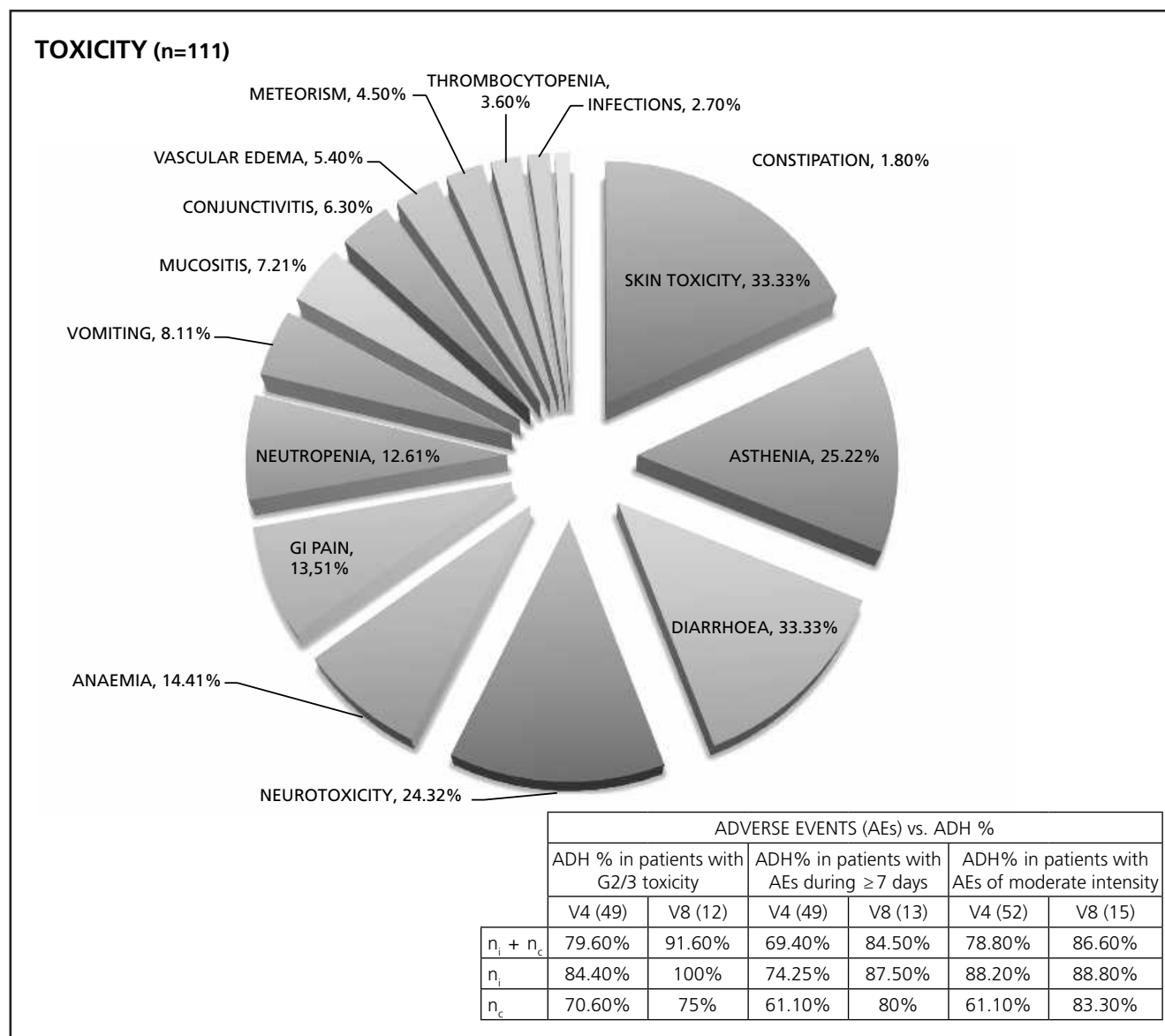


Figure 5. Adverse events. Clinical assessment by the Oncologist in the total population. ADH results vs. patient assessment for moderate intensity and duration ≥ 7 days.

It is considered that even though cyclic dosing regimens, such as the one for capecitabine, are more complex than those with continuous dosing, more attention by the patient is required and ADH will be higher; however, this has not occurred in our study.

When treatment is prolonged over time, toxicities, disease evolution or treatment modifications can have a negative impact on motivation, and lead to ADH reduction^{2,3,4,6}. This appears in the data obtained for the continuation sub-group in our study, where ADH was lower.

The majority of toxicities described by patients had reduced duration and intensity (except for tingling, fatigue, muscular pain and diarrhoea); these were the most frequent, and had an impact on quality of life. Even though there is a perception of good tolerability to treatment,

the level of adherence in the initiation sub-group was always higher, possibly due to the cumulative toxicity of the treatment observed in the continuation sub-group and its impact on quality of life. On the other hand, even though G2-3 toxicities were more frequent in the initiation sub-group, ADH in these patients was always higher than in the continuation sub-group, probably due to closer monitoring at treatment initiation. It is important to monitor AEs adequately during treatment, due to their influence in the quality of life of patients and ADH.

Regarding quality of life, the majority of patients conducted their normal activities, and showed a favourable attitude towards treatment; fatigue was the most limiting factor, and the one with the highest impact on their mood.

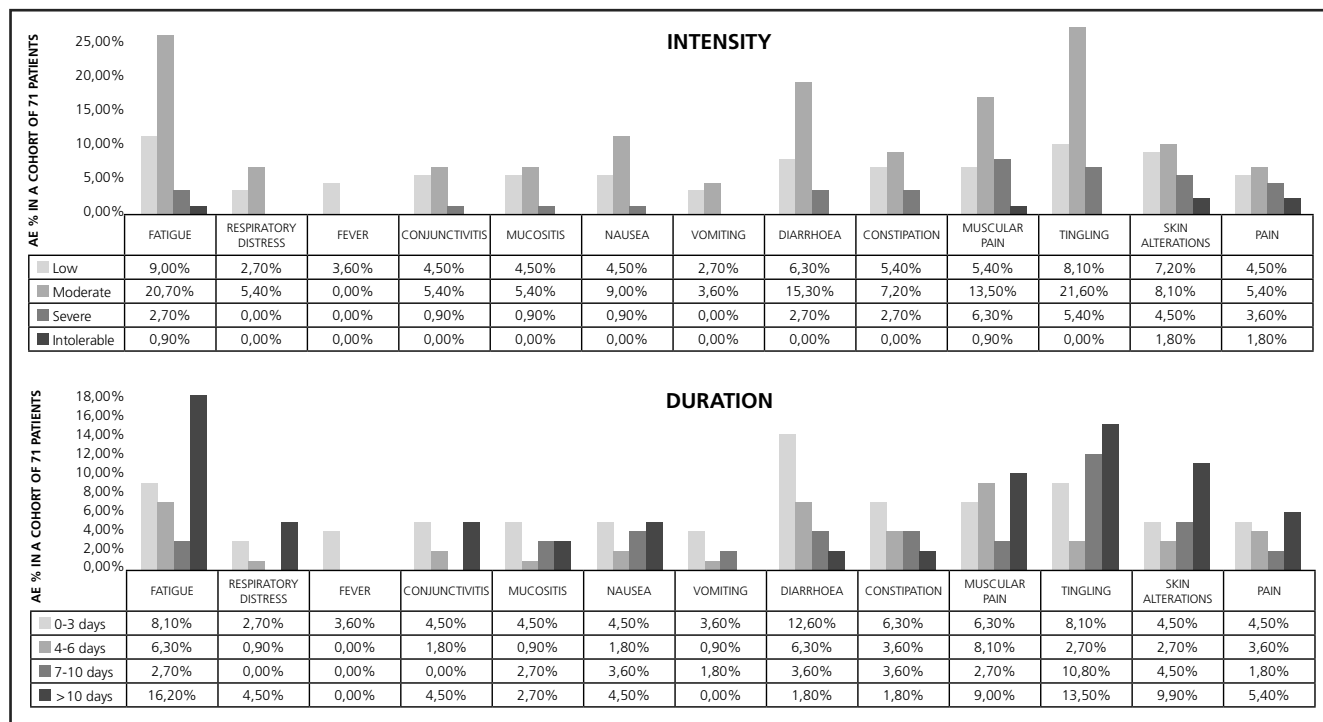


Figure 6. Patient assessment of AEs according to intensity and duration.

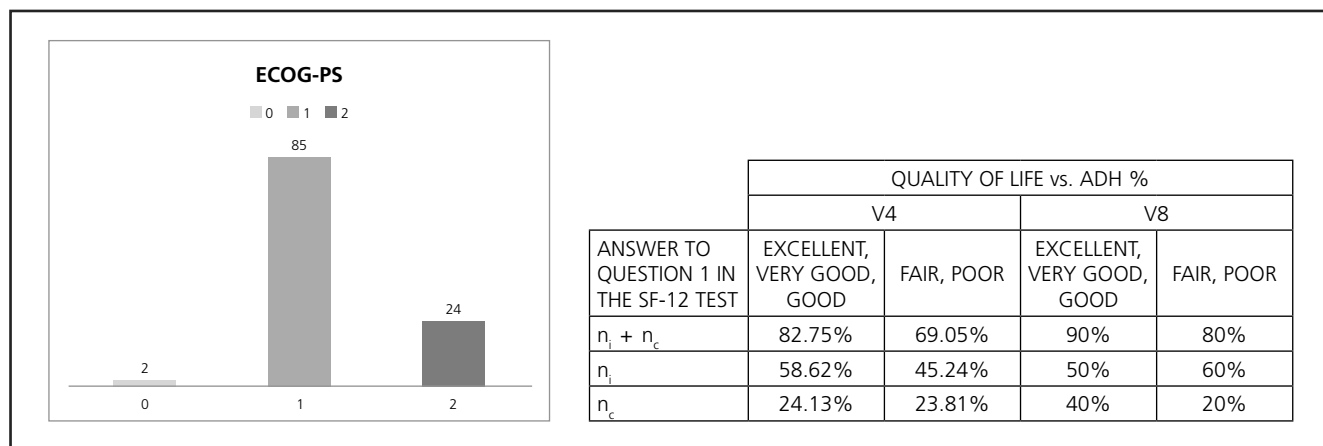


Figure 7. Distribution of population according to ECOG PS. ADH results vs. Question 1 in the SF-12 (quality of life).

Results are not very different between both sub-groups in the emotional aspect, though they differ in the physical aspect. The percentage of patients who considered having a good health status was higher in the initiation sub-group; however, these patients stated a higher feeling of physical difficulty for daily life, possibly due to the limitations derived from therapy initiation, such as a regular administration schedule for capecitabine, hydration and diet requirements, and skin care.

A correlation was observed between quality of life and adherence. In patients with a positive assessment of their quality of life, ADH was superior, and it was higher in the initiation sub-group. Therefore, we could say that

a quality of life perceived as good by our patients will encourage treatment adherence.

Patients in the continuation sub-group require a higher control in order to maintain an adequate adherence. Lack of treatment compliance can be due to disease evolution or deterioration in quality of life, which are parameters with impact on motivation^{11,12,13}.

In conclusion, oral antineoplastic drugs present advantages for the oncological patient, but the development of toxicities and the alteration of quality of life can lead to a reduction in adherence. Even though the adherence to capecitabine is relatively high, there are an important number of patients with lack of adherence

in the continuation sub-group; therefore, individualized follow-up is required, as well as implementing new strategies to encourage adherence, particularly in patients on treatments prolonged over time.

References

1. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, et al. The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 741-8.
2. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, et al. Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care*. 2014; 23(1):22-35
3. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):102-8.
4. Timmers L, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, et al. Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer drugs. *Acta Oncol*. 2014; 53(2):259-67.
5. Krolop L, Ko YD, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(7)
6. Gebbia V, Bellavia G, Ferrà U, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11 Suppl 1:549-59.
7. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlato G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol*. 2009; 20(12):1929-35.
8. Verbrugghe M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Heccke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):610-21.
9. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):85-96.
10. Xeloda. Ficha técnica del medicamento. EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
11. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-42.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.
13. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp* 1995; 19 (6):315-322.
14. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, et al. Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):613-25.
15. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, et al. Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):903-9.
16. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03: June 14, 2010. Febrero 2014. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
17. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
18. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-120.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La relevancia de este trabajo radica en la necesidad de conocimiento del nivel de adherencia para promover estrategias que la favorezcan, repercutiendo en un aumento de eficacia del tratamiento y mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Tras los resultados obtenidos en este trabajo, podemos decir, que todos los componentes del equipo multidisciplinar deben implicarse en mejorar los resultados de adherencia, especialmente en aquellos pacientes que reciben tratamiento durante periodos prolongados de tiempo.

Introducción

Se define adherencia (ADH) a un tratamiento como el grado en que un paciente actúa de acuerdo al intervalo y dosis prescritas en el régimen de dosificación, como consecuencia del compromiso del paciente con las recomendaciones acordadas entre éste y el profesional sanitario¹⁻⁴.

Los pacientes con cáncer se presupone que son particularmente adherentes dada la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que esto no siempre es cierto, y que las tasas de adherencia oscilan entre 16-100%, dependiendo del medicamento y del método de medida^{5,6}. Se ha demostrado que tras varios ciclos de tratamiento la ADH tiende a disminuir fundamentalmente por relajación, desmotivación y/o acontecimientos adversos (AA)^{1-5,7}.

En los últimos años se ha incrementado la utilización de antineoplásicos orales (AO), este cambio en la terapéutica influye en la forma de abordar la enfermedad por parte del paciente y de los profesionales sanitarios, pasando a ser el paciente responsable del manejo del tratamiento y la adherencia un factor importante, pues puede condicionar la eficacia del tratamiento^{3,6,8,9}.

La mayoría de los pacientes (80%) prefieren el tratamiento oral frente al endovenoso, pero suelen tener dudas acerca de su efectividad e importancia⁹. Esto unido a la complejidad de los tratamientos y a los AA puede suponer un obstáculo a la hora de conseguir un nivel adecuado de cumplimiento terapéutico y por tanto de eficacia¹⁻⁵.

Autorizado por la EMA en febrero del 2001, la capecitabina es un profármaco oral del 5FU, utilizado en protocolos antineoplásicos en cáncer de mama, colon-recto y gástrico, siendo las dos primeras patologías de alta incidencia. Presenta una eficacia similar al 5FU parenteral pero con menor toxicidad asociada^{1,10} y puede combinarse con quimioterapia clásica o terapia dirigida, aumentando en este caso la complejidad del tratamiento, y la posibilidad de AA^{5,10,11}. Su administración cada 12 horas, con periodos de descanso, de forma cíclica y duración prolongada, requiere el compromiso del paciente para conseguir un adecuado cumplimiento y un resultado eficaz.

La intervención del farmacéutico proporcionando información de todos los aspectos relacionados con el tratamiento ha demostrado que puede incrementar o favorecer la ADH^{2,3,5}.

El objetivo de este trabajo fue analizar la ADH en pacientes a tratamiento con capecitabina, los AA y el estado general de salud de los pacientes, así como la relación de estos factores con la ADH.

Método

Estudio observacional prospectivo durante un período de 7 meses (febrero-agosto 2014), de una cohorte de pacientes a tratamiento en neoadyuvancia, adyuvancia y en enfermedad metastásica con capecitabina (n_T), incluyendo tanto los inicios (n_i) como las continuaciones de tratamiento (n_c), independientemente del diagnóstico. Se excluyeron los pacientes que recibieron menos de 3 ciclos de capecitabina (n_e), por no ser posible su seguimiento.

Criterios de inclusión:

- pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de mama, colon-recto, gástrico y off-label;
- se admitieron tanto pacientes en continuación de tratamiento con capecitabina como los inicios durante los 7 meses de recogida de datos;
- número de ciclos mínimo para evaluación: 3 ciclos.

Consideramos un ciclo de tratamiento a la administración de capecitabina en:

- adyuvancia y en enfermedad metastásica:
 - monoterapia: 1250 mg/m² / 12h x 14 días / 21 días, vía oral (vo)
 - combinación, según esquema quimioterápico: 800-1250 mg/m² / 12h x 14 días / 21 días, vo.
- neoadyuvancia:
 - cáncer de recto: 625mg/m² / 12h vo continuo hasta fin de la radioterapia, consideramos un ciclo al intervalo entre visitas con el oncólogo, cada 21-28 días
 - cáncer gástrico: esquema ECX en neoadyuvancia como en adyuvancia (epirubicina 50 mg/m² in-

travenoso (iv) día 1, cisplatino 60 mg/m² iv día 1, capecitabina 625 mg/m² / 12 h vo, cada 21 días).

(n_T : población total evaluada; n_E : pacientes excluidos; n : población evaluada según criterios de inclusión, $n = n_T - n_E$; n_i : subgrupo de inicio; n_c : subgrupo de continuación; $n = n_i + n_c$)

La programación de las visitas al Servicio de Farmacia (V) (8 en 7 meses) se realizó en concordancia con el día 1 de cada ciclo, cada 21 días, según el siguiente esquema:

V1 (1º ciclo):

- Recogida de datos demográficos: edad, sexo; de diagnóstico: cáncer de mama, colon-recto, gástrico, off-label; y performance status (ECOG PS)^{12,13}.
- Información oral y escrita del tratamiento a cada paciente, así como del manejo de los AA más comunes.

V2, V5 y V6 (2º, 5º y 6º ciclo):

- Visitas de seguimiento: revisión de los evolutivos notificados por el oncólogo en la historia clínica del paciente; resolución de dudas del paciente sobre la administración, conservación y manejo de los AA derivados del tratamiento; recuento de comprimidos sobrantes.

V3 y V7 (3º y 7º ciclo):

- Valoración de la calidad de vida: se entregó a cada paciente el test SF-12 (figura 1)^{1,14} que debía devolver cumplimentado en la siguiente visita.
- Valoración de AA: se entregó a cada paciente el test de AA (figura 2)^{7,15} que debían devolver cumplimentado en la siguiente visita.

V4 y V8 (4º y 8º ciclo):

- Revisión de las toxicidades descritas por el oncólogo en la historia clínica electrónica (IANUS®) desde la V1 a la V4 y desde V5 hasta V8, según la clasificación de NCICTCAE v4.0¹⁶. Evaluación de los resultados de los test de AA entregados a los pacientes en las V3 y V7.
- Evaluación de la calidad de vida: revisión de los resultados de los test SF-12.
- Evaluación de ADH: se realizó el cálculo de la adherencia de cada paciente mediante el test de Morisky^{2,17,18}, el test de cumplimiento autocomunicado de Sackett (figura 2)^{2,17,18} y el recuento de comprimidos sobrantes. A todos los pacientes se les dispensó la medicación justa para cada ciclo; la frecuencia de las dispensaciones se obtuvo del programa de dispensación a pacientes externos (Silicon®).

Consideramos que un paciente era adherente cuando el resultado de los test de Morisky y Sackett eran correctos, es decir, si el paciente responde de forma adecuada a las preguntas realizadas en los test (Mo-

CUESTIONARIO "SF-12" SOBRE EL ESTADO DE SALUD

INSTRUCCIONES: 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:

- 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?

SI, me limita mucho SI, me limita un poco NO, no me limita nada

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

-

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? SI NO

5.- ¿Tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas? SI NO

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**? SI NO

7.- ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, **por algún problema emocional**? SI NO

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)?

- Nada Un poco Regular Bastante Mucho

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...

Siempre Casi siempre Muchas veces Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

9. se sintió calmado y tranquilo? Siempre Casi siempre Muchas veces Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

10. tuvo mucha energía? Siempre Casi siempre Muchas veces Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

11. se sintió desanimado y triste? Siempre Casi siempre Muchas veces Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

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)?

- Siempre Casi siempre Algunas veces Sólo alguna vez Nunca

Figura 1. Test SF-12. Calidad de Vida.

Test Acontecimientos Adversos (AA)							
	DURACION		INTENSIDAD				
FATIGA	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
DISTRESS RESPIRATORIO*	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
FIEBRE	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
CONJUNTIVITIS	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
MUCOSITIS**	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
NAUSEA	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
VOMITO	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
DIARREA	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
ESTREÑIMIENTO	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
DOLOR MUSCULAR	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
HORMIGUEO EN MANOS/PIES	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
ALTERACIONES DE LA PIEL	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					
DOLOR	<input type="checkbox"/> 0-3 días	<input type="checkbox"/> 4-6 días	<input type="checkbox"/> Bajo	<input type="checkbox"/> Moderado	<input type="checkbox"/> Severo	<input type="checkbox"/> Intolerable	
	<input type="checkbox"/> 7-10 días	<input type="checkbox"/> más de 10 días					

*Dificultad para respirar normalmente.
**Aparición de llagas o úlceras en la boca.

Test de Morisky-Green

- 1.-¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad? SI NO
- 2.-¿Toma los medicamentos a las horas indicadas? SI NO
- 3.-Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación? SI NO
- 4.-Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla? SI NO

El paciente es considerado como cumplidor si se responde de forma correcta a las 4 preguntas (no, si, no, no).

Test de Haynes-Sackett

- 1.-La mayoría de las personas, por una u otra razón, tiene dificultad en tomar los comprimidos, ¿tiene usted dificultad en tomar todos los suyos? SI NO
- 2.-Para los que respondan que no tienen dificultad, se insiste. ¿Los toma?
 Todos los días Muchos días Algunos días
- 3.-Muchas personas tienen dificultad en seguir los tratamientos; ¿por qué no me comenta cómo le va a usted? (recoger lo que diga el paciente)

Si reconoce que tiene dificultad en alguna de las tres preguntas, se considera incumplidor (cumplidor: no, si = todos los días, no = ninguna dificultad).

Figura 2. Test de valoración de AA. Test de ADH.

risky: NO/SI/NO/NO; Sackett: NO/SI/NO), y el recuento de medicación sobrante era nulo.

En una base de datos EXCEL® se registraron los datos obtenidos, así como las intervenciones farmacéuticas realizadas. Para el procesamiento de datos los pacientes se agruparon en 2 subgrupos: inicio (n_i) y continuación de tratamiento (n_c).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS® versión 15, empleando el test Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

Resultados

De una cohorte de 130 pacientes (n_T), se evaluaron 111 (n: 57 hombres, 54 mujeres), con media de edad 66,7 años (rango 32-87 años). Subgrupo de inicio, n_i=71 y subgrupo de continuación, n_c=40. Se excluyeron 19 pacientes (n_e) por duración del tratamiento inferior a 3 ciclos (dispensado solo un ciclo). La distribución de pacientes en función del diagnóstico y del esquema de tratamiento se refleja en la figura 3.

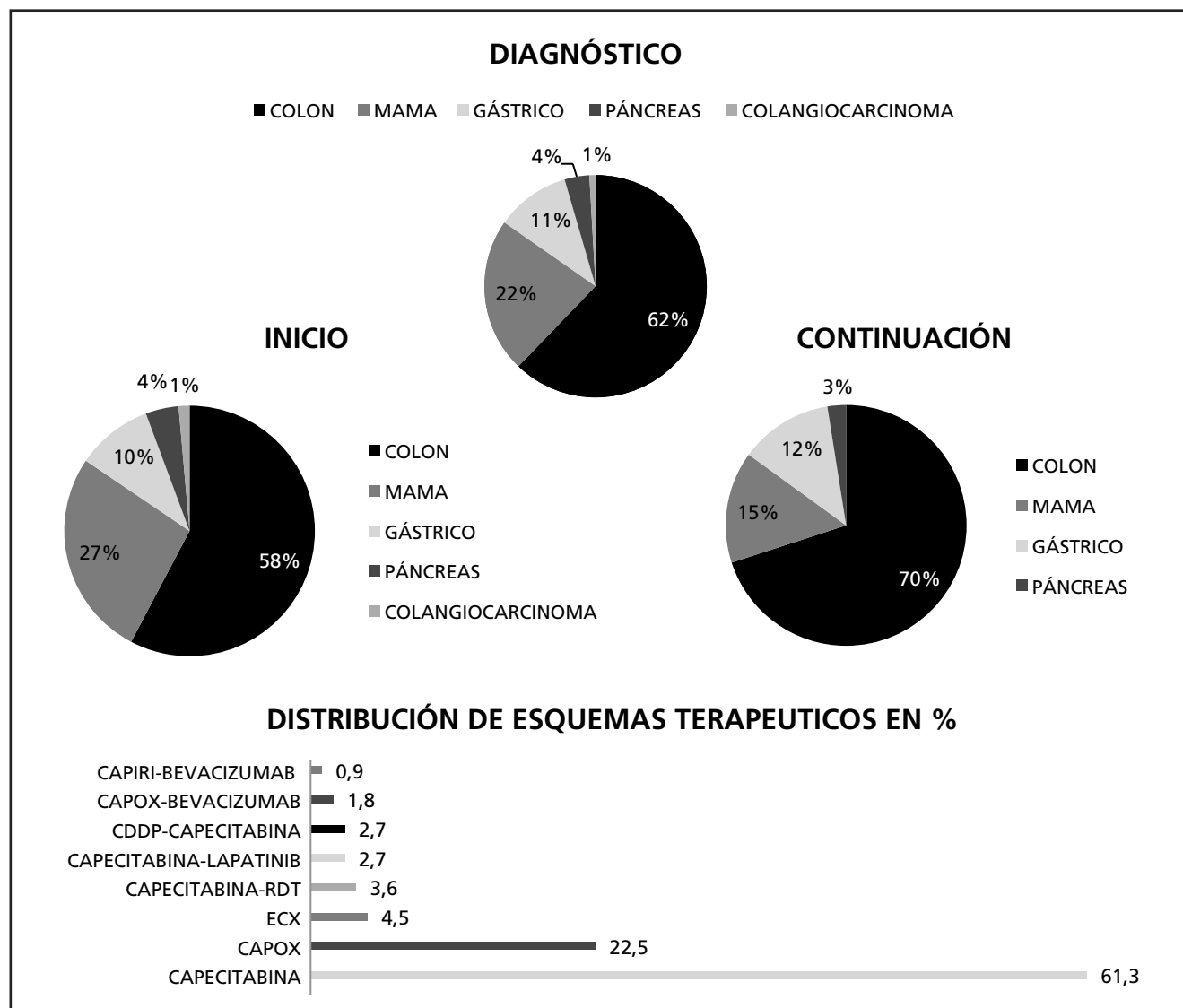


Figura 3. Distribución de la muestra en función del diagnóstico y esquema terapéutico (CAPIRI-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7,5 mg/kg iv día 1 + irinotecan 250mg/m² iv día 1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPOX-BEVACIZUMAB: bevacizumab 7,5 mg/kg iv día 1 + oxaliplatino 130mg/m² iv D1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CDDP-capecitabina: cisplatino 75mg/m² iv, día 1 + capecitabina 850-1000 mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPECITABINA-LAPATINIB: capecitabina 1250mg/m²/12hx14d/21d, vo + lapatinib 1250 mg/24h, vo continuo; CAPECITABINA-RDT: capecitabina 625mg/m²/12h vo + radioterapia; ECX: epirubicina 50mg/m² iv, día 1 + cisplatino 60mg/m² iv, día 1 + capecitabina 626 mg/m²/12hx21d vo, c/21d; CAPOX: oxaliplatino 130mg/m² iv día 1 + capecitabina 850-1000mg/m²/12hx14d vo, c/21d; CAPECITABINA: capecitabina 1250mg/m²/12hx14d/21d, vo).

Nivel de adherencia

En la V4 el porcentaje de pacientes adherentes fue del 78,4%, siendo superior en el subgrupo de inicio (n_i 81,7% vs n_c 72,5%). En la V8 solo 19 pacientes seguían en tratamiento. El porcentaje de ADH de estos pacientes fue del 89,5%, siendo superior en el subgrupo de inicio (n_i 91,6% vs n_c 85,7%) (figura 4).

Los 92 pacientes restantes no fueron evaluables en V8 por finalización del tratamiento, progresión y/o cambio en la terapéutica.

En cuanto al recuento de medicación tras ciclo, solamente en 2 pacientes hubo medicación sobrante por olvidos puntuales.

Una limitación del estudio es el reducido número de pacientes que entregaron el test de Morisky y Sackett en la V8, y aunque el nivel de adherencia fue del 89,5% (91,6% n_i vs 85,7% n_c), la muestra no fue representativa respecto a la población inicial del estudio (17,11% de $n = 111$). Necesitaríamos un estudio de mayor duración, para poder concluir que la atención farmacéutica prestada favoreció la adherencia.

Acontecimientos adversos (AA)

a. *Valoración clínica del oncólogo:* revisión de historia clínica.

Los AA encontrados se ajustan a los descritos en ficha técnica¹⁰. El 33% de los pacientes presentaron toxicidad

cutánea, 14% dolor abdominal, 26% astenia, 25% diarrea y toxicidad neurológica en el 25%, especialmente en aquellos con esquema CAPOX (oxaliplatino 130mg/m² iv día 1 + capecitabina 1000mg/m²/12h x 14 días vo, cada 21 días) necesitando reducción o suspensión temporal del oxaliplatino.

En el subgrupo de inicio los AA de grado 1 (G1) más frecuentes (>10%) fueron: toxicidad cutánea, diarrea y neurotoxicidad; de G2 (>7%), toxicidad cutánea y astenia; y de G3 (>3%) dolor gastrointestinal. No hubo toxicidad G4.

En el subgrupo de continuación la toxicidad G1 más frecuente (>9%) fue la cutánea; G2 el dolor gastrointestinal (4,5%); G3 toxicidad cutánea y neurotoxicidad (1,8%); y neutropenia G4 (0,9%).

El nivel de ADH en V4 y V8, en pacientes con toxicidades G2/G3 se refleja en la figura 5.

Todos los AA relacionados con la capecitabina fueron reversibles y no precisaron suspensión del tratamiento.

b. Valoración subjetiva del paciente

El 74,7% de los pacientes entregaron el test de AA (figura 2), y de ellos el 63,96% señaló algún AA en duración-intensidad (figura 6), siendo los más relevantes en duración: fatiga, hormigueo, diarrea, dolor muscular.

El nivel de ADH en V4 y V8, en pacientes que señalaron AA con duración igual o superior a 7 días e intensidad de grado "moderado" se refleja en la figura 5.

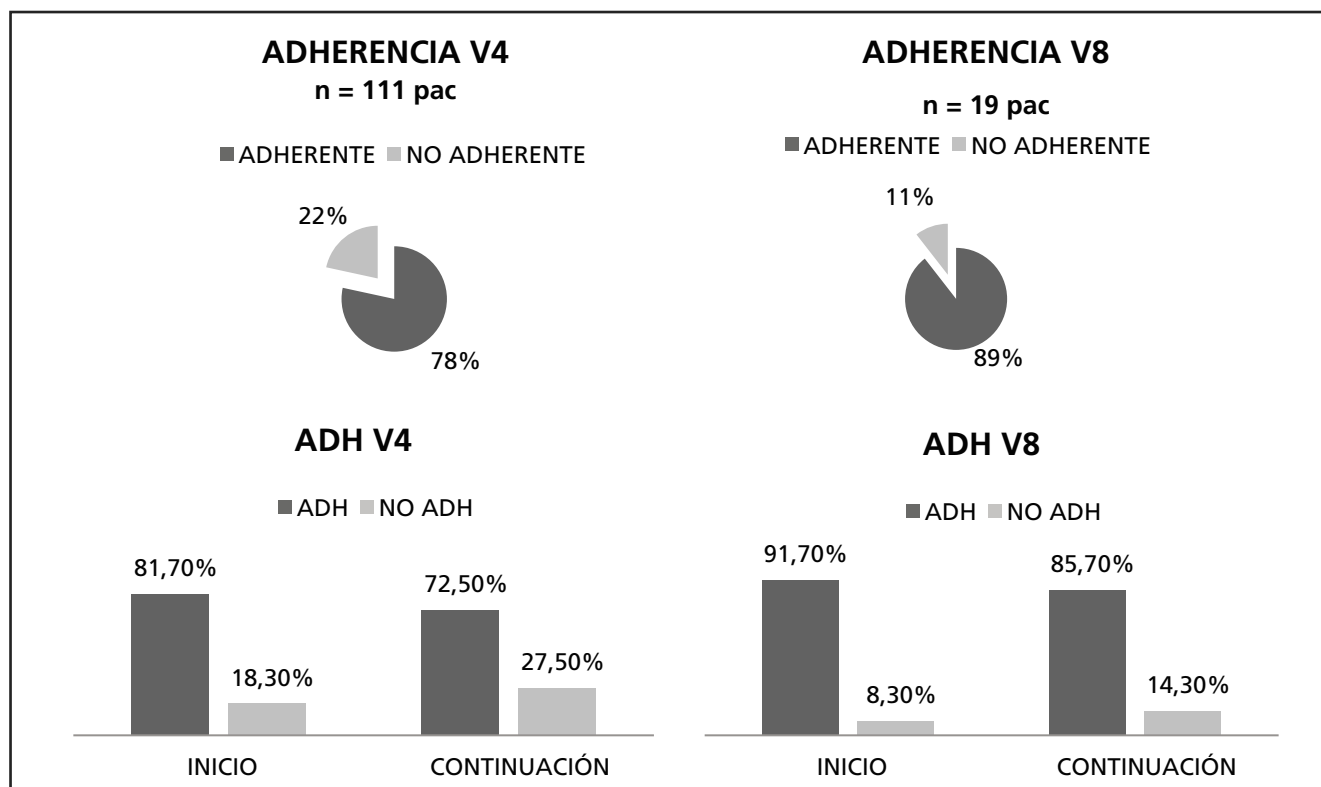


Figura 4. Distribución de los % de ADH registrados en la V4 y V8, en la muestra total y en los subgrupos. Conjunción de los datos de los test de ADH y recuento de la medicación sobrante.

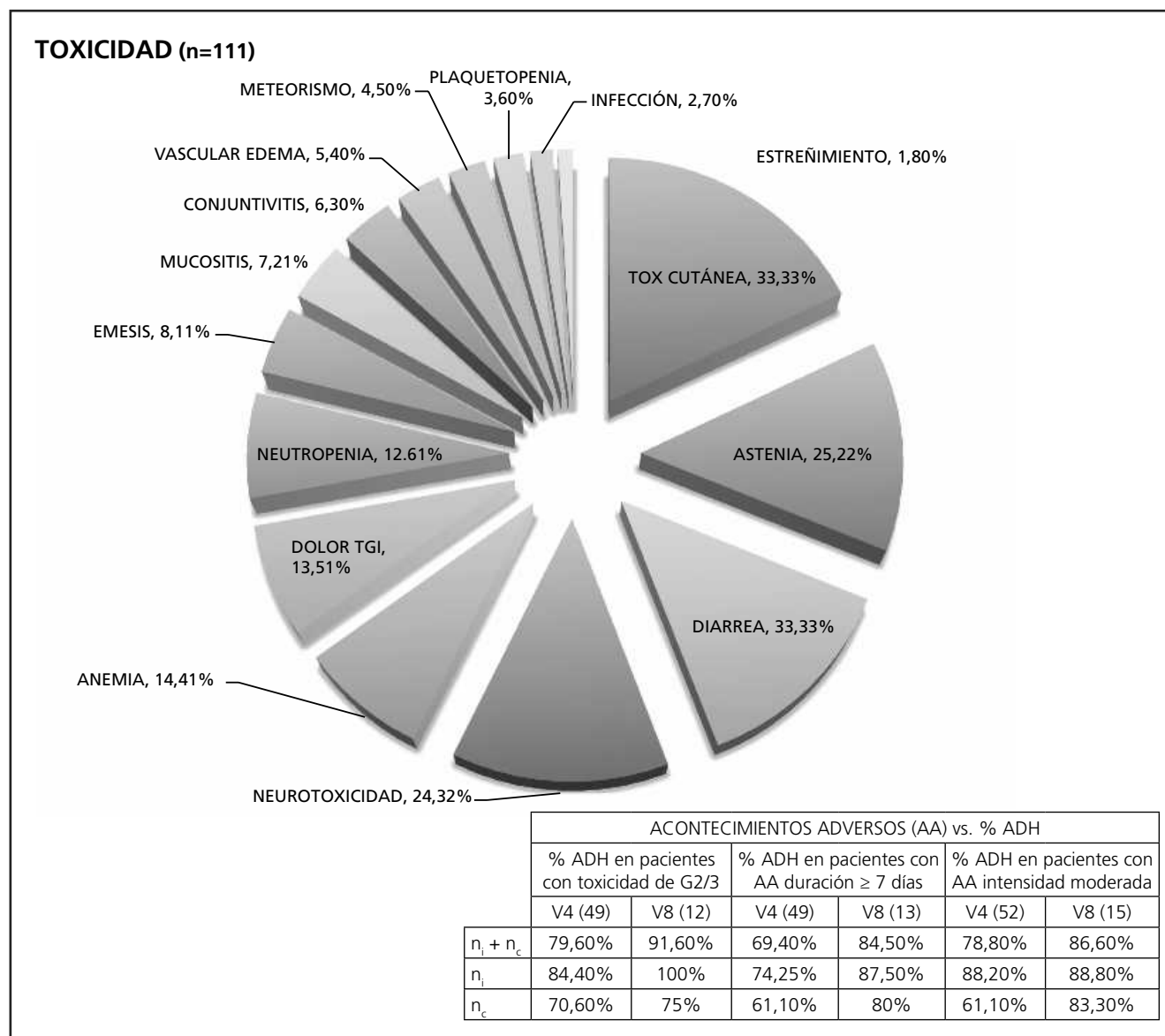


Figura 5. Acontecimientos Adversos. Valoración clínica del oncólogo en la población total. Resultados de ADH vs valoración del paciente en intensidad moderada y duración > 7 días.

Calidad de vida

71 pacientes (63,96%) entregaron el test SF-12 en la V4, y 15 (13,51%) en la V8. La distribución de pacientes por ECOG^{15,16} y los resultados de la pregunta 1º del test SF-12 vs nivel de ADH en V4 y V8 se muestran en la figura 7.

El resultado de la pregunta 5º: *¿Tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?* En V4 el 34,30% de los pacientes del subgrupo de inicio necesitaron modificar sus actividades cotidianas vs 21,4% en el subgrupo de continuación. En la V8, el 42,90% de los pacientes del subgrupo de inicio necesitó modificar sus hábitos vs 0% en el subgrupo de continuación. La diferencia fue estadísticamente significativa, (p=0,016), aplicando el estadístico de Fisher.

Discusión

Aunque en oncología se presupone una ADH cercana al 100%, los datos publicados en la bibliografía indican que es similar a otras patologías, por la complejidad de los tratamientos y la duración de los mismos¹⁻⁴. En los estudios publicados sobre la adherencia a capecitabina, el rango oscila entre el 75-91%, debido entre otros, al efecto de las toxicidades sobre la actitud del paciente a la hora de tomar la medicación¹⁻⁵. Además se ha observado que disminuye con el tiempo, pudiendo pasar del 99% al 64% a los 3 meses².

Existen discrepancias sobre el porcentaje mínimo de adherencia a un tratamiento para obtener eficacia terapéutica. Para Gordis *et al.* (1969) el mínimo fue del 75%; Ebrahim *et al.* (1998) y Mayer *et al.* (2009), consideraron

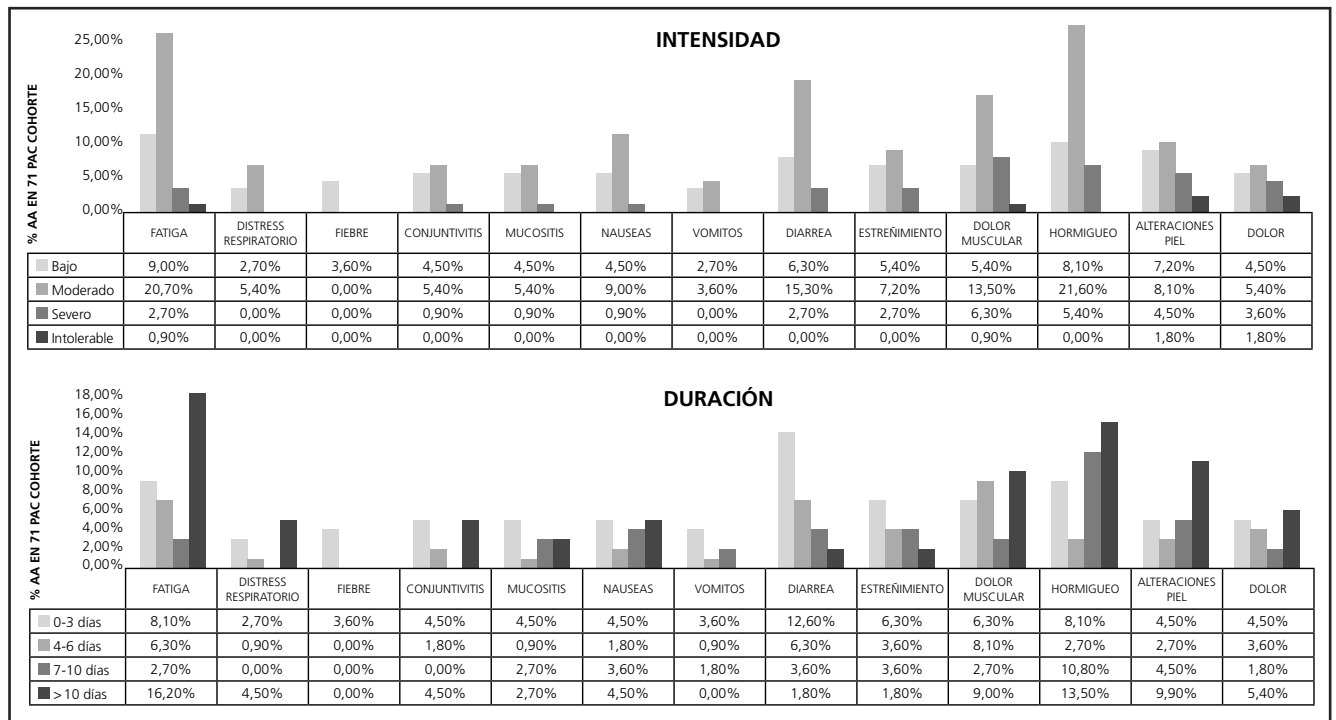


Figura 6. Valorción del paciente de los AA según intensidad y duración.

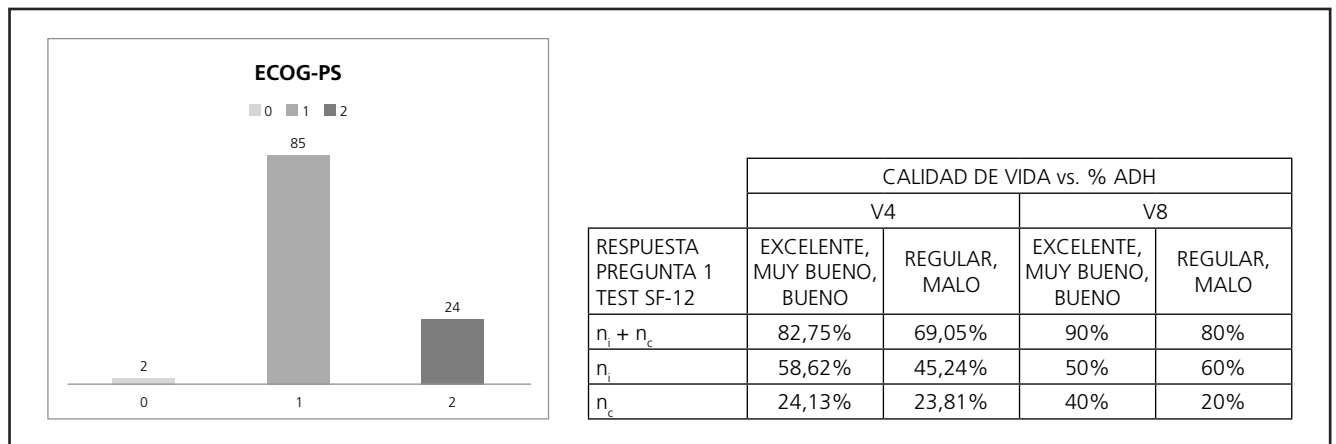


Figura 7. Distribución de la población según ECOG PS. Resultados de ADH vs Test SF-12 pregunta 1 (calidad de vida).

el 80% como "aceptable". Pero para Patterson et al. (2000) y Timmers et al. (2014), el 95% debe ser el valor mínimo de adherencia para obtener un nivel óptimo de eficacia^{2,4}. Una adherencia baja repercute directamente en la efectividad del tratamiento, siendo un factor crítico a la hora de obtener una respuesta clínica favorable^{1,2,4,6}.

En los estudios publicados de ADH a antineoplásicos orales las tasas de ADH variaron entre el 40-100%, considerando aceptable un 85%².

En nuestra cohorte de pacientes el porcentaje ADH fue del 78,4%, inferior al mínimo establecido por Timmers et al.^{2,4}, pero similar a los recogidos en otros estudios^{1,3,5,7}, siendo superior en el subgrupo de inicio vs

continuación. Esta diferencia puede deberse a que el paciente que inicia tratamiento está más motivado por el reciente diagnóstico y por la ansiedad que le produce la falta de tratamiento, mostrándose muy receptivo a la información aportada, oral y escrita.

Se considera que los regímenes de dosificación cíclica, como la capecitabina, aunque son más complejos que los de dosificación continuada requieren mayor atención por parte del paciente y la ADH es superior, sin embargo, esto no se ha visto reflejado en nuestro estudio.

Cuando el tratamiento se prolonga en el tiempo, las toxicidades, evolución de la enfermedad o modificaciones de tratamiento pueden influir negativamente en la

motivación y disminuir la ADH^{2,3,4,6}. Esto se refleja en los datos obtenidos en el subgrupo de continuación en nuestro estudio, en el que la ADH fue inferior.

La mayoría de las toxicidades descritas por los pacientes fueron de duración e intensidad reducidas (excepto hormigueo, fatiga, dolor muscular y diarrea), siendo éstas las más frecuentes y afectaron a la calidad de vida. Aunque se percibe una buena tolerancia al tratamiento, el nivel de adherencia del subgrupo de inicio siempre fue superior, posiblemente por la toxicidad acumulativa del tratamiento observada en el subgrupo de continuación y la afectación de la calidad de vida. Por otro lado, en los pacientes con toxicidades G2-3, a pesar de ser más frecuentes en el subgrupo de inicio, la ADH siempre fue mayor que en el subgrupo de continuación, probablemente por un control más estricto al inicio del tratamiento. Es importante monitorizar adecuadamente los AA durante el tratamiento debido a su influencia en la calidad de vida del paciente y la ADH.

Respecto a la calidad de vida, la mayoría de los pacientes pudieron desarrollar una actividad normal, mostrando una actitud favorable al tratamiento, siendo la fatiga el factor más limitante y con mayor influencia sobre el estado anímico.

Los resultados difieren poco entre ambos subgrupos en el aspecto emocional, aunque sí en el físico. El porcentaje de pacientes que consideran tener un buen estado de salud fue mayor en el subgrupo de inicio, sin embargo, fue en éstos en los que la sensación de dificultad física para la vida diaria fue mayor, posiblemente por las limitaciones derivadas del inicio de la terapia, como un horario de administración regular de la capecitabina, las necesidades hídricas-dietéticas y el cuidado de la piel.

Se observó una correlación entre calidad de vida y adherencia. En los pacientes con una valoración positiva sobre su calidad de vida, la ADH fue superior, siendo mayor en el subgrupo de inicio. Por tanto podríamos decir, que una calidad de vida percibida como buena por nuestros pacientes favorece la adherencia al tratamiento.

Es en los pacientes del subgrupo de continuación en los que más se debe incidir para mantener una adecuada adherencia. El incumplimiento terapéutico puede producirse por evolución de la enfermedad o deterioro de la calidad de vida, parámetros influyentes en la motivación^{11,12,13}.

En conclusión, los antineoplásicos orales presentan ventajas para el paciente oncológico, pero la aparición de toxicidades y alteración de la calidad de vida pueden disminuir la adherencia. Aunque la adherencia a capecitabina es relativamente alta, hay un importante número de pacientes no adherentes en el subgrupo de continuación, por lo que es necesario realizar un seguimiento individualizado e implantar nuevas estrategias para favorecer la adherencia, especialmente en pacientes con tratamiento prolongado en el tiempo.

Referencias

1. Timmers L, Swart EL, Boons CC, Mangnus D, van de Ven PM, Peters GJ, *et al.* The use of capecitabine in daily practice: a study on adherence and patients' experiences. *Patient Prefer Adherence*. 2012; 6: 741-8.
2. Bassan F, Peter F, Houbre B, Brennstuhl MJ, Costantini M, Speyer E, *et al.* Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review. *Eur J Cancer Care*. 2014; 23(1):22-35
3. Mathes T, Antoine SL, Pieper D, Eikermann M. Adherence enhancing interventions for oral anticancer agents: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2014;40(1):102-8.
4. Timmers L, Boons CC, Kropff F, van de Ven PM, Swart EL, Smit EF, *et al.* Adherence and patients' experiences with the use of oral anticancer drugs. *Acta Oncol*. 2014; 53(2):259-67.
5. Krolop L, Ko YD, Schwindt PF, Schumacher C, Fimmers R, Jaehde U. Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study. *BMJ Open*. 2013; 3(7)
6. Gebbia V, Bellavia G, Ferrau F, Valerio MR. Adherence, compliance and persistence to oral antineoplastic therapy: a review focused on chemotherapeutic and biologic agents. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11 Suppl 1:S49-59.
7. Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, Coati F, Bortolami O, Verlati G. Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol*. 2009; 20(12):1929-35.
8. Verbrugge M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):610-21.
9. Foulon V, Schöffski P, Wolter P. Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology. *Acta Clin Belg*. 2011;66(2):85-96.
10. Xeloda. Ficha técnica del medicamento. EMA. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000316/WC500058151.pdf.
11. Bhattacharya D, Easthall C, Willoughby KA, Small M, Watson S. Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors. *J Oncol Pharm Pract*. 2012;18(3):333-42.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, *et al.* Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:649-655.
13. Ferriols Lisart R, Ferriols Lisart F, Magraner Gil J. Calidad de vida en oncología clínica. *Farm Hosp* 1995; 19 (6):315-322.
14. Schmidt S, Vilagut G, Garin O, Cunillera O, Tresserras R, Brugulat P, *et al.* Reference guidelines for the 12-Item Short-Form Health Survey version 2 based on the Catalan general population. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(14):613-25.
15. Basch E, Iasonos A, McDonough T, Barz A, Culkin A, Kris MG, *et al.* Patient versus clinician symptom reporting using the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events: results of a questionnaire-based study. *Lancet Oncol*. 2006;7(11):903-9.
16. National Cancer Institute, Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.03: June 14, 2010. Febrero 2014. Disponible en: http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
17. Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición de cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria*. 2008;40(8):413-7.
18. Palop Larrea V, Martínez Mir I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2004;28:113-120.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Gaspar Carreño M, Agún González JJ, Achau Muñoz R, Cercos Lletí AC, Torrico Martín F, Sánchez Santos JC, et al. Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace. Farm Hosp. 2017;41(2):222-256.

• Gaspar Carreño M, Agún González JJ, Achau Muñoz R, Cercos Lletí AC, Torrico Martín F, Sánchez Santos JC, et al. Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos. Farm Hosp. 2017;41(2):222-256.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Safe procedure development to manage hazardous drugs in the workplace

Desarrollo de un procedimiento para el manejo seguro de medicamentos peligrosos

Marisa Gaspar Carreño¹, Rubén Achau Muñoz¹, Fátima Torrico Martín¹, Juan José Agún González², José Cristóbal Sánchez Santos³, Ana Cristina Cercos Lletí⁴ and Pedro Ramos Orozco⁵

¹Servicio de Farmacia. Hospital Intermutual de Levante. ²Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Intermutual de Levante. ³Dirección Médica. Hospital Intermutual de Levante. ⁴Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. ⁵Servicio de Hospitalización y Urgencias. Hospital Intermutual de Levante. España.

Abstract

Objective: To develop a safety working procedure for the employees in the Intermutual Hospital de Levante (HIL) in those areas of activity that deal with the handling of hazardous drugs (MP).

Methods: The procedure was developed in six phases: 1) hazard definition; 2) definition and identification of processes and development of general correct work practices about hazardous drugs' selection and special handling; 3) detection, selection and set of specific recommendations to handle with hazardous drugs during the processes of preparation and administration included in the hospital GFT; 4) categorization of risk during the preparation/administration and development of an identification system; 5) information and training of professionals; 6) implementation of the identification measures and prevention guidelines.

Results: Six processes were detected handling HD. During those processes, thirty HD were identified included in the hospital GFT and a safer alternative was found for 6 of them. The HD were classified into 4 risk categories based on those measures to be taken during the preparation and administration of each of them.

Conclusions: The development and implementation of specific safety-work processes dealing with medication handling, allows hospital managers to accomplish effectively with their legal obligations about the area of prevention and provides health-

Resumen

Objetivo: Desarrollar un procedimiento de trabajo seguro para los trabajadores del Hospital Intermutual de Levante (HIL) en las distintas áreas de actuación relacionadas con la manipulación de medicamentos peligrosos (MP).

Métodos: El procedimiento se desarrolló en seis fases: 1) definición de medicamento peligroso; 2) definición e identificación de procesos y elaboración de recomendaciones generales sobre selección y manejo de MP; 3) detección, selección y establecimiento de recomendaciones específicas para el manejo durante la preparación y la administración de los MP incluidos en la GFT del hospital; 4) categorización del riesgo durante la preparación/administración y desarrollo de un sistema de identificación; 5) información y formación a los profesionales; 6) implantación de las medidas de identificación y las pautas de actuación.

Resultados: Se detectaron seis procesos implicados en el manejo de MP. Se identificaron 30 MP incluidos en la GFT del hospital y se encontró una alternativa más segura para seis de ellos. Los MP se clasificaron en cuatro categorías de riesgo en función de las medidas a adoptar durante la preparación y administración de cada uno de ellos.

Conclusiones: El desarrollo e implementación de procedimientos de trabajo específicos para el manejo seguro de medicamentos permite a los responsables de un hospital cumplir de forma efectiva con las obligaciones legales en materia preventiva, así

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mgaspar@hilevante.com (Marisa Gaspar Carreño).

Recibido el 3 de agosto de 2016; aceptado el 21 de noviembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10621



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

care professional staff with the adequate techniques and safety equipment to avoid possible dangers and risks of some drugs.

KEYWORDS

Drugs; Hazardous; Use; Procedure; Management; Risk; Manipulative; Professional; Health-workers

Farm Hosp. 2017;41(2):222-256

Introduction

In 2004, the National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) defined the term Hazardous Drug (HD)¹ as those medications presenting one or more of the following risk criteria in humans: carcinogenicity, teratogenicity or other toxicity for development, reproductive toxicity, organ toxicity at low doses, genotoxicity; and new medications with structure and toxicity profiles similar to existing medications already classified as hazardous according to the previous criteria.

At the same time as the HD definition from 2004¹, the NIOSH published a list of HDs, which was updated in 2010², 2012³, 2014⁴ and the draft for the 2016 update was being prepared at the time of writing this document⁵, differentiating the risk of those drugs included in three groups (Table 1).

The effects of HDs on health, both therapeutic and side effects, are justified in patients because there is a favourable benefit / risk balance; however, exposure in healthcare staff must be reduced as much as possible⁶. The safety and health of the staff is a key matter in any healthcare centre; therefore, it has been necessary to determine some recommendations for handling those HDs that pose a risk for the healthcare staff handling said medications.

Faced with the lack of specific regulations in Spain for handling HDs, and the existence of publications warning about the health risks associated with certain medications, there has been a social alarm that justifies the fast preparation and dissemination of a working procedure for handling hazardous drugs, in order to minimize risks for the healthcare staff. Following the criteria scientifically established by organizations with acknowledged prestige, we have selected the documents published by the NIOSH in 2014⁴, and its 2016 update⁵, and by the National Institute of Occupational Safety and Hygiene (INSHT): "Hazardous Drugs: Prevention measures for their preparation and administration", as well as the

como proporcionar a los trabajadores un medio adecuado para evitar la posible peligrosidad de algunos medicamentos.

PALABRAS CLAVE

Medicamentos; Peligrosos; Procedimiento; Manejo; Seguro; Riesgo; Manipulador; Profesional; Trabajadores sanitarios

Farm Hosp. 2017;41(2):222-256

consensus document "Safety for patient and healthcare staff in the preparation and administration of hazardous drugs"⁷, as the basis for the development of a working procedure for handling HDs in our healthcare centre, with the aim to facilitate a method of work that will observe the safety and health of the staff within a safe setting.

Objectives

To develop a safe working procedure for the staff in the *Hospital Intermutual de Levante* (HIL) in the different areas associated with handling HDs, including any protection equipment required, with the aim to reduce risk and minimize exposure as much as possible.

To disseminate the current information about the risk for workers derived by handling HDs and their waste material in all work areas and positions that might be affected by said handling.

To ensure safety for the staff, the working environment, and the medication.

Material and methods

The working procedure was developed in six stages:

- Definition of Hazardous Drug (HD).
- Definition and identification of procedures and preparation of general recommendations for the selection and handling of HDs. The procedures involved in HD procedures were defined and identified, and a bibliographic review was conducted about the protection measures for the handler at each one of these procedures, based on the recommendations by the main international associations dealing with HD handling.
- Detection, selection and implementation of specific handling recommendations during the preparation and administration of those HDs included in the hos-

Table 1. Level of risk posed by HDs.

Group 1	Antineoplastic drugs.
Group 2	Non-antineoplastic drugs that meet at least one criterion for hazardous drugs.
Group 3	Drugs that pose a reproductive risk to men and women who are actively trying to conceive and women who are pregnant or breast feeding, but that present no risk for the rest of the staff.

pital formulary⁸. The information about the molecules included in the "NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2014"⁴ and "Proposed additions to the NIOSH 2016 hazardous drugs list"⁵ was compared with the list of medications included in our hospital formulary⁸. In order to determine the specific handling recommendations (infrastructures and individual protection equipment (IPE) for each HD, the following were taken into account: their category within the NIOSH lists (1, 2 or 3), their formulation, way of administration, and place and conditions of preparation and administration. Besides, therapeutic alternatives with lower handling risks were assessed for each HD.

- d) Classification of risk during preparation / administration and development of a system for identification. In order to facilitate the identification and homogeneity of HD handling, those HDs that shared handling measures during their preparation and administration were grouped into categories.
- e) Information and training for professionals.
- f) Implementation of measures for identification and guidelines for action.

Results

Stage a) Definition of Hazardous Drug (HD).

In terms of occupational exposure, Hazardous Drugs were defined as: those agents that, due to their inherent toxicity, represent a risk for the healthcare staff handling them. The risk posed by these medications is understood in terms of chemical risk, specifically, associated with the carcinogenic, teratogenic, genotoxic, toxic for the reproductive process or for a specific organ at low doses, or by being a new drug similar to those with this type of risks. In this sense, the following rules apply to HDs: protection rules for workers associated with the exposure to chemical agents (RD 374/2001)⁹, carcinogenic agents (RD 665/1997)¹⁰ and their subsequent modification (RD 349/2003)¹¹, and the 2004/37/CE directive¹² about protection against the risks of exposure to carcinogenic or mutagenic agents during work.

Stage b) Definition and identification of procedures and preparation of general recommendations for the selection and handling of HDs

The "potentially hazardous" procedures, activities, operations, equipment or products (article 4.5 of the Law for Prevention of Occupational Risks)¹³ will be defined as those that, in the absence of specific preventive measures, will pose risks for the safety and health of the staff developing or using them.

Six procedures involved in HD handling were identified: selection, reception, transportation and distribution, preparation, administration, and waste management.

The following HD handling recommendations were reviewed: by the NIOSH⁴, INSHT⁶, Oncology Nursing Society (ONS)¹⁴, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)¹⁵, National School of Occupational Medicine in the *Instituto de Salud Carlos III* (ISC)¹⁶, U.S. Pharmacopoeia (USP)¹⁷ and International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)¹⁸; and based on these, general recommendations for HD handling were prepared for each of the procedures detected (Appendix 1)^{19,20}.

Stage c) Detection, selection and implementation of specific handling recommendations for those HDs included in the hospital formulary

Twenty-nine (29) medications included in the hospital formulary⁸ were identified as molecules classified as hazardous by the "NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2014"⁴ and "Proposed additions to the NIOSH 2016 hazardous drugs list"⁵. Besides, even though acenocoumarol was not included in the NIOSH lists, it was considered a HD given its similarity with warfarin (NIOSH List 3). Therefore, 30 medications included in the hospital formulary were finally identified as HDs. According to their level of risk, none was included in List 1 (antineoplastic drugs), 12 were from List 2 (non-antineoplastic drugs that meet at least one criterion for hazardous drugs), and 18 were from List 3 (drugs that pose a reproductive risk to men and women who are actively trying to conceive and women who are pregnant or breast feeding, but that present no risk for the rest of the staff).

A pharmaceutical alternative with lower risk in handling was found for six of the 30 HDs included in the hospital formulary. Five of these six HD were oral solid formulations that could be split or crushed for their administration to patients with swallowing problems; therefore, instead of splitting or crushing, it was decided to prepare oral liquid formulations as magistral formula in a biological safety cabinet (BSC), to simplify preparation and administration and reduce handler exposure to the drug. The remaining HD was marketed in vials, so it was decided to purchase it as magistral formula in vials in order to minimize exposure. Thus, the final list included 36 HDs.

Finally, based on the classification of each HD in the NIOSH lists^{4,5}, their formulation, and the Technical Document by the INSHT: "Hazardous Drugs: Prevention measures for their preparation and administration"⁶, a list was prepared with all HDs and the specific handling recommendations for each one of them (Appendix 2).

Stage d) Classification of risk during preparation / administration, and development of a system for identification

According to the specific measures for handling each HD included in the list of specific recommendations (Appendix 2), these were classified into four categories from lower to higher risk at handling during preparation and administration. In order to simplify HD handling, common measures were established for each category. In the case of those medications with different protection measures according to the reproductive risk for the staff, it was decided to implement the protection measures for the group of professionals with the highest level of protection. In order to differentiate each category, an identification system was implemented, based on a colour code from lower to higher level of protection during preparation and administration (green, yellow, blue and red) (Table 2). The number of HDs included in each category was: 16 in Green, 10 in Yellow, 8 in Blue and 2 in Red (Appendix 3).

Stage e) Information and training for professionals

With general application, and according to Articles 18 and 19 of the Law for Prevention of Occupational Risks¹³, workers must receive adequate information and training about the risks derived of the presence of any hazardous chemical agent present in their working place, as well as about the prevention and protection measures to be adopted. In particular, the training of the staff working with hazardous drugs is a key aspect to prevent occupational risks.

Therefore, all professionals involved in handling medications were informed through a Conference for the Safe Use of Medications that was publicized externally and given by the Pharmacy Unit and the Occupational Risk Prevention Unit, with the participation of the Occupational Risk Prevention Unit from the *Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública* of the Community of Valencia.

Table 2. Color code based on the specific management recommendations during the preparation and administration of the MP

COLOUR	RECOMMENDATIONS (Meeting the safety rule)
GREEN	<p><u>Preparation</u>¹: No preparation required.</p> <p><u>Administration</u>: Single gloves. No splitting or crushing.</p> <p>If it is necessary to split or crush the dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - It would be of choice to use liquid oral formulations (consult with the Pharmacy Unit). - If no liquid oral formulation available, splitting will be done at the Pharmacy Unit, in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat / overalls and mask.
YELLOW	<p>As a general rule, they should not be manipulated by personnel under reproductive risk^{2,3}.</p> <p><u>Preparation</u>: single gloves.</p> <p><u>Administration</u>: Double gloves and lab coat; in case of risk of splashing, accidental disconnection of the system, administration through catheter, or patient who does not collaborate, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask).</p> <p>In the exceptional case in which these must be PREPARED by staff at reproductive risk, they must be protected with double gloves, lab coat, goggles and mask.</p>
BLUE	<p><u>Preparation</u>: In the Pharmacy Unit, in Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. In the exceptional case in which it is not possible to prepare in Class II B2 BSC, use double gloves, lab coat, eye protection (goggles) and respiratory protection (mask).</p> <p><u>Administration</u>: Double gloves and lab coat; in case of risk of splashing, accidental disconnection of the system, administration through catheter, or patient who does not collaborate, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask).</p>
RED	<p><u>Preparation</u>: At the Pharmacy Unit in Class II B2 BSC with closed systems for preparation and administration. Double gloves, protective lab coat (preferable overalls) and masks. If not possible to prepare in Class II B2 BSC, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask).</p> <p><u>Administration</u>: Closed systems of administration, double gloves, lab coat / overalls, and eye protection (if risk of splashing) and mask (if risk of inhalation).</p>

The number between brackets corresponds to the number of the NIOSH list in which this medication is included. Acenocoumarol by similarity with warfarin (not included in NIOSH).

List 1: Antineoplastic or cytostatic agents.

List 2: Non-antineoplastic medications that meet one or more NIOSH criteria to be considered of risk.

List 3: Non-antineoplastic medications with effects on reproduction, and that can affect men and women who are trying actively to conceive, and pregnant or breastfeeding women, but that don't represent a risk for the rest of the staff.

¹Whenever possible, the original blister will be kept at re-packaging.

²Staff at reproductive risk: men and women who are actively trying to conceive, and pregnant or breastfeeding women.

³For treatments prescribed continuously and that need to be prepared, this will be done at the Pharmacy Unit (PU) in CSBIB2. Exceptional treatments will be prepared according to the protection measures already mentioned and, in case of persistence, their preparation will be similarly assumed by the PU.

MG: Magistral Formula; Class II B2 BSC: Class II Type B2 Biological Safety Cabinet; CLDT: Closed System for Drug Transfer.

Moreover, fortnightly internal sessions were given to the entire healthcare staff, in order to present the code of identification by colours; all the required materials for fast reference were provided, and there was training on the Procedure for "Safe Drug Handling".

In the same manner, the PPEs required were provided in all grounds and departments in which MPs could be handled.

Stage f) Implementation of measures for identification and guidelines for action

Reception and storage: HD labelling by colours based on their category in the classification, both in their packaging (for those HDs distributed in their original package) and in their primary preparation.

Distribution: HDs in the Green and Yellow categories will be normally distributed with the label assigned at reception. The drugs in red and blue categories will be prepared at the Pharmacy Unit and will be identified in the secondary conditioning with red and blue labels, respectively.

Preparation and Administration: Based on the colour code recommendations (Table 2).

Discussion

The potential exposure to HDs in each procedure where these are present will depend on various factors¹⁹:

- Intrinsic risk posed by the medication due to its carcinogenic, teratogenic, or genotoxic potential, as well as reproductive toxicity and organ toxicity at low doses.
- Sensitivity of the handler: allergies, pregnancy, breastfeeding, reproductive age.
- Level of exposure: Penetration or absorption ability of the medication, concentration, amount, handling duration and frequency, type of activity, place, and associated risk of exposure (formulation).
- Structure: human resources (education and training, number of handlers), premises (design and technical specifications, availability and type of BSC), use of closed system drug transfer devices (CSTDs) for prepara-

tion and administration, and availability of automatic systems.

- Use of prevention measures: technical measures (BSC), CSTDs, automatic systems, organization measures (cleaning procedures, actions for spillage and maintenance, waste management and handling techniques) and secondary prevention measures (SPMs), that should feature some minimum characteristics¹⁹ (Table 3).

Therefore, staff protection must be adapted to each one of these activities and drug formulations, because the precautions to be taken are different in each case. For example, as stated in the NIOSH document from 2014⁴, "in situations such as capsule opening, or tablet splitting or crushing, when there are no extraction cabinets, safety cabinets or isolators, at least double gloves should be used, as well as mask, lab coat, and working surface protection". Besides, as this list included a great variability of medications, from high-risk cytotoxic agents to medications that could only affect fertile-age staff to a lower degree, the actions to be determined should not be general; instead, there should be a case-by-case analysis, and therefore the following procedure should only be used as a reference.

This means that the list of medications stated in the publication by the NIOSH^{4,5} can be used as a reference in order to determine specific measures for managing each HD, and each centre should adapt it to its own situation and needs, as well as keep it updated with the new medications, taking into account the recommendations by their manufacturers.

However, given the large number of HDs included in the list, it will be impossible to implement a procedure to ensure the correct and safe manipulation of each HD in the different procedures where it appears.

Therefore, a simplification is necessary in order to ensure an adequate identification. As a general rule, HDs should be identified during the process of their use, including the whole chain, from selection, reception, re-packaging, storage, distribution, preparation, administration, and waste management; and medications should be classified in order to implement common measures of handling in each procedure, to ensure a correct and safe handling of each HD.

Table 3. Minimum characteristics of SPMs¹⁹

Guantes	Two pairs of surgical gloves or one pair of gloves that meets the safety characteristics required for handling cytostatic agents. Double use, to protect both the patient and the professional. In case of contact with the HD, these should be immediately replaced.
Lab coat / overalls	With back opening / central zipper, elastic cuffs, and waterproof front area and sleeves. In case of contact with the HD, it must be replaced.
Respiratory protection	Self-filtering masks type FFP3. Surgical masks don't protect against cytostatic sprays.
Eye protection	Integral-frame panoramic goggles.

Conclusions

It has been impossible to determine clearly the toxic effects at long-term of exposure to these drugs, but there is evidence of their danger, the potential occupational risk represented by their handling, and the consequences derived. Therefore, it is imperative to adopt measures that will help to reduce this exposure, and guarantee optimal working conditions. In this sense, the most adequate activity will be prevention.

Different incidents associated with HDs have forced hospitals to prepare working procedures with higher or lower complexity or difficult to understand and follow by the staff. The classification and categorization designed for our working procedure has simplified to a great extent the identification and handling of HDS included in the hospital formulary, so that any healthcare professional will know how to act adequately and safely in any procedure involving HDs.

Moreover, the Hospital Administration should regulate the hazard level of medications through visual codes or symbols, in a way similar to the one stated in this procedure. This will equally become a useful tool within the policies for occupational risk prevention in any healthcare centre.

In conclusion, the development and implementation of specific work procedures for the safe handling of drugs will allow hospital authorities to meet effectively all legal duties in prevention matters, as well as to provide staff with an adequate setting to avoid the potential risk posed by some medications.

Conflict of interests

The authors declare not having any conflict of interests.

References

1. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2004. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
2. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2010. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2010. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf>
3. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2012. [Internet]. Cincinnati, junio 2012. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>
4. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2014. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
5. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List. [Internet]. Cincinnati. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>
6. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. Barcelona, septiembre 2016. [Fecha última actualización: 09/2016; Consultado: 12/10/2016]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
7. Documento consenso de Sociedades Científicas Españolas. Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. [Internet]. Enero 2015. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: http://panelfenin.es/uploads/noticias/pdf_noticia_315.pdf
8. Hospital Intermutual de Levante. Guía Farmacoterapéutica Hospital Intermutual de Levante. Segunda edición. Valencia: 2013.
9. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.
10. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.
11. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos.
12. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo (Sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo).
13. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.
14. Oncology Nursing Society. Safe Handling of Hazardous Drugs. Segunda Edición. 2011.
15. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. *Am J Health-Syst Pharm.* 2006; 63:1172-93.
16. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) y Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Internet]. Madrid: febrero 2014. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
17. U.S. Pharmacopoeia. General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. [Internet]. Disponible en: <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
18. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics. *J Oncol Pharm Pract* 2007; 13; 1.
19. Alonso JM, Cercós AC, González-Haba E, Gomis P, Piñeiro G. Formación de formadores de manipuladores en área estéril. Curso Precongreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: 2014.
20. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos. Número 6. Año 2016.

Appendix 1. General recommendations for hazardous drug handling

Tables 4, 5 and 6 detail the recommendations for the SPMs to be used in different activities.

1. Selection Criteria

Among other criteria, the following should be studied:

- To choose those marketed formulations with contents better adapted to usual dosing, with the aim to minimize handling.
- To choose the most adequate and easy-to-use strength (1, 2, 5, 10, 25 mg/ml).
- Not mixing / preparing at the same time formulations of the same medication with different strengths.
- To choose, if possible, and in case of hazardous drug, what appears in Appendix Ia and Ib, which are basically formulations with a design that guarantee their low external contamination. Thus, it is better to select:
 - Vials vs. ampoules.
 - Formulations as solution for immediate use vs. lyophilized formulations.
 - Drugs packaged in breakage-proof polypropylene vs. glass.
 - Certain compounds already pre-charged in syringes ready for administration.
- To select among marketed formulations those with a more efficient sealing of the vial after puncture, because if there is an incomplete sealing when the needle is removed, there will be an increased risk of environmental contamination.
- The presence or not of preservatives will affect the use-by date of the solution from its first use; and therefore it will determine, together with its physicochemical stability, the validity of the remaining fractions after preparing one treatment.

2. Reception and storage

All medications are received at the Pharmacy Unit in the *Hospital Intermutual de Levante*.

It is recommended to wear synthetic gloves (nitrile, polyurethane, neoprene) for the manipulation and distribution of drugs in storage.

When opening the packaging of these drugs, attention should be paid to the presence of any broken packaging; in this case, the person must get adequate protection and follow the rules of action established against spillage.

Hazardous drugs must be stored with caution, in order to avoid any packaging breakage.

The fact that some drugs require low temperature for their storage must be taken into account (there is cold

storage for these medications), and/or protection from the light (these must be kept in their original packaging).

Tables 4, 5 and 6 show the recommendations for SPMs to be used in different activities.

3. Preparation

- HDs must be prepared by authorized staff, and as far as possible this preparation should be centralized in the Pharmacy Unit.
- In the working areas where medications are administered:
 - The staff must not eat, drink, chew gum or store food.
 - The staff must not use makeup or other cosmetic products that could lead to prolonged exposure in case of contamination.
 - Measures for adequate hand washing will be implemented, as well as working in a sterile area (if necessary), and the adequate SPMs will be used if necessary.
- Any members of staff of reproductive age, and actively trying to conceive, who are handling drugs from List 3, must adopt all prevention measures recommended in this procedure.
- This type of drugs might have restrictions for those professionals in the following situations:
 - Pregnant or breastfeeding women.
 - Staff considered at high-risk (with previous history of miscarriages or congenital malformations, previous treatments with cytostatic agents or ionizing radiations) and cutaneous allergies.
 - Fertile men and women actively trying to conceive.
 - Any of these situations should be reported to the Unit for Occupational Risk Prevention.
- The number of persons handling HDs should be reduced as much as possible, through organization measures and the use of preparations that require the lowest level of handling.

4. Transportation and distribution

Transportation must be conducted in such a way as to avoid breakages or spillages.

No mechanical transportation systems will be used, such as pneumatic tubes.

In case any drug is not administered, it will be returned to the Pharmacy Unit through the same procedure and in the same packaging as it was delivered to the place of administration.

Table 4. Recommendations about the equipment to be used according to specific tasks in handling non-sterile hazardous drugs

FORMULATION	TYPE OF ACTIVITY	SPECIFIC HANDLING TASKS	GLOVES	WHITE COAT	GOGGLES	MASK
ORAL SOLID FORMULATIONS	Preparation	To prepare oral solid magistral formulas (to weigh, mix, dissolve, dilute...)	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To re-dose whole oral solid formulations (to split, cut, crush tablets, open capsules)	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To re-package whole oral solid formulations	YES. One pair	YES	NO	NO
		To re-package handled oral solid formulations.	YES. Double pair	YES	NO	NO
	Dispensing	Oral solid formulations prepared in single doses	YES. One pair	NO	NO	NO
		Count of whole solid oral formulations from multi-dose jars	YES. Double pair	YES	NO	NO
		Handled oral formulations	YES. Double pair	YES	YES	YES
		Whole packages of oral solid formulations.	YES. One pair	NO	NO	NO
		Whole packages of oral solid formulations with their secondary preparation	NO	NO	NO	NO
	Administration	Whole oral solid formulations prepared in single doses	YES. One pair	NO. Except for risk of splashing	NO	NO
		Handled oral solid formulations.	YES. Double pair	NO. Except for risk of splashing	NO	NO
		Inhaled powder / spray	YES. Double pair	YES	YES	YES

5. HD administration

- Administration will include all techniques required for administering the treatment, regardless of its way of administration; the most frequently used are: intravenous, subcutaneous (SC), topical, intramuscular (IM) and oral.
- Administration will be conducted following the recommendations in the product specifications for each drug, and always according to the Standard Operating Procedures (SOPs) or HIL Guidelines.

Oral Formulations

- The selection of formulation will be conducted by prioritizing whole units (tablets, pills and/or capsules) and

oral suspensions. If fragmented formulations are required, these must be prepared at the Pharmacy Unit.

- When oral formulations are handled, direct contact with the drug should be avoided (see Section on SPMs).
- When the medication is supplied in a package, or even packaged in single doses, and it is self-administered by the patient, it will ONLY be handled with single gloves, without any other measure required.

Topical Application

- Creams or other topical formulations must be applied with the SPMs stated. During this technique, handling must be restricted to the lower extent, using a spatula

Table 4 (cont.). Recommendations about the equipment to be used according to specific tasks in handling non-sterile hazardous drugs

FORMULATION	TYPE OF ACTIVITY	SPECIFIC HANDLING TASKS	GLOVES	WHITE COAT	GOGGLES	MASK
ORAL LIQUID FORMULATIONS	Preparation	To prepare oral liquid magistral formulas	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To re-dose oral liquid formulations.	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
	Dispensing	Oral liquid formulations prepared in single doses.	YES. One pair	NO	NO	NO
		Whole packages of oral liquid formulations.	YES. One pair	NO	NO	NO
		Whole packages of oral liquid formulations with their secondary preparation.	NO	NO	NO	NO
	Administration	Re-dosed oral formulations.	YES. One pair	NO. Except for risk of splashing	NO. Except for risk of splashing	NO
		To dissolve powders and administer	YES. Double pair	YES	YES	YES
		Inhaled liquids / spray	YES. Double pair	YES	YES	YES
	NON-STERILE TOPICAL FORMULATION	Preparation	To prepare non-sterile topical magistral formulas.	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection
Dispensing		Whole packages of topical formulations with their secondary preparation.	NO	NO	NO	NO
Administration		Prepared non-sterile topical formulations.	YES. Double pair	YES	NO. Except for risk of splashing	NO

(*) It is considered that there is Risk of Splashing in the following situations: there is risk of resistance by the patient, administration diluted in liquid, and administration through feeding tube.

or other application products in order to avoid contact with the product.

Subcutaneous (SC) and Intramuscular (IM) Administration

- It will be preferred to prescribe drugs which are pre-charged and purged with closed drug transfer devices systems. In those cases where purge is required, sterile gauze will be used, soaked in 70° alcohol, to prevent sprays and surface contamination.
- A cloth with an absorbent upper side and a waterproof lower side should be placed under the administration line, with the aim to avoid contamination of bedclothes or the administration chair, in case of spillage.
- Both in SC and IM administration, the needle won't be unattached to the syringe at any point; the connections must be luer-lock to prevent any accidental disconnection, and discarded as one single piece in the adequate container.

- After the injection, extraction will be conducted with gauze soaked in 70° alcohol, to prevent any drug reflux or dripping.
- During administration, individual protection equipment must be used (see Section on SPMs). Eye and respiratory protection will only be necessary if there is a reasonable risk of splashing, or if the patient’s conditions could cause a potential accidental disconnection.

Intravenous Administration

- It is recommended to implement closed drug transfer devices systems. This task must be conducted at preparation, so that no connection or disconnection are required during drug administration.
- The system will be disposed of as one single piece in the specific container, the drugs used must not be disconnected.
- The staff involved in this technique should be trained to ensure an adequate use of closed systems, in order to achieve an optimal performance and reduce to the lowest extent any risk of dripping, spillage, or spray.
- During administration, individual protection equipment must be used (see Section on SPMs). Eye and respiratory protection will only be necessary if there is a reasonable risk of splashing, or if the patient’s conditions could cause a potential accidental disconnection.

6. Action in case of accidental spillage and exposures

Spillage

- The worker must be protected with a waterproof lab coat, goggles or screen with lateral protection, shoe covers, and 2 pairs of gloves, one made of thick rubber and another one of non-powdered latex. In case the spillage has occurred outside the BSC, a FFP3-type mask for respiratory protection will also be used. These will be worn in the following order: shoe covers, lab coat, mask, first pair of gloves over the coat, second pair of gloves, and goggles or screen.
- The spillage will be absorbed with cellulose or an absorbing cloth (dry if liquids and wet if dry powder) before proceeding to cleaning it. If there are rests of glass, these will never be collected with the hand, but with tweezers (or a collecting brush), and they will be placed in a small rigid container for sharp / cutting objects.
- The dry surface must be cleaned afterwards with cellulose soaked in 70° alcohol. The area will be cleaned 3 times with soap and water or detergent cleaner / bleach, finally rinsing it with plenty of water, always going from the less contaminated to the most contaminated areas.

Table 5. Recommendations about the equipment to be used according to specific tasks in handling sterile hazardous drugs

FORMULATION	TYPE OF ACTIVITY	SPECIFIC HANDLING TASKS	GLOVES	WHITE COAT	GOGGLES	MASK
STERILE TOPICAL FORMULATIONS	Preparation	To prepare sterile topical magistral formulas (to weigh, mix, dilute, dissolve...)	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
	Dispensing	Sterile topical formulations prepared in single doses	YES. One pair	NO	NO	NO
		Whole packages of topical formulations with their secondary preparation	NO	NO	NO	NO
	Administration	Prepared sterile topical formulations	YES. Double pair	NO. Except for risk of splashing	NO. Except for risk of splashing	NO
		Solution for vesical instillation	YES. Double pair	YES. Except for use of closed system	YES. Except for use of closed system of administration	YES. Except for use of closed system

Table 5 (cont.). Recommendations about the equipment to be used according to specific tasks in handling sterile hazardous drugs

FORMULATION	TYPE OF ACTIVITY	SPECIFIC HANDLING TASKS	GLOVES	WHITE COAT	GOGGLES	MASK
FORMAS PARENTERALES	Preparation	To prepare parenteral magistral formulas	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To open ampoules	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To reconstitute powders and lyophilised agents in vials	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To dilute with fluid	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
		To re-dose solutions	YES. Double pair	YES	YES. Except for use of BSC with front protection	YES
	Dispensing	Prepared parenteral formulations	YES. Double pair	NO	NO	NO
		Whole packages without secondary preparation	YES. Double pair	NO	NO	NO
		Whole packages with their secondary preparation	NO	NO	NO	NO
	Administration	Solution in pre-charged syringe (intravenous, intramuscular, subcutaneous, intrathecal...)	YES. Double pair	YES. Except for use of closed system	YES. Except for use of closed system of administration	YES. Except for use of closed system
		Parenteral solution in plastic or glass packaging (intravenous, intramuscular, subcutaneous, intrathecal...)	YES. Double pair	YES. Except for use of closed system	YES. Except for use of closed system of administration	YES. Except for use of closed system
		Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy	YES. Double pair	YES. Administration in a sterile setting	YES. Except for use of closed system of administration	YES. Administration in a sterile setting
		Chemoembolization	YES. Double pair	YES. Administration in a sterile setting	YES. Except for use of closed system of administration	YES. Administration in a sterile setting

(*) It is considered that there is Risk of Splashing in the following situations: there is risk of resistance by the patient, administration diluted in liquid, and administration through feeding tube.

Table 6. Individual Protection Equipment. Recommended SPMs for different handling of hazardous drugs

Formulation/Activity	Gloves	White coat / overalls	Eye Protection	Respiratory Protection	Cap and shoe covers
Spillage / recipient breakage	Yes (double gloves)	Yes	Yes	Yes	YES (If it is on the floor)
Patient care	Yes (single gloves)	Yes	Yes (If there is risk of splashing)	Yes (If there is risk of splashing)	No
Waste management (collection and transport)	Yes (single gloves)	Yes	No	No	No
Handling contaminated bed and floors	Yes (single gloves)	Yes	Yes (If there is risk of splashing)	Yes (If there is risk of splashing)	No
Maintenance of the sterile preparation room and ante-room	Yes (single gloves)	Yes	Yes (If there is risk of splashing)	Yes (If there is risk of splashing)	SI

Adapted from Source "Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionales Expuestos a Agentes Citostáticos" ("Good Practice Guidelines for Workers Professionally Exposed to Cytostatic Agents") (Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) 2014).
Source: "Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos." Issue 6. Year 2016.

Table 6 (cont). Basic situations of potential occupational exposure by handling hazardous drugs

Way of entry	Type of protection	Equipment to be used
Spray inhalation	Respiratory protection	Mask
Direct or indirect contact with the skin	Dermal protection	Gloves, clothes, shoes
Direct or indirect eye contact	Eye protection	Goggles

Source: Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos." Issue 6. Year 2016.

- The protection equipment must be removed in this order: first pair of gloves, shoe covers, second pair of gloves, mask, lab coat and goggles. Everything should be discarded, except if eye-glasses are used; tweezers can be re-used after being carefully washed with soap and water (hands should be protected with a clean pair of gloves in order to conduct this procedure).
- All waste generated, as well as the materials used, will be treated as contaminated materials at the time of disposal.

Accidental exposure

- If there is direct contact of the drug with the skin: The affected area will be immediately washed with soap and water, during approximately 10 minutes. If the skin appears irritated, it should be examined by a specialist.
- If the drug splashes the eyes: rinse the affected eye with water or isotonic solution during at least 15 minutes, and then consult the specialist.

- In case of accidental ingestion, it is necessary to see a doctor immediately.
- In any of these cases, it will be reported to the Occupational Health area of the Prevention Unit to enable the specific pharmacovigilance.

7. Waste management

Drug waste must be treated in the Group III or Group IV containers, according to the current procedure for waste management.

8. Action by the Prevention Unit

Potential exposure to HDs in each of the activities described will depend on the set of preventive measures adopted; therefore, the potential exposure and its level must be established according to the risk evaluation conducted in each specific case.

The extent of the risk will depend on:

- The toxicity inherent to each medication.

- The level of exposure, associated with:
 - Workload.
 - Handling conditions.
 - Environmental protection.
 - Protection materials.
 - Handling technique, involving procedures, training and periodical assessment.
 - Time of exposure.
 - Stage of the process. There is higher risk in preparation and accidental spillage, though protection measures should include all stages of the process.
- Characteristics of the handler (reproductive age, simultaneous exposure to other agents, etc.).

Another important aspect to be taken into account is the potential ways of penetration of these substances into the body, which are:

- a) Inhalation of sprays and micro-drops emitted during the preparation of the hazardous drug solutions for administration, when vials are broken, while purging the system, etc.
- b) Through direct contact, by penetration of the medication through the skin or mucosa.
- c) Orally: ingestion of food and drinks, contaminated cigarettes.

- d) Parenterally: through direct introduction of the medication by accidental needle sticks or cuts caused by vial breakage.

9. Individual protection equipment

The worker exposed should be qualified, aware of the risks taken if exposed to these drugs without an adequate protection, as well as of the conditions required for patient safety.

These requirements about the use of Individual Protection Equipment according to each medication have been stated in previous sections of this protocol (Appendix II and III).

The SPM specifications for each activity are not the object of this document.

10. Information and training for the staff

With general application, and according to Articles 18 and 19 of the Law for Prevention of Occupational Risks¹³, workers must receive adequate information and training about the risks derived of the presence of any hazardous chemical agent present in their working place, as well as about the prevention and protection measures to be adopted. In particular, the training of staff working with bio-hazardous drugs is a key aspect to prevent occupational risks.

Appendix 2. Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Specific recommendations for handling

Medications with risk for the healthcare staff	Formulation	Basic recommendations for handling* (meeting the safety rule)	NIOSH List
Acenocoumarol (Sintrom®) GREEN	Tablet	Preparation: No protection required, except if it must be split and the handler is in reproductive risk situation; in this case, this will be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Report to the Occupational Risk Prevention Unit. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing.	3 (due to similarity with warfarin)
Azathioprine (Imurel®) GREEN	Tablet	Preparation**: No preparation required. Administration: Administer with single gloves. If it is necessary to split or crush***, use the oral Magistral Formula suspension.	2
Azathioprine BLUE	Oral suspension (MF)	Production: In a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Preparation: If single doses must be prepared, this will be conducted in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Cabergoline (Dostinex®) GREEN	Tablet	Preparation**: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing.	3

Appendix 2 (cont). Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Specific recommendations for handling

Medications with risk for the healthcare staff	Formulation	Basic recommendations for handling* (meeting the safety rule)	NIOSH List
Carbamazepine (Tegreto [®]) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation ^{**} : No preparation required. Administration: Administer with single gloves. If it is necessary to split or crush ^{***} , use the oral Magistral Formula suspension.	2
Carbamazepine <i>BLUE</i>	Oral suspension (MF)	Production: In a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Preparation: If single doses must be prepared, this will be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Clonazepam (Rivotril [®]) <i>YELLOW</i>	Ampoule	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation (do not open the ampoules), which must be reported to the Occupational Risk Prevention Unit Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if there is potential risk of inhalation. Contact the ORPU.	3
Clonazepam (Rivotril [®]) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation ^{**} : No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing ^{***} . If it is necessary to split or crush, use the oral solution.	3
Clonazepam (Rivotril [®]) <i>YELLOW</i>	Oral solution.	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; if single doses must be prepared, this should be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	3
Chloramphenicol (Colircusi de Icol [®]) <i>BLUE</i>	Ophthalmic Ointment	Preparation: No preparation required. Administration: Administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if there is potential risk of inhalation.	2
Colchicine (Colchimax [®]) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation ^{**} : No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing.	3
Spirinolactone (Aldactone [®]) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation ^{**} : No preparation required. Administration: Administer with single gloves. If it is necessary to split or crush ^{***} , use the oral Magistral Formula suspension.	2
Spirinolactone (Aldactone [®]) <i>BLUE</i>	Oral suspension (MF)	Production: In a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Preparation: If single doses must be prepared, this will be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2

Appendix 2 (cont). Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Specific recommendations for handling

Medications with risk for the healthcare staff	Formulation	Basic recommendations for handling* (meeting the safety rule)	NIOSH List
Phenytoine <i>RED</i>	Vial (Magistral Formula)	Preparation: At the Pharmacy Unit in Class II B2 BSC with closed systems of preparation and administration, with double gloves, lab coat / overalls and mask. If it is not possible to prepare in a Class II B2 BSC, eye protection (goggles) and respiratory protection (mask) will be additionally used. Administration: With closed administration system, double gloves, lab coat / overalls, and eye protection (if risk of splashing) and mask (if risk of inhalation).	2
Phenytoine (Epanutin®, Sinergina®) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation**: No preparation required. Administration: Single gloves, without splitting or crushing***. If it is necessary to split or crush, use the oral suspension.	2
Phenytoine (Epanutin®, Sinergina®) <i>BLUE</i>	Oral Suspension (Foreign medication)	Preparation: If single doses must be prepared, this will be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Phenoxybenzamine (Dibenzyran®) <i>GREEN</i>	Capsule	Preparation: No preparation required. Administration: Single gloves, without splitting or crushing***. If it is necessary to split or crush, use the oral suspension (MF).	2
Phenoxybenzamine <i>BLUE</i>	Oral Suspension (MF)	Production: In a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Preparation: If single doses must be prepared, this will be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Fluconazole (Diflucan®) <i>GREEN</i>	Capsule	Preparation: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing***. If necessary to split or crush, use the oral suspension.	3
Fluconazole (Diflucan®) <i>YELLOW</i>	IV perfusion vial	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; in this case, the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if any potential inhalation.	3
Fluconazole (Diflucan®) <i>YELLOW</i>	Oral Suspension	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; if single doses must be prepared, this should be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	3
Oxcarbazepine (Trileptal®) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation**: No preparation required. Administration: Administer with single gloves. If it is necessary to split or crush***, use the oral suspension (MF).	2

Appendix 2 (cont). Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Specific recommendations for handling

Medications with risk for the healthcare staff	Formulation	Basic recommendations for handling* (meeting the safety rule)	NIOSH List
Oxcarbazepine (Trileptal®) <i>BLUE</i>	Oral Suspension	Preparation: If single doses must be prepared, this should be done in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Paroxetine <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing***. If it is necessary to split or crush, look for therapeutic alternatives such as orodispersible tablets or liquid oral MF.	3
Risperidone (Risperdal®) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation**: No preparation required. Administration: Administer with single gloves. If it is necessary to split or crush, use orodispersible tablets or oral solution.	2
Risperidone (Risperdal®) <i>RED</i>	Vial (powder) + syringe (solvent)	Preparation: At the Pharmacy Unit in Class II B2 BSC with closed systems of preparation and administration, with double gloves, lab coat / overalls and mask. If it is not possible to prepare in a Class II B2 BSC, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask). If it is not possible to prepare in a Class II B2 BSC, eye protection (goggles) and respiratory protection (mask) will be additionally used. Administration: With closed administration systems, double gloves, lab coat / overalls, and eye protection (if risk of splashing) and mask (if risk of inhalation).	2
Risperidone (Risperdal®) <i>BLUE</i>	Oral solution	Preparation: If single doses must be prepared, this should be conducted in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. Administration: Double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	2
Topiramate (Topamax®) <i>GREEN</i>	Tablet, capsule	Preparation: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing***. If it is necessary to split or crush, use the oral MF suspension.	3
Topiramate <i>YELLOW</i>	Oral Suspension (MF)	Production: It only affects staff at reproductive risk; if they must participate in its production, they should conduct it in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and contact the ORPU. Preparation: No preparation required. No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation and must prepare single doses; in this case, it will be conducted in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	3
Valproic Acid (Depakine®) <i>GREEN</i>	Tablet	Preparation: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing***. If it is necessary to split or crush, use the oral solution.	3

Appendix 2 (cont). Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Specific recommendations for handling

Medications with risk for the healthcare staff	Formulation	Basic recommendations for handling* (meeting the safety rule)	NIOSH List
Valproic Acid (Depakine®) YELLOW	Oral Solution	Preparation: No preparation required. No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation and must prepare single doses; in this case, it will be conducted in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	3
Valproic Acid (Depakine®) YELLOW	Vial	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; in this case, they should not prepare the vials, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if any potential inhalation.	3
Voriconazole (Vfend®) YELLOW	Vial	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; in this case, they should not prepare the vials, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if any potential inhalation.	3
Voriconazole (Vfend®) GREEN	Tablet	Preparation: No preparation required. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with single gloves, without splitting or crushing. If it is necessary to split or crush, use the oral solution.	3
Voriconazole (Vfend®) YELLOW	Oral Solution	Preparation: No preparation required. No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation and must prepare single doses; in this case, it will be conducted in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask, and the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye and respiratory protection if administered through catheter or the patient does not collaborate.	3
Zoledronic acid YELLOW	Bag for IV perfusion	Preparation: No protection required, except if the handler is in reproductive risk situation; in this case, the ORPU should be contacted. Administration: It only affects staff at reproductive risk, who must administer with double gloves and lab coat; use eye protection when there is risk of splashing, and respiratory protection if any potential inhalation.	3

* Preparation of liquid oral formulations refers to re-dosing (charging the syringe), not to the production of the medication.

** Whenever possible, the original blister will be kept at re-packaging.

*** Use preferably the liquid oral formulation. If no liquid oral formulation is available, splitting will be done at the Pharmacy Unit in a Class II B2 BSC.

MF: Magistral Formula; ORPU: Occupational Risk Prevention Unit; Class II B2 BSC: Class II Type B2 Biological Safety Cabinet.

Since the display of this article is not in color, the words green, yellow, blue and red have been recorded in the tables below each medication. This color indicates the category of protection of that drug according to the color code from the lowest to the highest degree of protection during the preparation and administration (green, yellow, blue and red) as explained in the procedure described".

Appendix 3. Summary of Hazardous Drugs (HDs) included in the hospital formulary. Recommendations for preparation and administration

There is a summary below of the Hazardous Drugs (HDs) included in the formulary of the HIL.

COLOUR	RECOMMENDATIONS (Meeting the safety rule)	Medication (Classification by the NIOSH)
GREEN	<p><u>Preparation</u>¹: No preparation required. <u>Administration</u>: Single gloves. No splitting or crushing. If it is necessary to split or crush the dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> - It would be of choice to use liquid oral formulations (consult with the Pharmacy Unit). - If no liquid oral formulation available, splitting will be done at the Pharmacy Unit, in a Class II B2 BSC with double gloves, lab coat / overalls and mask. 	<p>Acenocoumarol tablets (Sintrom[®]) (3), Azathioprine tablets (Imurel[®]) (2), Cabergoline tablets (Dostinex[®]) (3), Carbamezapine tablets (Tegretol[®]) (2), Clonazepam tablets (Rivotril[®]) (3), Colchicine tablets (Colchimax[®]) (3), Spirolactone tablets (Aldactone[®]) (2), Phenytoine tablets (Epanutin[®]) (2), Phenoxybenzamine capsules (Dibenzylan[®]) (2), Fluconazole capsules (3), Oxcarbazepine tablets (Trileptal[®]) (2), Paroxetine tablets (3), Risperidone tablets (Risperdal[®]) (2), Topiramate tablets / capsules (3), Valproic Acid tablets (Depakine[®]) (3), Voriconazole tablets (Vfend[®]) (3)</p>
YELLOW	<p>As a general rule, they should not be manipulated by personnel under reproductive risk^{2,3}. <u>Preparation</u>: single gloves. <u>Administration</u>: Double gloves and lab coat; in case of risk of splashing, accidental disconnection of the system, administration through catheter, or patient who does not collaborate, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask). In the exceptional case in which these must be PREPARED by staff at reproductive risk, they must be protected with double gloves, lab coat, goggles and mask.</p>	<p>Clonazepam oral solution (Rivotril[®]) (3), Clonazepam ampoules (Rivotril[®]) (3), Fluconazole vial for perfusion (Diflucan[®]) (3), Fluconazole oral solution (Diflucan[®]) (3), Topiramate oral suspension (FM) (3), Valproic Acid oral solution (Depakine[®]) (3), Valproic Acid vial (Depakine[®]) (3), Voriconazole oral suspension (Vfend[®]) (3), Voriconazole vial (Vfend[®]) (3), Zoledronic Acid bag for perfusion (3)</p>
BLUE	<p><u>Preparation</u>: In the Pharmacy Unit, in Class II B2 BSC with double gloves, lab coat and mask. In the exceptional case in which it is not possible to prepare in Class II B2 BSC, use double gloves, lab coat, eye protection (goggles) and respiratory protection (mask). <u>Administration</u>: Double gloves and lab coat; in case of risk of splashing, accidental disconnection of the system, administration through catheter, or patient who does not collaborate, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask).</p>	<p>Azathioprine oral suspension (MF) (2), Carbamazepine oral suspension (MF) (2), Chloramphenicol ophthalmic ointment (Colircusi de Icol[®]) (2), Spirolactone oral suspension (FM) (2), Phenytoine oral suspension (Epanutin[®]) (2), Phenoxybenzamine suspension (MF) (2), Oxcarbazepine oral suspension (Trileptal[®]) (2), Risperidone oral solution (Risperdal[®]) (2)</p>
RED	<p><u>Preparation</u>: At the Pharmacy Unit in Class II B2 BSC with closed systems for preparation and administration. Double gloves, protective lab coat (preferable overalls) and masks. If not possible to prepare in Class II B2 BSC, use eye protection (goggles) and respiratory protection (mask). <u>Administration</u>: Closed systems of administration, double gloves, lab coat / overalls, and eye protection (if risk of splashing) and mask (if risk of inhalation).</p>	<p>Phenytoine vial (Magistral formula) (2), Risperidone vial + pre-charged syringe (Risperdal[®]) (2)</p>

The number between brackets corresponds to the number of the NIOSH list in which this medication is included. Acenocoumarol by similarity with warfarin (not included in NIOSH)

List 1: Antineoplastic or cytostatic agents.

List 2: Non-antineoplastic medications that meet one or more NIOSH criteria to be considered of risk.

List 3: Non-antineoplastic medications with effects on reproduction, and that can affect men and women who are trying actively to conceive, and pregnant or breastfeeding women, but that don't represent a risk for the rest of the staff.

¹Whenever possible, the original blister will be kept at re-packaging

²Staff at reproductive risk: men and women who are actively trying to conceive, and pregnant or breastfeeding women.

³For treatments prescribed continuously and that need to be prepared, this will be done at the Pharmacy Unit (PU) in CSBIB2. Exceptional treatments will be prepared according to the protection measures already mentioned and, in case of persistence, their preparation will be similarly assumed by the PU.

MG: Magistral Formula; Class II B2 BSC: Class II Type B2 Biological Safety Cabinet; CLDT: Closed System for Drug Transfer. Since the display of this article is not in color, the words green, yellow, blue and red have been recorded in the tables below each medication. This color indicates the category of protection of that drug according to the color code from the lowest to the highest degree of protection during the preparation and administration (green, yellow, blue and red) as explained in the procedure described".

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

En el año 2004, el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) definió el término medicamento peligroso (MP)¹, para aquellos medicamentos que presentan uno o más de los siguientes criterios de peligrosidad en humanos: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a dosis bajas, genotoxicidad; y nuevos medicamentos con perfiles de estructura y toxicidad similar a medicamentos ya existentes que se determinaron como peligrosos según los anteriores criterios.

Conjuntamente con la definición de MP de 2004¹, el NIOSH publicó un listado de MP, que se actualizó en 2010², 2012³, 2014⁴ y en el momento de redacción de este documento el borrador de la actualización del 2016⁽⁵⁾, diferenciando la peligrosidad de los medicamentos incluidos en tres grupos (Tabla 1).

Los efectos sobre la salud de los MP, tanto efectos terapéuticos como efectos secundarios, están justificados en los pacientes por presentar un balance beneficio / riesgo favorable, sin embargo, se debe reducir al máximo la exposición en el personal sanitario⁶. La seguridad y salud de los trabajadores de un centro sanitario es una cuestión clave en cualquier institución sanitaria, por ello, se ha hecho necesario establecer unas recomendaciones para la manipulación de MP con riesgo para el personal sanitario que manipula dichos medicamentos en los centros sanitarios.

Ante la ausencia de una reglamentación específica en España para el manejo de MP, y la existencia de publicaciones que alertan de los riesgos sobre la salud asociados a determinados medicamentos, se ha generado una alarma social que justifica la rápida elaboración y difusión de un procedimiento de trabajo de manejo de medicamentos peligrosos para minimizar los riesgos sobre el personal sanitario. Siguiendo los criterios científicamente establecidos por organizaciones de reconocido prestigio, se han seleccionado los documentos publicados por el NIOSH en 2014⁴, y su ampliación de 2016⁵ y por el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) "Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración" junto con el documento consenso "Seguridad del paciente y

del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas"⁷, como base para el desarrollo de un procedimiento de trabajo para el manejo de MP en nuestro centro sanitario, cuya funcionalidad será la de facilitar dentro de un entorno seguro, un método de trabajo que sea respetuoso con la seguridad y salud de los trabajadores.

Objetivos

Desarrollar un procedimiento de trabajo seguro para los trabajadores del Hospital Intermutual de Levante (HIL) en las distintas áreas de actuación relacionadas con la manipulación de MP, incluyendo los equipos de protección individual necesarios, con el fin de disminuir el riesgo y minimizar la exposición en la medida de lo posible.

Difundir la información actual sobre el riesgo para los trabajadores derivado de la manipulación de MP y sus residuos en todas las áreas y puestos de trabajo que se vean afectados por esta manipulación.

Asegurar la seguridad para el trabajador, el ambiente de trabajo y para el medicamento.

Material y métodos

La elaboración del procedimiento de trabajo se desarrolló en seis fases:

- Definición de Medicamento Peligroso (MP).
- Definición e identificación de procesos y elaboración de recomendaciones generales sobre selección y manejo de MP. Se definieron e identificaron los procesos implicados en el manejo de MP, y se realizó una revisión bibliográfica sobre las medidas de protección para el manipulador en cada uno de los procesos, a partir de las recomendaciones de las principales asociaciones internacionales relacionadas con el manejo de MP.
- Detección, selección y establecimiento de recomendaciones específicas para el manejo durante la preparación y la administración de los MP incluidos en la GFT del hospital⁸. Se contrastó la información de los principios activos incluidos en los listados

Tabla 1. Grado de peligrosidad de los MP

Grupo 1	Medicamentos antineoplásicos
Grupo 2	Medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad
Grupo 3	Medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están tratando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal

“NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2014”⁴ y “Proposed additions to the NIOSH 2016 hazardous drugs list”⁵, con la de los medicamentos incluidos en la guía farmacoterapéutica (GFT) de nuestro hospital⁸. Para establecer las recomendaciones específicas de manejo (infraestructuras y equipos de protección individual (EPIs)) para cada MP se tuvo en cuenta la categoría en la que estaban clasificados en los listados NIOSH (1, 2 o 3), su forma farmacéutica, vía de administración, y lugar y condiciones de preparación y administración. Además, para cada MP se valoraron alternativas terapéuticas con un menor riesgo en su manipulación.

- d) Categorización del riesgo durante la preparación / administración y desarrollo de un sistema de identificación. Para facilitar la identificación y homogeneización de la manipulación de MP, se agruparon en categorías aquellos MP con medidas comunes de manejo durante su preparación y administración.
- e) Información y formación a los profesionales.
- f) Implantación de las medidas de identificación y pautas de actuación.

Resultados

Fase a) Definición de Medicamento Peligroso (MP)

En términos de exposición ocupacional, se definió como Medicamento Peligroso: aquellos agentes que, por su inherente toxicidad, su manipulación representa un peligro para el personal sanitario. La peligrosidad de estos medicamentos se entiende en términos de riesgo químico, concretamente, relacionado con la actividad carcinogénica, teratogénica, genotóxica, tóxica sobre el proceso reproductivo o sobre un órgano concreto a dosis bajas, o por tratarse de un nuevo fármaco similar a otros con este tipo de riesgos. En este sentido, a los MP le son de aplicación las normas referentes a la protección de los trabajadores relacionadas con la exposición a agentes químicos (RD 374/2001)⁹, agentes cancerígenos (RD 665/1997)¹⁰ y su posterior modificación (RD 349/2003)¹¹, y la Directiva 2004/37/CE¹² relativa a la protección contra los riesgos de exposición a agentes carcinogénicos o mutágenos durante el trabajo.

Fase b) Definición e identificación de procesos y elaboración de recomendaciones generales sobre selección y manejo de MP

Se entenderán como procesos, actividades, operaciones, equipos o productos “potencialmente peligrosos” (artículo 4.5 de la Ley de Prevención de Riesgos Labora-

les)¹³ aquellos que, en ausencia de medidas preventivas específicas, originen riesgos para la seguridad y la salud de los trabajadores que los desarrollan o utilizan.

Se detectaron seis procesos implicados en la manipulación de MP: selección, recepción, transporte y distribución, preparación, administración y tratamiento de residuos.

Se revisaron las recomendaciones sobre manejo de MP del NIOSH⁴, INSHT⁶, Oncology Nursing Society (ONS)¹⁴, American Society of Health-System Pharmacists (ASHP)¹⁵, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo Instituto de Salud Carlos III (ISC)¹⁶, U.S. Pharmacopoeia (USP)¹⁷ y International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP)¹⁸, y a partir de ellas se elaboraron unas recomendaciones generales de manejo de MP para cada uno de los procesos detectados (Anexo 1)^{19,20}.

Fase c) Detección, selección y establecimiento de recomendaciones específicas para el manejo de los MP incluidos en la GFT del hospital

Se detectaron 29 medicamentos incluidos en la GFT del hospital⁸ con principios activos clasificados como peligrosos en los listados “NIOSH list of antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings, 2014”⁴ y “Proposed additions to the NIOSH 2016 hazardous drugs list”⁵. Además, pese a no encontrarse incluido en los listados NIOSH, se consideró MP el acecumarol, debido a su similitud con warfarina (Lista 3 NIOSH), por lo que finalmente se contabilizaron 30 medicamentos incluidos en GFT catalogados como MP. En función de su peligrosidad, ninguno estaba incluido en la Lista 1 (medicamentos antineoplásicos), 12 en la Lista 2 (medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad) y 18 en la Lista 3 (medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están tratando concebir de forma activa, y a mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal).

De los 30 MP incluidos en la GFT del hospital, se encontró una alternativa farmacéutica con menor riesgo en su manipulación en seis. De estos seis MP: cinco eran formas orales sólidas susceptibles de fraccionamiento o trituración para su administración en pacientes con dificultades de deglución, por ello, en lugar de fraccionar o triturar, se optó por la elaboración de formas orales líquidas como fórmula magistral en cabina de seguridad biológica (CSB), para simplificar la preparación y administración y reducir la exposición al fármaco por parte del manipulador. El MP restante se presentaba comercializado en forma de ampollas, por lo que se optó por adquirirlo como fórmula magistral en forma de viales para minimizar la exposición. De esta manera, el listado final de MP incluyó 36 MP.

Finalmente, en base a la clasificación de cada MP en los listados NIOSH^{4,5}, a su forma farmacéutica y al Documento Técnico del INSHT "Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración"⁶ se elaboró un listado con todos los MP y las recomendaciones específicas de manejo para cada uno de ellos (Anexo 2).

Fase d) Categorización del riesgo durante la preparación / administración y desarrollo de un sistema de identificación

De acuerdo a las medidas específicas de manejo de cada MP incluido en el listado de recomendaciones específicas (Anexo 2), se clasificaron en cuatro categorías de menor a mayor riesgo durante su manipulación durante la preparación y administración. Para simplificar la manipulación de los MP, en cada categoría se establecieron unas medidas comunes de manejo. En el caso de aquellos medicamentos con medidas de protección diferentes en función del riesgo reproductivo del profesional, se optó por establecer las medidas de protección del grupo de profesionales con mayor nivel de protección. Para diferenciar cada categoría se estableció un sistema de identificación basado en un código de colores de menor a mayor grado de protección durante la preparación y administración (verde, amarillo, azul y rojo) (Tabla 2). El número de MP incluido en cada categoría fue de: 16 en la Verde, 10 en la Amarilla, 8 en la Azul y 2 en la roja (Anexo 3).

Fase e) Información y formación a los profesionales

Con carácter general y de conformidad con los artículos 18 y 19 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales¹³, los trabajadores deben recibir una información y formación adecuadas sobre los riesgos derivados de la presencia de cualquier agente químico peligroso en el lugar de trabajo, así como sobre las medidas de prevención y protección que hayan de adoptarse. En particular, la formación del personal que trabaja con medicamentos peligrosos es un aspecto clave para evitar los riesgos laborales.

Por lo tanto, se informó a todos los profesionales implicados en el manejo de medicamentos a través de una jornada de uso seguro de medicamentos que se difundió a nivel externo, y que fue impartida por los Servicios de Farmacia y Prevención de Riesgos Laborales y en la que participó el Servicio de Prevención de Riesgos Laborales de la Conselleria de Sanitat Universal y Salut Pública de la Comunidad Valenciana.

Además, a nivel interno se impartieron sesiones quincenales a todo el personal sanitario para presentar el código de identificación por colores, se facilitó todo el material de consulta rápida necesario y se difundió el Procedimiento de "Manejo seguro de medicamentos".

Del mismo modo, se dotó de los EPIs necesarios en todas las plantas y Servicios en los que los MP podían ser utilizados.

Fase f) Implantación de las medidas de identificación y pautas de actuación

Recepción y almacenamiento: etiquetado por colores de los MP en función de la categoría en la que se hayan clasificado, tanto en su envase (en el caso de aquellos MP que se distribuyen en su envase original) como en su acondicionamiento primario.

Distribución: los MP de las categorías Verde y Amarilla se distribuirán con normalidad con la etiqueta que se les asignó en el momento de la recepción. Los medicamentos de la categoría roja y azul se prepararán en el Servicio de Farmacia y se identificarán en el acondicionamiento secundario con etiqueta roja y azul respectivamente.

Preparación y Administración: en función de las recomendaciones del código de colores (Tabla 2).

Discusion

La exposición potencial a MP en cada proceso en el que están presentes depende de varios factores¹⁹:

- Peligrosidad intrínseca del medicamento por su potencial carcinogénico, teratogénico, genotóxico, toxicidad reproductiva y toxicidad sobre órganos a dosis bajas.
- Susceptibilidad del manipulador: alergias, embarazo, lactancia, edad reproductiva.
- Nivel de exposición: capacidad de penetración o absorción del medicamento, concentración, cantidad, duración y frecuencia de la manipulación, tipo de actividad, lugar y riesgo de exposición asociado (forma farmacéutica).
- Estructura: recursos humanos (formación y capacitación, número de manipuladores), instalaciones (diseño y especificaciones técnicas, disponibilidad y tipo de CSB), utilización de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos (SCTM) en preparación y administración, y disponibilidad de sistemas automáticos.
- Utilización de medidas de prevención: medidas técnicas (CSB), SCTM, sistemas automatizados, medidas organizativas (procedimientos de limpieza, actuación ante derrames y mantenimiento, gestión de residuos y técnicas de manipulación) y medidas de prevención secundaria (EPIs), que deberán tener unas características mínimas¹⁹ (Tabla 3).

De esta manera, la protección del personal debe adaptarse a cada una de estas actividades y presentaciones de los medicamentos, pues las precauciones a tomar son diferentes en cada caso. Así, por ejemplo, tal y como indica el documento del NIOSH de 2014⁴, "en situaciones como apertura de cápsulas, fraccionamiento o trituración de comprimidos en las que no se dispone

Tabla 2. Código de colores en función de las recomendaciones específicas de manejo durante la preparación y administración de MP

COLOR	RECOMENDACIONES (Atender a la norma de seguridad)
VERDE	<p><u>Preparación</u>¹: no precisan preparación.</p> <p><u>Administración</u>: guante simple. No fraccionar ni triturar.</p> <p>En caso de ser necesario fraccionar o triturar la dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Será de elección la utilización de formas orales líquidas (consultar con el Servicio de Farmacia). - En caso de no disponer de forma oral líquida, el fraccionamiento se realizará en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con doble guante, bata/mono y mascarilla.
AMARILLO	<p>Como norma general, no deben manipularse por personal en riesgo reproductivo^{2,3}.</p> <p><u>Preparación</u>: guante simple.</p> <p><u>Administración</u>: doble guante y bata, en caso de riesgo de salpicadura, desconexión accidental del sistema, administración por sonda o paciente no colaborador, utilizar protección ocular (gafas) e inhalatoria (mascarilla).</p> <p>En el caso excepcional de que deban de ser PREPARADOS por personal en riesgo reproductivo, lo harán protegidos mediante doble guante, bata, gafas y mascarilla.</p>
AZUL	<p><u>Preparación</u>: en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. En el caso excepcional de que no sea posible preparar en CSB II B2, utilizar doble guante, bata, protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla).</p> <p><u>Administración</u>: doble guante y bata; en caso de riesgo de salpicadura, desconexión accidental del sistema, administración por sonda o paciente no colaborador, utilizar protección ocular (gafas) e inhalatoria (mascarilla).</p>
ROJO	<p><u>Preparación</u>: En el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con sistemas cerrados de preparación y administración. Doble guante, bata protectora (preferible mono) y mascarilla. Si no es posible preparar en CSB II B2, utilizar: protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla).</p> <p><u>Administración</u>: sistemas cerrados de administración, doble guante, bata/mono, y protección ocular (si riesgo de salpicaduras) y mascarilla (si riesgo de inhalación).</p>

El número entre paréntesis corresponde al número de lista de NIOSH en el que ese medicamento se encuentra incluido. Acenocumarol por similitud con warfarina (no incluido en NIOSH).

Lista 1: medicamentos antineoplásicos o citostáticos.

Lista 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen con uno o más criterios NIOSH para ser considerados de riesgo.

Lista 3: medicamentos no antineoplásicos que tienen efectos sobre la reproducción, y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en período de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

¹Siempre que sea posible, en el reenvasado, se mantendrá el blíster original.

²Personal en riesgo reproductivo: hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

³En los tratamientos instaurados de forma continuada que requieran preparación, serán preparados en el Servicio de Farmacia (SF) en CSBII B2. Los tratamientos excepcionales se prepararán según medidas de protección mencionadas, y en caso de continuidad, igualmente se asumirá la preparación en el SF.

FM: Fórmula magistral; CSB II B2: Cabina de seguridad biológica Clase II Tipo B2; SCTM: sistema cerrado de transferencia de medicamentos.

de cabinas extractoras, cabinas de seguridad o aisladores, al menos se debe utilizar doble guante, mascarilla, bata y protección de la superficie de trabajo". Además, debido a que este listado incluye una gran variabilidad de medicamentos, desde citotóxicos de alto riesgo a medicamentos que podrían solo afectar a personal en

edad fértil en menor grado, las acciones a determinar no deberían ser generales, sino que se debería analizar caso a caso, por lo que el procedimiento que sigue debe utilizarse solo como referencia.

De este modo, el listado de medicamentos indicado en la publicación del NIOSH^{4,5} puede utilizarse como re-

Tabla 3. Características mínimas de los EPIs¹⁹

Guantes	Dos pares de guantes quirúrgicos o un par de guantes que cumpla con las características de seguridad suficientes para el manejo de citostáticos. De uso dual, para proteger al paciente y al profesional. En caso de contacto con el MP, debe sustituirse inmediatamente
Bata / mono	Con abertura trasera / cremallera central, puños elásticos e impermeable en zona delantera y mangas. En caso de contacto con el MP, deberá sustituirse
Protección respiratoria	Mascarillas autofiltrantes tipo FFP3. Las mascarillas quirúrgicas no protegen frente a aerosoles de citostáticos
Protección ocular	Gafas de montura integral panorámica

ferencia para establecer unas medidas específicas para el manejo de cada MP, y cada centro deberá adaptarse a su situación y necesidades, así como mantenerlo actualizado con los nuevos medicamentos, teniendo en cuenta las recomendaciones del fabricante.

No obstante, dada la gran cantidad de MP incluidos en el listado, se hace imposible la implantación de un procedimiento que asegure la correcta y segura manipulación de cada MP en los diferentes procesos en los que esté presente.

Por lo tanto, se hace necesaria una simplificación que asegure la adecuada identificación. Como norma general, los MP deben estar identificados durante el su proceso de utilización, abarcando toda la cadena, desde su selección, recepción, reenvasado, almacenaje, distribución, preparación, administración y eliminación de residuos, y que categorice los medicamentos de manera que se implanten medidas comunes de manejo en cada proceso que garanticen la correcta y segura manipulación de cada MP.

Conclusiones

Dado que no se han podido establecer de forma clara los efectos tóxicos a largo plazo de la exposición a estos fármacos, pero hay indicios de su peligrosidad, el posible riesgo laboral que supone su manipulación y las consecuencias derivadas, hace imprescindible adoptar medidas que ayuden a reducir esta exposición y a garantizar unas condiciones óptimas de trabajo. En este sentido, la actividad más adecuada es la preventiva.

Los diferentes incidentes relacionados con los MP han obligado a los hospitales a elaborar procedimientos de trabajo, más o menos complicados o de difícil comprensión y seguimiento por parte de los trabajadores. Con la clasificación y categorización que se ha diseñado para nuestro procedimiento de trabajo, queda simplificada al máximo la identificación y el manejo de los MP incluidos en la GFT del hospital, de manera que cualquier profesional sanitario sepa cómo actuar de manera correcta y segura en cualquier proceso en el que estén implicados MP.

Así mismo, la Administración debería regular, de manera similar a la propuesta de este procedimiento, la peligrosidad de los medicamentos a través de códigos visuales o simbología. De la misma manera, es una herramienta de utilidad dentro de la política de prevención de riesgos laborales de cualquier centro sanitario.

En conclusión, el desarrollo e implementación de procedimientos de trabajo específicos para el manejo seguro de medicamentos, permite a los responsables de un hospital, cumplir de forma efectiva con las obligaciones legales en materia preventiva, así como proporcionar a los trabajadores un medio adecuado para evitar la posible peligrosidad de algunos medicamentos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH alert: preventing occupational exposure to antineoplastic and other hazardous drugs in health care settings. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2004. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
2. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2010. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2010. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf>
3. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2012. [Internet]. Cincinnati, junio 2012. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>
4. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings, 2014. [Internet]. Cincinnati, septiembre 2014. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
5. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH). Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List. [Internet]. Cincinnati. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>
6. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos peligrosos. Medidas de prevención para su preparación y administración. [Internet]. Barcelona, septiembre 2016. [Fecha última actualización: 09/2016; Consultado: 12/10/2016]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>
7. Documento consenso de Sociedades Científicas Españolas. Seguridad del paciente y del profesional sanitario en la preparación y administración de medicinas peligrosas. [Internet]. Enero 2015. [Consultado: 01/05/2016]. Disponible en: http://panelfenin.es/uploads/noticias/pdf_noticia_315.pdf
8. Hospital Intermutual de Levante. Guía Farmacoterapéutica Hospital Intermutual de Levante. Segunda edición. Valencia: 2013.
9. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.
10. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo.
11. Real Decreto 349/2003, de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a

- agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos.
12. Directiva 2004/37/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 29 de abril de 2004, relativa a la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos o mutágenos durante el trabajo (Sexta Directiva específica con arreglo al apartado 1 del artículo 16 de la Directiva 89/391/CEE del Consejo).
 13. Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de prevención de Riesgos Laborales.
 14. Oncology Nursing Society. Safe Handling of Hazardous Drugs. Segunda Edición. 2011.
 15. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on handling hazardous drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-93.
 16. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) y Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Guía de buenas prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos. [Internet]. Madrid: febrero 2014. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=26/03/2014-19ªedf95ªb>
 17. U.S. Pharmacopoeia. General Chapter <800> Hazardous Drugs—Handling in Healthcare Settings. [Internet]. Disponible en: <http://www.usp.org/usp-nf/notices/general-chapter-hazardous-drugs-handling-healthcare-settings>
 18. International Society of Oncology Pharmacy Practitioners. ISOPP Standards of Practice Safe Handling of Cytotoxics. J Oncol Pharm Pract 2007; 13; 1.
 19. Alonso JM, Cercós AC, González-Haba E, Gomis P, Pernia S, Piñeiro G. Formación de formadores de manipuladores en área estéril. Curso Precongreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Valladolid: 2014.
 20. Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos. Número 6. Año 2016.

Anexo 1. Recomendaciones generales para el manejo de medicamentos peligrosos

En las tablas 4, 5 y 6 se detallan las recomendaciones de EPIs a utilizar en las diferentes actividades.

1. Criterios de selección

Entre otros criterios, se deben estudiar los siguientes:

- Elegir las presentaciones comerciales cuyo contenido se adapte mejor a las dosis habituales, con objeto de minimizar la manipulación.
- Elegir la concentración más apropiada y de fácil manejo (1, 2, 5, 10, 25 mg/ml).
- No mezclar/preparar al mismo tiempo presentaciones de un mismo medicamento con diferentes concentraciones.
- Elegir, si es posible y en caso de fármaco peligroso lo indicado en el anexo Ia y Ib, que básicamente son presentaciones cuyo diseño garantice la baja contaminación exterior de las mismas. De esta forma, son preferibles:
 - Los viales frente a las ampollas.
 - Las presentaciones en solución para uso inmediato frente a los liofilizados.
 - Las presentaciones con envase de polipropileno a prueba de rotura, frente al cristal.
 - Ciertos compuestos ya precargados en jeringas listas para la administración.
- Seleccionar entre las presentaciones comerciales aquellas en las que el sellado del vial tras la punción sea más eficiente, ya que en el caso de que este sellado sea incompleto al retirar la aguja, el riesgo de contaminación ambiental aumenta.
- La presencia o no de conservantes afecta a la caducidad de la solución a partir de su primera utilización y, por tanto, junto con la estabilidad físico-química, condiciona la validez de las fracciones sobrantes tras

la preparación de un tratamiento.

2. Recepción y almacenaje

La recepción de todos los medicamentos, se realiza en el Servicio de Farmacia del Hospital Intermutual de Levante.

Se recomienda utilizar guantes sintéticos (nitrilo, poliuretano, neopreno) para la manipulación y distribución de medicamentos en almacén.

Al abrir los paquetes de estos medicamentos se prestará atención por si hubiera algún envase roto en cuyo caso la persona se protegerá adecuadamente y seguirá las normas de actuación establecidas frente a derrames.

El almacenamiento de los medicamentos peligrosos se realizará con precaución de modo que se eviten roturas de los envases.

Se tendrán en cuenta todos aquellos medicamentos que requieren bajas temperaturas para su conservación (se dispone de cámaras frigoríficas para estos medicamentos) y/o protección de la luz (se mantendrán en su envase original).

En las tablas 4, 5 Y 6 se detallan las recomendaciones de EPIs a utilizar en las diferentes actividades.

3. Preparación

- La preparación de MP debe realizarse por personal autorizado y se centralizarán en la medida de lo posible en el Servicio de Farmacia.
- En las áreas de trabajo donde se administren los medicamentos:
 - El personal no deberá comer, beber, masticar chicle ni almacenar alimentos.
 - El personal no utilizará maquillaje ni otros productos cosméticos que puedan provocar una exposi-

Tabla 4. Recomendaciones de equipo a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles

FORMA FARMACÉUTICA	TIPO DE ACTIVIDAD	TAREAS ESPECÍFICAS DE MANIPULACIÓN	GUANTE	BATA	GAFAS	MASCARILLA
FORMAS SÓLIDAS ORALES	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales sólidas orales (pesar, mezclar, disolver, diluir...)	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Redosificar formas sólidas orales íntegras (partir, cortar, triturar comprimidos, abrir cápsulas)	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Reenvasar formas sólidas orales íntegras	SI. Un par	SI	NO	NO
		Reenvasar formas sólidas orales manipuladas	SI. Doble par	SI	NO	NO
	Dispensación	Formas sólidas orales acondicionadas en dosis unitarias	SI. Un par	NO	NO	NO
		Contaje de formas sólidas orales íntegras a partir de frascos multidosis	SI. Doble par	SI	NO	NO
		Formas orales manipuladas	SI. Doble par	SI	SI	SI
		Envases enteros de formas sólidas orales	SI. Un par	NO	NO	NO
		Envases enteros de formas sólidas orales con su acondicionamiento secundario	NO	NO	NO	NO
	Administración	Formas sólidas orales íntegras acondicionadas en dosis unitarias	SI. Un par	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO	NO
		Formas sólidas orales manipuladas	SI. Doble par	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO	NO
		Polvo por inhalación/aerosol	SI. Doble par	SI	SI	SI

ción prolongada en caso de contaminación.

- Se implementarán medidas de lavado de manos adecuado, trabajo en zona estéril (en caso necesario) y se utilizarán si es necesario los EPI adecuados, lavado de manos.
- El personal que se encuentre en edad reproductiva y que esté intentando concebir de forma activa y manipule fármacos de la lista 3, deberá adoptar todas las medidas de prevención recomendadas en este procedimiento.
- Este tipo de medicamentos pueden tener restricciones para los profesionales que se encuentren en las siguientes situaciones:
 - Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
 - Personal considerado de alto riesgo (con antecedentes de abortos o malformaciones congénitas, tratamientos previos con citostáticos o radiaciones ionizantes) y alergias cutáneas.
 - Hombres y mujeres fértiles intentando concebir de forma activa.

Tabla 4 (cont.). Recomendaciones de equipo a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos no estériles

FORMA FARMACÉUTICA	TIPO DE ACTIVIDAD	TAREAS ESPECÍFICAS DE MANIPULACIÓN	GUANTE	BATA	GAFAS	MASCARILLA
FORMAS LÍQUIDAS ORALES	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales líquidas orales	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Redosificar formas líquidas orales	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
	Dispensación	Formas líquidas orales acondicionadas en dosis unitarias	SI. Un par	NO	NO	NO
		Envases enteros de formas líquidas orales	SI. Un par	NO	NO	NO
		Envases enteros de formas líquidas orales con su acondicionamiento secundario	NO	NO	NO	NO
	Administración	Formas orales redosificadas	SI. Un par	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO
		Desleir polvos y administrar	SI. Doble par	SI	SI	SI
		Líquidos por inhalación/aerosol	SI. Doble par	SI	SI	SI
	FORMAS TÓPICAS NO ESTÉRILES	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales tópicas no estériles	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal
Dispensación		Envases enteros de formas tópicas con su acondicionamiento secundario	NO	NO	NO	NO
Administración		Formas tópicas no estériles preparadas	SI. Doble par	SI	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO

(*) Se considera que existe riesgo de salpicadura en las siguientes situaciones: existe riesgo de resistencia por parte de paciente, administración desleída en líquido y administración por sonda de alimentación.

– Cualquiera de dichas situaciones se deberá comunicar al Servicio de prevención de riesgos laborales.

- Debe reducirse al máximo el número de personas que manejan MP, mediante medidas organizativas y la utilización de preparaciones que requieran la menor manipulación posible.

4. Transporte y distribución

El transporte se debe realizar de forma que se eviten roturas o derrames.

No se emplearán sistemas mecánicos de transporte tipo tubos neumáticos.

En caso de que algún medicamento no se administre, se devolverá al Servicio de Farmacia por el mismo procedimiento y en el mismo envase que se entregó en el lugar de administración.

5. Administración de MP

- La administración comprenderá todas las técnicas necesarias para la aplicación del tratamiento, independientemente de la vía de administración, siendo las más utilizadas la vía intravenosa, la vía subcutánea

nea (SC), la vía tópica, la vía intramuscular (IM) y la vía oral.

- La administración se realizará siguiendo las recomendaciones de las fichas técnicas de cada fármaco y siempre según los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) o Guías del HIL.

Formas orales

- La elección de presentación se realizará priorizando las unidades completas (comprimidos, grageas y/o cápsulas) y las suspensiones orales. En el caso de precisar formas fragmentadas, estas deberán ser preparadas en el Servicio de Farmacia.
- Cuando se manipulen formas orales, se debe evitar el contacto directo con el fármaco (ver apartado EPI).
- Cuando el medicamento se suministre envasado o incluso envasado en unidosis y la administración sea por parte del propio enfermo ÚNICAMENTE se manipulará con guantes simples, no siendo necesaria ninguna otra medida.

Aplicación tópica

- Las cremas u otras formas tópicas deben aplicarse con los EPI indicados. Durante la técnica se restringe la manipulación a lo mínimo posible, utilizando espátulas u otros productos de aplicación que eviten el contacto con el producto.

Administración subcutánea (SC) e intramuscular (IM)

- Preferentemente se pautarán fármacos precargados y purgados con sistemas cerrados de transferencia. En el caso de precisar purgado se utilizará una gasa estéril empapada en alcohol de 70°, para impedir la formación de aerosoles y contaminación de superficies.
- Disponer, bajo la vía de administración, un paño absorbente por su cara superior e impermeable por la inferior, con objeto de evitar que se contamine la ropa de cama o el sillón de administración, si se produce algún derrame.
- Tanto en la administración SC como en la IM, en ningún momento se desconectará aguja de la jeringa, las conexiones deben ser luer-lock que impida la desconexión accidental, siendo desechadas como una sola pieza en el contenedor apropiado.
- Finalizada la inyección, la extracción se realizará con una gasa impregnada en alcohol de 70° para evitar reflujos de medicación o goteo.
- Durante la administración se utilizarán equipos de protección individual (ver apartado EPI). La protección ocular y respiratoria solo será necesaria si existe riesgo razonable de salpicadura o si por las condiciones del paciente se pudiera prever una desconexión accidental.

Administración intravenosa

- Se recomienda la aplicación de sistemas cerrados de transferencia. Esta labor se tiene que llevar a cabo en

Tabla 5. Recomendaciones del equipo a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos estériles

FORMA FARMACÉUTICA	TIPO DE ACTIVIDAD	TAREAS ESPECÍFICAS DE MANIPULACIÓN	GUANTE	BATA	GAFAS	MASCARILLA
FORMAS TÓPICAS ESTÉRILES	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales tópicas estériles (pesar, mezclar, diluir, disolver...)	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
	Dispensación	Formas tópicas estériles acondicionadas en dosis unitarias	SI. Un par	NO	NO	NO
		Envases enteros de formas tópicas con su acondicionamiento secundario	NO	NO	NO	NO
	Administración	Formas tópicas estériles preparadas	SI. Doble par	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO. Salvo riesgo de salpicadura	NO
		Solución para instilación vesical	SI. Doble par	SI. Salvo uso de sistema cerrado	SI. Salvo uso de sistema cerrado de administración	SI. Salvo uso de sistema cerrado

Tabla 5 (cont.). Recomendaciones del equipo a utilizar según tareas específicas en la manipulación de medicamentos peligrosos estériles

FORMA FARMACÉUTICA	TIPO DE ACTIVIDAD	TAREAS ESPECÍFICAS DE MANIPULACIÓN	GUANTE	BATA	GAFAS	MASCARILLA
FORMAS PARENTERALES	Preparación	Elaborar fórmulas magistrales parenterales	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Abrir ampollas	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Reconstituir polvos y liofilizados en vial	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Diluir con fluido	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
		Redosificar soluciones	SI. Doble par	SI	SI. Salvo uso de CSB con protección frontal	SI
	Dispensación	Formas parenterales preparadas y acondicionadas	SI. Doble par	NO	NO	NO
		Envases enteros sin acondicionamiento secundario	SI. Doble par	NO	NO	NO
		Envases enteros con su acondicionamiento secundario	NO	NO	NO	NO
	Administración	Solución en jeringa precargada (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal...)	SI. Doble par	SI. Salvo uso de sistema cerrado	SI. Salvo uso de sistema cerrado de administración	SI. Salvo uso de sistema cerrado
		Solución parenteral en envase plástico o vidrio (intravenosa, intramuscular, subcutánea, intratecal...)	SI. Doble par	SI. Salvo uso de sistema cerrado	SI. Salvo uso de sistema cerrado de administración	SI. Salvo uso de sistema cerrado
		Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal	SI. Doble par	SI. Administración en entorno estéril	SI. Salvo uso de sistema cerrado de administración	SI. Administración en entorno estéril
		Quimioembolismo	SI. Doble par	SI. Administración en entorno estéril	SI. Salvo uso de sistema cerrado de administración	SI. Administración en entorno estéril

(*) Se considera que existe riesgo de salpicadura en las siguientes situaciones: existe riesgo de resistencia por parte de paciente, administración desleída en líquido y administración por sonda de alimentación.

Tabla 6. Equipos de protección individual – EPI recomendados para las diferentes manipulaciones de Medicamentos Peligrosos.

Forma farmacéutica/ actividad	Guantes	Bata/Mono	Protección ocular	Protección respiratoria	Gorro y Calzas
Derrames / rotura de recipientes	Sí (doble guante)	Sí	Sí	Sí	SI (si está en el suelo)
Cuidados de pacientes	Sí (guante simple)	Sí	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	No
Gestión de residuos (recogida y transporte)	Sí (guante simple)	Sí	No	No	No
Manipulación de cama y suelos contaminados	Sí (guante simple)	Sí	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	No
Mantenimiento de la sala de preparación estéril y antesala	Sí (guante simple)	Sí	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	Sí (si existe riesgo de salpicadura)	SI

Adaptación de Fuente Guía de Buenas Prácticas para Trabajadores Profesionalmente Expuestos a Agentes Citostáticos (Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Asociación Madrileña de Medicina del Trabajo en el Ámbito Sanitario (AMMTAS) 2014)

Fuente: Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos. Número 6. Año 2016.

Tabla 6 (cont). Situaciones básicas de potencial exposición ocupacional por manipulación de medicamentos peligrosos.

Vía de entrada	Tipo de protección	Equipo a utilizar
Inhalación de aerosoles	Protección respiratoria	Mascarilla
Contacto directo o indirecto de la piel	Protección dérmica	Guantes, ropa, calzado
Contacto ocular directo o indirecto	Protección ocular	Gafas

Fuente: Monografías de Farmacia Hospitalaria y Atención Primaria. Medicamentos Peligrosos. Número 6. Año 2016.

la preparación, para que no sea necesario realizar ninguna conexión o desconexión durante la administración.

- El sistema se eliminará como si fuera una sola pieza en el contenedor de específico, no se deben desconectar los fármacos utilizados.
- El personal implicado en la técnica, debe ser formado para asegurar la utilización adecuada de los sistemas cerrados para lograr un óptimo funcionamiento, y reducir al mínimo el riesgo de goteos, derrames o creación de aerosoles.
- Durante la administración se utilizarán equipos de protección individual (ver apartado EPI). La protección ocular y respiratoria solo será necesaria si existe riesgo razonable de salpicadura o si por las condiciones del paciente se pudiera prever una desconexión accidental.

6. Actuación ante derrames y exposiciones accidentales

Derrame

- El trabajador se protegerá con bata impermeable, ga-

fas o pantalla con protección lateral, calzas y 2 pares de guantes, uno de goma grueso y otro de látex sin polvo. En el caso de que el derrame se haya producido en el exterior de la CSB, se utilizará además mascarilla de protección respiratorio tipo FFP3. El orden de colocación será: calzas, bata, mascarilla, 1er par de guantes sobre la bata, 2º par de guantes y gafas ó pantalla.

- Se empapará el derrame con celulosa o un paño absorbente (seco si se trata de líquidos y húmedo si es un polvo seco) antes de proceder a su limpieza. Si existen restos de cristales nunca se recogerán con la mano sino con la ayuda de unas pinzas (o cepillo recogedor), y se meterán en un contenedor pequeño rígido para objetos punzantes/cortantes.
- La superficie seca debe limpiarse después con celulosa empapada de alcohol 70%. Se lavará la zona 3 veces con agua y jabón o limpiador detergente-lejía aclarando finalmente con abundante agua, siempre de las zonas menos contaminadas a las más contaminadas.
- Retirarse los equipos de protección por este orden: 1er

par de guantes, calzas, 2º par de guantes, mascarilla, bata y gafas. Desechar todo salvo si se utilizan gafas y las pinzas que podrán ser reutilizadas después de lavarlas cuidadosamente con agua y jabón (protegerse las manos con un par de guantes limpios para realizar esta operación).

- Todos los residuos generados, así como el material empleado se tratarán como material contaminado a la hora de la eliminación.

Exposición accidental

- Si el medicamento contacta directamente con la piel: se lavará inmediatamente la zona afectada con agua y jabón, durante unos 10 minutos. Si la piel se encontraba irritada, deberá ser examinada por un especialista.
- Si el medicamento salpica los ojos: enjuagar el ojo afectado con agua o solución isotónica durante al menos 15 minutos y luego acudir al especialista.
- En caso de ingestión accidental, es necesario acudir inmediatamente al médico.
- En cualquiera de los casos, se comunicará al área de Salud Laboral del Servicio de Prevención para la realización de la vigilancia médica específica.

7. Tratamiento de residuos

Los residuos de los medicamentos se tratarán en los contenedores del Grupo III o Grupo IV, según el procedimiento de residuos vigente.

8. Actuación del servicio de prevención

La exposición potencial a MP en cada una de las actividades descritas dependerá del conjunto de medidas preventivas que se adopten, por lo que la posible exposición y su grado deberán establecerse en base a la evaluación de riesgos que se realice en cada caso concreto.

La magnitud del riesgo dependerá de:

- La toxicidad inherente de cada medicamento.
- El nivel de exposición, que se relaciona con:
 - La carga de trabajo.
 - Las condiciones de manipulación.
 - Protección ambiental.
 - Material de protección.
 - Técnica de manipulación. Implica procedimientos, adiestramiento y evaluación periódica.
 - El tiempo de exposición.

– La fase del proceso. Hay mayor riesgo en la preparación y los derrames accidentales, aunque las medidas de protección deben incluir todas las fases del proceso.

- Características del manipulador (edad reproductiva, exposición simultánea a otros agentes, etc.).

Otro aspecto importante a tener en cuenta es las posibles vías de penetración en el organismo de estas sustancias, que son:

- a) Inhalación de los aerosoles y micro gotas que se desprenden durante la preparación de las soluciones de medicamentos peligrosos durante su administración, por rotura de ampollas, al purgar el sistema, etc.
- b) Por contacto directo, por penetración del medicamento a través de la piel o de las mucosas.
- c) Por vía oral: ingestión de alimentos, bebidas, cigarrillos contaminados.
- d) Por vía parenteral: por introducción directa del medicamento a través de pinchazos accidentales o cortes producidos por rotura de ampollas.

9. Equipos de protección individual

El trabajador expuesto deberá estar cualificado, con conocimiento de los riesgos que corre si se expone sin la protección adecuada a estos medicamentos, así como de las condiciones que se exigen para la seguridad del paciente.

En apartados anteriores de este protocolo se han establecido las necesidades en cuanto a la utilización de Equipos de Protección Individual en función de cada medicamento (Anexo II y III).

Las especificaciones que deben tener los EPIs en cada actividad no es el objeto de este documento.

10. Información y Formación e a los trabajadores

Con carácter general y de conformidad con los artículos 18 y 19 de la Ley de Prevención de Riesgos Laborales¹³, los trabajadores deben recibir una información y formación adecuadas sobre los riesgos derivados de la presencia de cualquier agente químico peligroso en el lugar de trabajo, así como sobre las medidas de prevención y protección que hayan de adoptarse. En particular, la formación del personal que trabaja con medicamentos biopeligrosos es un aspecto clave para evitar los riesgos laborales.

Anexo 2. Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en la en guía farmacoterapéutica GFT. Recomendaciones específicas de manejo

Medicamentos de Riesgo para Personal Sanitario	Forma farmacéutica	Recomendaciones básicas de manejo* (atender a la norma de seguridad)	Lista NIOSH
Acenocumarol (Sintrom®) VERDE	Comprimido	Preparación: No precisa protección salvo que se tenga que fraccionar y el manipulador esté situación de riesgo reproductivo que se hará en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Comunicar al SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar.	3 (por similitud con warfarina)
Azatioprina (Imurel®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Administrar con guante simple. Si es necesario fraccionar o triturar***, utilizar la suspensión oral Fórmula Magistral.	2
Azatioprina AZUL	Suspensión oral (FM)	Elaboración: en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Cabergolina (Dostinex®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar.	3
Carbamazepina (Tegretol®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Administrar con guante simple. Si es necesario fraccionar o triturar***, utilizar la suspensión oral Fórmula Magistral.	2
Carbamazepina AZUL	Suspensión oral (FM)	Elaboración: en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Clonazepam (Rivotril®) AMARILLO	Ampolla	Preparación: No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo (no abrir las ampollas), en cuyo caso debe contactar con el SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación. Contactar con SPRL.	3
Clonazepam (Rivotril®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la solución oral.	3
Clonazepam (Rivotril®) AMARILLO	Solución oral	Preparación: No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, que, si tienen que preparar dosis unitarias, deben hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	3
Cloranfenicol (Colircusi de Icol®) AZUL	Pomada oftálmica	Preparación: no precisa preparación. Administración: Administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	2
Colchicina (Colchimax®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar.	3

Anexo 2 (cont). Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en la en guía farmacoterapéutica GFT. Recomendaciones específicas de manejo

Medicamentos de Riesgo para Personal Sanitario	Forma farmacéutica	Recomendaciones básicas de manejo* (atender a la norma de seguridad)	Lista NIOSH
Espironolactona (Aldactone®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Administrar con guante simple. Si es necesario fraccionar o triturar***, utilizar la suspensión oral Fórmula Magistral.	2
Espironolactona (Aldactone®) AZUL	Suspensión oral (FM)	Elaboración: en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Fenitoina ROJO	Vial (Fórmula magistral)	Preparación: en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con sistemas cerrados de preparación y administración con doble guante, bata/mono y mascarilla. Si no es posible preparar en CSB II B2, además se utilizará protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla). Administración: con sistema cerrado de administración, doble guante, bata/mono, y protección ocular (si riesgo de salpicaduras) y mascarilla (si riesgo de inhalación).	2
Fenitoina (Epanutin®, Sinergina®) VERDE	Comprimido	Preparación: no precisa preparación. Administración: guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la suspensión oral.	2
Fenitoina (Epanutin®, Sinergina®) AZUL	Suspensión oral (Medicamento extranjero)	Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Fenoxibenzamina (Dibenzylan®) VERDE	Cápsula	Preparación: no precisa preparación. Administración: guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la suspensión oral (FM).	2
Fenoxibenzamina AZUL	Suspensión oral (FM)	Elaboración: en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Fluconazol (Diflucan®) VERDE	Cápsula	Preparación: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la suspensión oral.	3
Fluconazol (Diflucan®) AMARILLO	Frasco para perfusión IV	Preparación: No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con el SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	3
Fluconazol (Diflucan®) AMARILLO	Suspensión oral	Preparación: No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo que, si tiene que preparar dosis unitarias, debe hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	3

Anexo 2 (cont). Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en la en guía farmacoterapéutica GFT. Recomendaciones específicas de manejo

Medicamentos de Riesgo para Personal Sanitario	Forma farmacéutica	Recomendaciones básicas de manejo* (atender a la norma de seguridad)	Lista NIOSH
Oxcarbazepina (Trileptal®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Administrar con guante simple. Si es necesario fraccionar o triturar***, utilizar la suspensión oral.	2
Oxcarbazepina (Trileptal®) AZUL	Suspensión oral	Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Paroxetina VERDE	Comprimido	Preparación: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, buscar alternativas terapéuticas en comprimidos bucodispersables o FM oral líquida.	3
Risperidona (Risperdal®) VERDE	Comprimido	Preparación**: no precisa preparación. Administración: Administrar con guante simple. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar comprimidos bucodispersables o solución oral.	2
Risperidona (Risperdal®) ROJO	Vial (polvo) + jeringa (disolvente)	Preparación: en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con sistemas cerrados de preparación y administración con doble guante, bata/mono y mascarilla. Si no es posible preparar en CSB II B2, además se utilizará protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla). Administración: sistemas cerrados de administración, doble guante, bata/mono, y protección ocular (si riesgo de salpicaduras) y mascarilla (si riesgo de inhalación).	2
Risperidona (Risperdal®) AZUL	Solución oral	Preparación: Si hay que preparar dosis unitarias hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. Administración: doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	2
Topiramato (Topamax®) VERDE	Comprimido, cápsula	Preparación: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la suspensión oral FM.	3
Topiramato AMARILLO	Suspensión oral (FM)	Elaboración: sólo afecta a personal en riesgo reproductivo que, si tiene que participar en la elaboración, debe hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Preparación: No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, que, si tiene que preparar dosis unitarias, debe hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	3
Valproico, ácido (Depakine®) VERDE	Comprimido	Preparación: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar***. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la solución oral.	3

Anexo 2 (cont). Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en la en guía farmacoterapéutica GFT. Recomendaciones específicas de manejo

Medicamentos de Riesgo para Personal Sanitario	Forma farmacéutica	Recomendaciones básicas de manejo* (atender a la norma de seguridad)	Lista NIOSH
Valproico, ácido (Depakine®) AMARILLO	Solución oral	Preparación: No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, que, si tiene que preparar dosis unitarias, debe hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	3
Valproico, ácido (Depakine®) AMARILLO	Vial	Preparación: No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso, no deben preparar los viales y se debe contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	3
Voriconazol (Vfend®) AMARILLO	Vial	Preparación: No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso, no deben preparar los viales y se debe contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	3
Voriconazol (Vfend®) VERDE	Comprimido	Preparación: no precisa preparación. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con guante simple, no fraccionar ni triturar. Si es necesario fraccionar o triturar, utilizar la solución oral.	3
Voriconazol (Vfend®) AMARILLO	Solución oral	Preparación: No necesita preparación. No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, que, si tiene que preparar dosis unitarias, debe hacerlo en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla, y contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular e inhalatoria si se administra por sonda o el paciente no colabora.	3
Zoledrónico ácido AMARILLO	Bolsa para perfusión IV	Preparación: No se precisa protección salvo que el manipulador esté en situación de riesgo reproductivo, en cuyo caso debe contactar con SPRL. Administración: Sólo afecta a personal en riesgo reproductivo, que deberán administrar con doble guante y bata; utilizar protección ocular cuando exista riesgo de salpicadura y respiratoria si hay posibilidad de inhalación.	3

* La preparación de formas orales líquidas se refiere a la redosificación (cargar la jeringa), no a la elaboración del medicamento.

** Siempre que sea posible, en el reenvasado, se mantendrá el blíster original.

*** Utilizar preferentemente forma oral líquida. En caso de no disponer de forma oral líquida, el fraccionamiento se realizará en Servicio de Farmacia en CSB II B2.

FM: Fórmula magistral; SPRL: Servicio de Prevención de Riesgos Laborales; CSB II B2: Cabina de Seguridad Biológica Tipo II Clase B2.

"Dado que la visualización de éste artículo no es en color, se han hecho constar las palabras: verde, amarillo, azul y rojo en las tablas debajo de cada medicamento. Este color indica la categoría de protección de ese medicamento según el código de colores de menor a mayor grado de protección durante la preparación y administración (verde, amarillo, azul y rojo) tal y como se explica en el procedimiento descrito".

Anexo 3. Resumen de Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en la GFT. Recomendaciones en la preparación y administración

A continuación, se muestran resumidos los Medicamentos Peligrosos (MP) incluidos en guía farmacoterapéutica (GFT) del HIL.

COLOR	RECOMENDACIONES (Atender a la norma de seguridad)	Medicamento (clasificación NIOSH)
VERDE	<p><u>Preparación</u>¹: no precisan preparación. <u>Administración</u>: guante simple. No fraccionar ni triturar. En caso de ser necesario fraccionar o triturar la dosis: - Será de elección la utilización de formas orales líquidas (consultar con el Servicio de Farmacia). - En caso de no disponer de forma oral líquida, el fraccionamiento se realizará en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con doble guante, bata/mono y mascarilla.</p>	<p>Acenocumarol comprimidos (Sintrom[®]) (3), Azatioprina comprimidos (Imurel[®]) (2), Cabergolina comprimidos (Dostinex[®]) (3), Carbamezapina comprimidos (Tegreto[®]) (2), Clonazepam comprimidos (Rivotril[®]) (3), Colchicina comprimidos (Colchimax[®]) (3), Espironolactona comprimidos (Aldactone[®]) (2), Fenitoína comprimidos (Epanutin[®]) (2), Fenoxibenzamina cápsulas (Dibenzyran[®]) (2), Fluconazol cápsulas (3), Oxcarbazepina comprimidos (Trileptal[®]) (2), Paroxetina comprimidos (3), Risperidona comprimidos (Risperdal[®]) (2), Topiramato comprimidos / cápsulas (3), Valproico Acido comprimidos (Depakine[®]) (3), Voriconazol comprimidos (Vfend[®]) (3)</p>
AMARILLO	<p>Como norma general, no deben manipularse por personal en riesgo reproductivo^{2,3}. <u>Preparación</u>: guante simple. <u>Administración</u>: doble guante y bata, en caso de riesgo de salpicadura, desconexión accidental del sistema, administración por sonda o paciente no colaborador, utilizar protección ocular (gafas) e inhalatoria (mascarilla). En el caso excepcional de que deban de ser PREPARADOS por personal en riesgo reproductivo, lo harán protegidos mediante doble guante, bata, gafas y mascarilla</p>	<p>Clonazepam solución oral (Rivotril[®]) (3), Clonazepam ampollas (Rivotril[®]) (3), Fluconazol frasco para perfusión (Diflucan[®]) (3), Fluconazol solución oral (Diflucan[®]) (3), Topiramato suspensión oral (FM) (3), Valproico Acido solución oral (Depakine[®]) (3), Valproico Acido vial (Depakine[®]) (3), Voriconazol suspensión oral (Vfend[®]) (3), Voriconazol vial (Vfend[®]) (3), Zoledrónico Acido bolsa para perfusión (3)</p>
AZUL	<p><u>Preparación</u>: en el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con doble guante, bata y mascarilla. En el caso excepcional de que no sea posible preparar en CSB II B2, utilizar doble guante, bata, protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla). <u>Administración</u>: doble guante y bata; en caso de riesgo de salpicadura, desconexión accidental del sistema, administración por sonda o paciente no colaborador, utilizar protección ocular (gafas) e inhalatoria (mascarilla).</p>	<p>Azatioprina suspensión oral (FM) (2), Carbamezapina suspensión oral (FM) (2), Cloranfenicol pomada oftálmica (Colircusi de Ico[®]) (2), Espironolactona suspensión oral (FM) (2), Fenitoína suspensión oral (Epanutin[®]) (2), Fenoxibenzamina suspensión (FM) (2), Oxcarbazepina suspensión oral (Trileptal[®]) (2), Risperidona solución oral (Risperdal[®]) (2)</p>
ROJO	<p><u>Preparación</u>: En el Servicio de Farmacia en CSB II B2 con sistemas cerrados de preparación y administración. Doble guante, bata protectora (preferible mono) y mascarilla. Si no es posible preparar en CSB II B2, utilizar: protección ocular (gafas) y respiratoria (mascarilla). <u>Administración</u>: sistemas cerrados de administración, doble guante, bata/mono, y protección ocular (si riesgo de salpicaduras) y mascarilla (si riesgo de inhalación).</p>	<p>Fenitoína vial (Fórmula magistral) (2), Risperidona vial+jeringa precargada (Risperdal[®]) (2)</p>

El número entre paréntesis corresponde al número de lista de NIOSH en el que ese medicamento se encuentra incluido. Acenocumarol por similitud con warfarina (no incluido en NIOSH).

Lista 1: medicamentos antineoplásicos o citostáticos.

Lista 2: medicamentos no antineoplásicos que cumplen con uno o más criterios NIOSH para ser considerados de riesgo.

Lista 3: medicamentos no antineoplásicos que tienen efectos sobre la reproducción. y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

¹Siempre que sea posible, en el reenvasado, se mantendrá el blíster original.

²Personal en riesgo reproductivo: hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

³En los tratamientos instaurados de forma continuada que requieran preparación, serán preparados en el Servicio de Farmacia (SF) en CSBII B2.

Los tratamientos excepcionales se prepararán según medidas de protección mencionadas, y en caso de continuidad, igualmente se asumirá la preparación en el SF.

FM: Fórmula magistral; CSB II B2: Cabina de seguridad biológica Clase II Tipo B2; SCTM: sistema cerrado de transferencia de medicamentos.

“Dado que la visualización de éste artículo no es en color, se han hecho constar las palabras: verde, amarillo, azul y rojo en las tablas debajo de cada medicamento. Este color indica la categoría de protección de ese medicamento según el código de colores de menor a mayor grado de protección durante la preparación y administración (verde, amarillo, azul y rojo) tal y como se explica en el procedimiento descrito”.

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

· García-Alcántara BG, Perelló Alomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño EL, Delgado Sánchez O. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de drogas en un servicio de farmacia. Farm Hosp. 2017;41(2):257-269.

· García-Alcántara BG, Perelló Alomar C, Moreno Centeno E, Modamio P, Mariño EL, Delgado Sánchez O. Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia. Farm Hosp. 2017;41(2):257-269.

**ORIGINALES**

Artículo bilingüe inglés/español

Impact of the new handling recommendations for hazardous drugs in a hospital pharmacy service

Impacto de las nuevas recomendaciones de manipulación de medicamentos peligrosos en un servicio de farmacia

Beatriz G García-Alcántara¹, Catalina Perelló Alomar², Elena Moreno Centeno², Pilar Modamio¹, Eduardo L Mariño¹ and Olga Delgado Sánchez²

¹Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology and Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Food Sciences, Universitat de Barcelona, Barcelona. ²Pharmacy Unit. Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Abstract

Objective: To describe the actions taken by the Pharmacy Unit in a tertiary hospital in order to adapt to the recommendations established by NIOSH 2014 for handling Hazardous Drugs.

Method: A retrospective observational study. A list was prepared including all hazardous drugs according to NIOSH 2014 that were available at the hospital as marketed or foreign drugs, or used in clinical trials, and there was a review of the processes of acquisition, repackaging, preparation, circuits, organizational, dispensing and identification.

Results: After the analysis, a report including all needs was prepared and sent to the Hospital Management. Any relevant information about the handling and administration of hazardous drugs was included in the prescription computer program. There were changes in the acquisition process of two drugs, in order to avoid splitting and multi-dose formulations. An alternative or improvement was found for 35253 of the 75779 units of hazardous drugs repackaged in one year. The Pharmacy Unit took over the preparation of four non-sterile medications, as well as the preparation of all sterile parenteral medications included in Lists 1 and 2 that were not previously prepared there, as well as one from List 3. Information was also included about the preparation processes of Magistral Formulations that involved hazardous drugs from Lists 2 or 3.

Resumen

Objetivo: Describir las actuaciones realizadas en el Servicio de Farmacia de un hospital de tercer nivel para adaptarse a las recomendaciones establecidas en NIOSH 2014 para el manejo de medicamentos peligrosos.

Método: Estudio observacional retrospectivo. Se elaboró una lista de los medicamentos peligrosos según NIOSH 2014 disponibles en el hospital como comercializados, extranjeros o utilizados en ensayos clínicos y se revisaron los procesos de adquisición, re-ensado, preparación, circuitos organizativos, dispensación e identificación.

Resultados: Tras el análisis se redactó y envió un informe de las necesidades a la gerencia del hospital. Se incluyó en el sistema informático de prescripción la información pertinente sobre la manipulación y la administración de medicamentos peligrosos. Hubo cambios en la adquisición de dos medicamentos para evitar el fraccionamiento y la presentación multidosis. De las 75.779 unidades de medicamentos peligrosos re-ensadas en un año, se encontró alternativa o mejora para 35.253. El Servicio de Farmacia asumió la preparación de cuatro medicamentos no estériles, así como de todos los medicamentos parenterales estériles de las listas 1 y 2 que no se preparaban allí con anterioridad y uno de la lista 3. También se incluyó información en los procedimientos de elaboración de fórmulas magistrales que implicaban medicamentos peligrosos de las listas 2 y 3.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: olga.delgado@ssib.es (Olga Delgado Sánchez).

Recibido el 20 de octubre de 2016; aceptado el 18 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10689



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Artículos published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusion: The adaptation to the recommendations by NIOSH 2014 has represented a change, but also a significant reduction in the handling process of hazardous drugs by the healthcare staff, therefore reducing the risk of occupational exposure.

KEYWORDS

National Institute for Occupational Safety and Health (U.S.A.); Occupational exposure; Hazardous drugs; Safety; Tertiary hospital

Farm Hosp. 2017;41(2):257-269

Introduction

There have been concerns about the safety of handling medications with risk for the healthcare staff since Falk published in 1979 an article about the detection of mutagenicity in the urine of nurses preparing cytostatic drugs¹. Nowadays, this is still an area of concern in the hospitals, mainly at pharmacy level, as well as for the Occupational Risk Prevention Departments. The preparation of cytostatic drugs in centralized and specialized units has become a regular and established practice, based on the guidelines for adequate and safe handling of hazardous drugs^{2,3}.

The concept of occupational exposure appeared by the first time at the end of the 70s, and it referred specifically to antineoplastic medications. Some years later, at the beginning of the 80s, an increasing concern about potential risks led to *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) to publish guidelines on handling cytotoxic compounds⁵. Currently, other agencies such as *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) or *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) would periodically suggest new improvements on this area.

The term Hazardous Drug was introduced by the ASHP in 1990⁴ and adopted by the OSHA⁵ for those medications which presented at least one of the following risk characteristics for humans: carcinogenicity, teratogenicity or any other toxicity for the development, reproductive toxicity, organ toxicity at low doses, genotoxicity, or those drugs with a similar structure or toxicity profile to other hazardous medications.

Along 2004, the NIOSH published a list of hazardous drugs⁶, which was updated in 2010⁷, 2012⁸ and 2014⁹; the 2016 version, is the last one, and it is currently available¹⁰. Based on the 2014 publication, the NIOSH classified hazardous drugs into three groups: Group 1: antineoplastic drugs, Group 2: non-antineoplastic drugs that present at least one criterion for being hazardous; and Group 3: those drugs that present risk for the reproductive process, and that might affect men and women who are actively trying to conceive, and pregnant or breastfeeding women, but that present no risk for the rest of the staff.

Conclusión: La adaptación a las recomendaciones NIOSH 2014 ha supuesto un cambio, pero también una minimización significativa de la manipulación de medicamentos peligrosos por parte del personal sanitario, reduciéndose de esta manera el riesgo de exposición ocupacional.

PALABRAS CLAVE

National Institute for Occupational Safety and Health (U.S.); Exposición ocupacional; Medicamentos peligrosos; Seguridad; Hospital de tercer nivel

Farm Hosp. 2017;41(2):257-269

Since the 2014 update, the NIOSH introduced List 2 of non-antineoplastic hazardous drugs, which forced a review of their handling in every healthcare institution, and particularly, of the duties at Hospital Pharmacy Services.

The objective of this article is to describe the actions taken by the Pharmacy Service in a tertiary hospital, in order to follow the recommendations established by NIOSH 2014 for handling hazardous drugs.

Methods

A retrospective observational study was conducted based on the recommendations done by NIOSH 2014 at tertiary hospital level, including those ones mentioned in the 2016 version (which was still a draft at the moment of the review).

The identification of the measures adopted was sequentially conducted over time, assessing the different kind of changes, which had been required such as informative, organizational and process management. Medicines available at the hospital were reviewed, and different actions were taken accordingly: replacement of drugs with a more adequate pharmaceutical formulation, selection of drugs which avoid handling or repackaging, classification of drugs that have to be prepared outside the wards, and generation of information on proper handling of hazardous drugs by healthcare staff.

Finally, in order to evaluate the measures to be adopted, there was a review of the processes for acquisition, repackaging, preparation, circuits, organization, dispensing and identification.

Results

Informative, organizational and management measures have been adopted at the Pharmacy Service, following the next steps:

Preparation of the list of hazardous drugs in the hospital and recommendations for its use.

A review was conducted on the medications available at hospital that were included in any of the groups by NIOSH 2014 and by the 2016 draft available at the time

of the study; drugs marketed in Spain, foreign medications, and those used in clinical trials were considered. The list identified 134 molecules, including pharmaceutical formulations used at hospital, and the recommendation for their preparation and administration was described.

This list was presented to the Hospital Management, Medical Management, Nursing Management, and Occupational Risk Prevention Department.

Assessment of Hospital Management's needs.

A report on the identified needs for Hospital Management was prepared. The following functional needs were indicated: a new clean room for the preparation of sterile non-antineoplastic hazardous drugs, availability of individual protection equipment in the hospitalization wards, and availability of nursing staff for an expanded preparation of medications in the Pharmacy Service. Apart of describing the identified needs, this report also aimed to ensure awareness by the Hospital Management and support the legal coverage of the Pharmacy Service.

Although there were clean rooms in the Pharmacy Service for the preparation of antineoplastic drugs, these were located at the "Daily Hospital", which is very far from the General Pharmacy. The new recommendations for handling non-antineoplastic hazardous drugs represents an interruption in the antineoplastic routine preparation, and therefore it was considered necessary to request the installation of a new clean room in the General Pharmacy, where the future preparation of non-antineoplastic hazardous drugs could be performed without interfering in the scheduled activity of the Oncohaematology Daily Hospital.

Medication Prescription and Administration electronic system: integration of new recommendations.

The Electronic Prescription System (Millenium®) was updated to indicate the risk of handling during the preparation and administration of all hazardous drugs in Lists 1, 2 and 3, by incorporating the following text:

Lists 1 and 2: *"Risk for the Healthcare Staff: Please follow recommendations for administration"*.

List 3: *"Reproductive Risk for the Healthcare Staff: Please follow recommendations for administration"*.

On the other hand, all those medications in Lists 1 and 2 (76 molecules in total) were marked as "Don't Split" in the Electronic Prescription Program, so in case there was a need of splitting the medication, and alert would appear in the pharmaceutical validation section, warning about conducting it in the Pharmacy Service, and more specifically in a Biological Safety Cabinet (BSC) if necessary. However if there were alternatives as oral suspension, syrup, or oral drops, was also indicated, in order to avoid tablet splitting.

Acquisition of Medications

The review of hazardous molecules led to some changes in the acquisition of medications. Low-dose formulations of the same drug were incorporated, in order to avoid dose splitting. To avoid oral powder formulations, it was considered to replace them by oral tablet formulations. For example, megestrol was available as powder sachets (Borea), which involved dissolving the powder for administration; Megefren, which presented tablets as single doses, replaced this. Those formulations that were presented as bottles of multiple-doses such as fenitoin (Epanutin) were eliminated and replaced by blisters (Sinergina).

Repackaging of oral solid drugs.

There was a review of all repackaging conducted in the period between May, 2015 and May, 2016, which showed that 75,779 units of hazardous drugs had been repackaged (4,290 from List 1, 36,090 from List 2, and 35,399 from List 3), being a 13.5% of the total. Out of the total drugs repacked, there were 198 (0.26%), which presented incidences in the repackaging machine.

For the molecules included in Lists 1 and 2, there was a review of the availability in the market of medications that did not require repackaging, and a single-dose formulation was found in 5 cases: anastrozole, bicalutamide, letrozole, megestrol and rasagiline.

In those cases, where drugs were not available as single-dose in the market, there was an assessment of how many were adequate for relabeling instead of repackaging; this was possible for 6 medications: everolimus, abacavir, fenitoin, nevirapine, abacavir/lamivudine and mycophenolic acid.

For the rest of the drugs without single-dose formulation, or for those that did not meet the criteria for relabeling, it was established that they had to be prepared through a manual procedure, in order to avoid using the automatic repackaging machine. Detailed information about handling was included in its repackaging specifications. These medications were: hydroxyurea, azathioprine, tacrolimus and dolutegravir/abacavir/lamivudine.

These measures solved the automatic repackaging for 35,253 units: 8,906 were relabeled, 23,822 were sent for manual preparation, and for the remaining 2,525, a marketed single-dose alternative was found, which prevented direct contact with the hazardous drug (Table 1).

Additionally, repackaging specifications for molecules in List 3, were also included to ensure the safe handling by the hospital staff, by indicating their classification as hazardous drugs, by warning to avoid the automatic repackaging, and by requesting the need of exclusive-use equipment for protection of the staff, such as gloves, protective lab coat and mask, against any potential breakage or spillage during repackaging.

Table 1. Alternatives to repackaging of oral solid drugs.

Drug name and dose	Molecule	Alternative	NIOSH List	Repackaged units (May, 2015 – May, 2016)
Anastrozole Normon 1 mg	Anastrozole	Single-dose blister	1	280
Casodex 50 mg	Bicalutamide	Single-dose blister	1	690
Certican 0,25 mg	Everolimus	Relabeling	1	119
Certican 0,5 mg				1300
Certican 0,75 mg				179
Siklos 100 mg	Hydroxyurea	Manual single-dose	1	540
Femara 2,5 mg	Letrozole	Single-dose blister	1	269
Megefren 160 mg	Megestrol	Single-dose blister	1	899
Ziagen 300 mg	Abacavir	Relabeling	2	120
Kivexa 600/300 mg	Abacavir sulfate/ Lamivudine	Relabeling	2	390
Trizivir 300/150/300 mg	Abacavir sulfate/ Lamivudine/ Zidovudine	Relabeling	2	120
Myfortic 180 mg	Mycophenolic acid	Relabeling	2	1530
Myfortic 360 mg				3830
Imurel 50 mg	Azathioprine	Manual single-dose	2	1359
Aldactone 25 mg	Spironolactone	Manual single-dose	2	7344
Sinergina 100 mg	Fenitoina	Relabeling	2	1198
Nevirapine Teva 200 mg	Nevirapine	Relabeling	2	120
Azilect 1 mg	Rasagiline mesylate	Single-dose blister	2	387
Prograf 0,5 mg	Tacrolimus	Manual single-dose	2	300
Prograf 1 mg				1259
Prograf 5 mg				420
Advagraf 0,5 mg				300
Advagraf 1 mg				4315
Advagraf 5 mg				1619
Triumeq 50/600/300 mg	Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudine	Manual single-dose	2	6366

Preparation of non-sterile medications and oral magistral formulations, and identification of hazardous molecules.

The reconstitution of oral suspensions that were marketed as powder for suspension was taken over for preparation by the Pharmacotechnology Lab: valganciclovir oral suspension, and mycophenolate oral suspension. On the other hand, recommendations for hazardous drugs were included in the preparation specifications for

azathioprine 50 mg/mL oral suspension and phenoxybenzamine 2 mg/mL oral solution. These 4 preparations were now conducted in a class IIb BSC for non-sterile formulations, located in an isolated room with ante-room, close to the Pharmacotechnology Lab, with neutral air pressure and not requiring sterile conditions. Detailed instructions were included in the relevant specifications about the safe preparation of these drugs. The number of preparations conducted for each medication is detailed in Table 2.

Table 2. Incorporations within oral preparations of hazardous molecules prepared at the Pharmacy Service (September, 2015 – June, 2016).

Oral preparation	Number of preparations	NIOSH List
Azathioprine 50 mg/mL oral suspension	2	2
Phenoxybenzamine 2 mg/mL oral solution	1	2
Mycophenolate powder for oral suspension (reconstitution)	2	2
Valganciclovir powder for oral solution (reconstitution)	5	2

Preparation of Sterile Medications

The preparation of all those parenteral formulations of medications included in List 1 and 2, which were previously prepared at the ward by the nurses, was now indicated to be conducted at the Pharmacy Service in a class II b BSC.

It was detected that 3 medications for parenteral administration that required preparation in a BSC had not been prepared so far in this way; these drugs were mycophenolate, cyclosporine and tacrolimus. The preparations conducted are detailed in Table 3.

In case of phenytoin, it was considered purchasing it as vials through the community pharmacy, although its short self-life of 3 months did not make possible its use at hospital. Moreover, this medicine is commonly available in the trolleys for the emergencies, thus the Pharmacy Service cannot take responsibility on its preparation for emergency cases. In some cases, it has been recommended to replace phenytoin with other medication for preventing convulsions. On the other hand, even its use is not very frequent according to the recommendations by the NIOSH, eye and respiratory protection must be used, in case it cannot be prepared in a safety cabinet, because closed drug transfer systems cannot be used given its formulation as ampoules, similarly to what happens with cyclosporine and tacrolimus.

Organization for Preparation of Magistral Formulations

There was a review of the procedures involving hazardous drugs in the Pharmacotechnology Lab, in order to adopt safety measures for the staff. For the molecules from NIOSH List 1, there was no detection of any new activities to be conducted, because these drugs were already prepared in BSCs. For the drugs from NIOSH List 2, a section was included regarding safety rules for preparation by indicating the personal safety equipment required (blue uniform, blue clogs, cap, protective goggles, lab coat protecting against cytostatics, FFP3 mask, double gloves), and the setting of preparation (BSC). Regarding to the drugs from NIOSH List 3, the procedure was updated in order to provide information to the staff that is actually at risk ("risk for the male and female members of staff who are actively trying to conceive, women who are pregnant or planning to be, or breastfe-

eding women. If at a risk situation, please work in a BSC and with personal safety equipment") (Table 4).

Discussion

The Pharmacy Service of the hospital where this study has been conducted has an ISO 9001 Rule Accreditation, and has been authorized by the Regional Health Administration to prepare oral cytostatic agents according to the Guidelines for Good Practice on Preparation of Medications in Hospital Units¹¹. Even so, the publication of the NIOSH 2014 recommendations involved a major change in handling medications, both by the number of new medications considered hazardous, and by the change in the management of their administration, which required a re-evaluation of the processes at the Pharmacy Service and its structure.

The identification of hazardous drugs with pharmaceutical forms appropriate to prevent unsafe handling, has been a success; this applies to two drugs. On the other hand, 7.2% of the alternatives sought for repackaging avoided direct handling, due to their marketed single-dose formulation, and the remaining 92.8% improved safety in terms of contact with hazardous drugs, due to the relabeling and manual single-dose alternatives, thus avoiding incidences with the packaging machine. For the rest of the drugs, including those in List 3, detailed safety measures have been incorporated so that their handling will be as safe as possible.

Regarding to the endovenous formulations and the preparation of magistral formulations, the implementation of the NIOSH recommendations has required some processes to be corrected, thus improving the safety conditions. Specifically, some aspects have been changed in the preparation of ten hazardous drugs, which amount to the total sum of 1,257 preparations from September 2015 to June 2016; and therefore, all these contacts will be avoided in future preparations.

The qualitative improvement in terms of safety increased, is being achieved through the generation of the adequate alerts, both in the safety specifications and in the preparation specifications of the medications involved, in the Millenium[®] prescription program, or in the Hazardous Drugs Registry from the Health System.

Those medications that are presented as ampoules (fenitoin) is still an unsolved problem, as well as those

Table 3. Incorporations and changes in endovenous preparations conducted at Pharmacy Service (September, 2015 – June, 2016).

Medication	Number of preparations	Change	NIOSH List
Cyclosporin	296	Ward – BSC IIb	2
Mycophenolate	907	Ward – BSC IIb	2
Tacrolimus	32	HLFC – BSC IIb	2

BSC IIb: Biological Safety Cabinet Type IIb HLFC: Horizontal Laminar Flow Cabinet

Table 4. List of changes in the preparation process for magistral formulations.

Medication	Change	NIOSH List
Abacavir 200 mg/ Lamivudine 100 mg capsules	BSC TYPE II	2
Azathioprine 10 mg/mL oral suspension	BSC TYPE II	2
Carbamazepine 25 mg/mL syrup	BSC TYPE II	2
Carbamazepine 40 mg/mL syrup	BSC TYPE II	2
Cidofovir 1,5% cream	BSC TYPE II	2
Cidofovir 3% cream	BSC TYPE II	2
Entecavir 0.5 mg capsules	BSC TYPE II	2
Spironolactone 2 mg/mL oral suspension	BSC TYPE II	2
Spironolactone 10 mg/mL oral suspension	BSC TYPE II	2
Fenitoina aqueous suspension 5 mg/mL	BSC TYPE II	2
Sirolimus 0,2% ointment	BSC TYPE II	2
Sirolimus 0,4% ointment	BSC TYPE II	2
Tacrolimus 0,5 mg/ml oral suspension	BSC TYPE II	2
Ambrisentan 5 mg capsules	Information provided to staff at risk	3
Bosentan 31,25 mg capsules	Information provided to staff at risk	3
Topiramate 6 mg/ml oral suspension	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole 10 mg/mL eyedrops	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole intrastromal 50 mcg/0,1 mL	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole intravitreal 10 mcg/0,1 mL	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole intravitreal 50 mcg/0,1 mL	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole intravitreal 100 mcg/0,1 mL	Information provided to staff at risk	3
Voriconazole Intravitreal 200 mcg/0,1 mL	Information provided to staff at risk	3
Zonisamide 10 mg/mL syrup	Information provided to staff at risk	3

BSC TYPE IIb: Biological Safety Cabinet Type IIb

that, due to their stability, cannot be prepared in the Pharmacy Service such as triptoreline, due to their immediate or unstable administration. It would be desirable that these hazardous drugs offered a formulation that allowed safe handling in the hospitalization wards, such as for example pre-charged syringes with specific safety systems.

This review is limited to the medications available at one hospital; therefore, each institution should assess the medications used in their setting and the risks in their own organization, adopting the adequate measures in each case, that will depend on their baseline situation, requiring a higher or lower number of actions, although with common objective of ensuring a safe use of the hazardous drugs in each centre.

The publication of NIOSH 2014 and its recent 2016 update¹², as well as the publication in September 2016 of the technical document "Hazardous Drugs: Measures for their Preparation and Administration"¹³ entails a higher responsibility for the Pharmacy Service. The preparation of a higher number of hazardous drugs must be centralized, incorporating an area for preparation of hazardous drugs outside the Onco-hematology area, to avoid interfering with the scheduled preparations for

Oncology and Hematology treatments and that presumably will require, in some cases, additional clean rooms for an adequate compliance of the new recommendations. Specific rooms for non-sterile medications should be considered as well.

Being the Pharmacy Service the main location for hazardous drug handling, force the Service to extreme the precautions, by having clean rooms with all safety guarantees required, and the use of closed drug transfer systems for the preparation of hazardous drugs.

It is necessary to guarantee safe handling, by ensuring the constant compliance of all standard procedures. It would be useful to have devices to assess and monitor the contamination in work surfaces, as well as external certifications to guarantee the safe handling of these medications.

Finally, it is worth pointing out that, although the measures to be adopted in the Pharmacy Service are essential, the safe handling of hazardous drugs affect the whole healthcare organization, and must be accepted by the whole institution in a responsible manner, because the measures taken by the Pharmacy Service will only partially avoid the total of the problem.

Referencias

1. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979;1(8128):1250-1.
2. Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, nº 124 (24 de mayo de 1997).
3. Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Monografía en internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/07/16]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoc/controller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
4. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(5):1033-49.
5. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [22/07/16] Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings [Monografía en internet]; 2004. 2004-165. [15/07/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
7. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2010 [Monografía en internet]; 2010. 2010-167. [15/07/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf>
8. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012 [Monografía en internet]; 2012. 2012-150. [15/07/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>
9. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2014 [Monografía en internet]; 2014. 2014-138. [2/07/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
10. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List; 2016. [4/07/16]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Monografía en internet]. 2014 [26/07/16]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
12. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2016 [Monografía en internet]; 2016. 2016-161. [4/10/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
13. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración [Monografía en internet]. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Ministerio de Empleo y Seguridad Social; Septiembre 2016 [4/10/2016]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La preocupación por el manejo seguro de medicamentos con riesgo para el personal sanitario ha estado presente desde que, en 1979, Falk publicase la detección de mutagenicidad en la orina de enfermeras que preparaban citostáticos¹. Hoy en día, sigue siendo un área de preocupación tanto por parte del Servicio de Farmacia Hospitalaria como del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales, siendo ya una práctica habitual y consolidada la preparación de citostáticos en unidades centralizadas y especializadas siguiendo las recomendaciones para una manipulación correcta y segura^{2,3}.

El concepto de exposición ocupacional apareció por primera vez a finales de la década de los 70 y hacía referencia concretamente a medicamentos antineoplásicos. Unos años más tarde, a principios de los 80, la preocupación creciente sobre posibles riesgos llevó a que *The Occupational Safety and Health Administration* (OSHA) publicara unas guías sobre el manejo de compuestos citotóxicos⁵. En la actualidad, otros organismos como *The American Society of Hospital Pharmacists* (ASHP) o *The National Institute for Occupational Safety and Health* (NIOSH) siguen proponiendo mejoras en este aspecto de forma periódica.

El término medicamento peligroso fue introducido por la ASHP en 1990⁴ y adoptado por la OSHA⁵ para aquellos medicamentos que presentan en humanos al

menos una o más de una de las siguientes características de peligrosidad: carcinogenicidad, teratogenicidad u otra toxicidad para el desarrollo, toxicidad reproductiva, toxicidad en órganos a dosis bajas, genotoxicidad, o para aquellos con estructura o perfil de toxicidad similares a otros medicamentos peligrosos.

En el año 2004, NIOSH publicó una lista de medicamentos peligrosos⁶, que se actualizó en 2010⁷, 2012⁸ y 2014⁹, estando ya disponible la actualización del 2016¹⁰. A partir de la publicación de 2014, NIOSH agrupó los medicamentos peligrosos en tres grupos: Grupo 1- medicamentos antineoplásicos, Grupo 2- medicamentos no antineoplásicos que cumplen al menos un criterio de peligrosidad y Grupo 3- medicamentos que presentan riesgo para el proceso reproductivo y que pueden afectar a hombres y mujeres que están intentando concebir de forma activa, y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, pero que no comportan riesgo para el resto del personal.

Desde la actualización de 2014, NIOSH introdujo una lista 2 de medicamentos peligrosos no antineoplásicos que obligó a revisar el manejo de los mismos en toda organización sanitaria y, especialmente, el trabajo de los Servicios de Farmacia Hospitalaria.

El presente trabajo tiene como objetivo describir las actuaciones realizadas en el Servicio de Farmacia de un hospital de tercer nivel para adaptarse a las recomenda-

ciones establecidas en NIOSH 2014 para el manejo de medicamentos peligrosos.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo de las medidas adoptadas para la adaptación de la organización del Servicio de Farmacia a las recomendaciones en el momento vigente de NIOSH 2014 y el borrador 2016 disponible, en un hospital de tercer nivel.

La identificación de las medidas adoptadas se realizó de manera secuencial en el tiempo, valorando las actuaciones necesarias de tipo informativo, organizativo y de gestión de los procesos. Se revisaron: los medicamentos disponibles en el hospital que requerían modificar algún procedimiento; los cambios a formas farmacéuticas más idóneas; modificaciones en catálogo y selección de medicamentos que evitaran la manipulación o reenvasado; elaboración de medicamentos para evitar su preparación en plantas de hospitalización, tanto orales como parenterales; e información necesaria al personal sanitario para su manejo adecuado. Finalmente para evaluar las medidas a adoptar se revisaron los procesos de adquisición, reenvasado, preparación, circuitos, organizativos, dispensación e identificación.

Resultados

Las medidas adoptadas en el Servicio de Farmacia han sido de tipo informativo, organizativo y de gestión, y se pueden englobar en los siguientes pasos.

Elaboración del listado de medicamentos peligrosos propio del hospital y recomendaciones de manejo

Se realizó una revisión de los medicamentos disponibles en el hospital que estaban incluidos en algunos de los grupos de NIOSH 2014 y borrador 2016 disponible en el momento del estudio, tanto de los medicamentos comercializados en España, como de los medicamentos extranjeros o utilizados en ensayos clínicos. Se elaboró un listado de los mismos, que incluía 134 principios activos, con los medicamentos disponibles y las presentaciones y formas farmacéuticas utilizadas en el hospital, especificando en cada caso las recomendaciones para su preparación y administración.

Este listado se dio a conocer a la Gerencia, Dirección Médica, Dirección de Enfermería y Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Servicio de Salud del hospital en una sesión informativa.

Estimación de las necesidades para la Gerencia del hospital

Se realizó un informe de las necesidades para adaptarse a las recomendaciones de manipulación, en el que se estimaron necesidades funcionales: nueva sala blanca

para la preparación de medicamentos peligrosos estériles no antineoplásicos, disponibilidad de equipos de protección Individual en plantas de hospitalización y disponibilidad de personal de enfermería para la ampliación de la preparación de medicamentos en el Servicio de Farmacia. Con este informe se pretendía dar a conocer dichas necesidades funcionales y garantizar el conocimiento por parte de la dirección del centro y la cobertura legal del Servicio de Farmacia.

Si bien el Servicio de Farmacia contaba con salas blancas para la preparación de antineoplásicos, éstas estaban ubicadas en Hospital de Día, muy alejadas de la Farmacia General. La preparación de medicamentos peligrosos no antineoplásicos supone una interrupción de la programación de los antineoplásicos, por lo que se consideró necesario solicitar la instalación de una nueva sala blanca en la Farmacia General que pudiera asumir en un futuro la preparación de los medicamentos peligrosos no antineoplásicos sin interferir la actividad programada de Hospital de Día de onco-hematología.

Adaptación e Información en el sistema de prescripción electrónica y de registro electrónico de la administración de medicamentos

Se informó a través del sistema de prescripción electrónica (Millenium®) del riesgo de manipulación en su preparación y en su administración de todos los medicamentos peligrosos de las listas 1, 2 y 3, incorporando el texto:

- Listas 1 y 2: *“Riesgo para el personal sanitario: seguir recomendaciones de administración”*
- Lista 3: *“Riesgo reproductivo para el personal sanitario: seguir recomendaciones de administración”*

Por otra parte, se marcaron como no fraccionables en el programa de prescripción electrónica todos los medicamentos de las listas 1 y 2 (en total 76 principios activos), para que no fuera posible prescribir una dosis inferior a la de la forma farmacéutica sin que apareciera una alerta en la validación farmacéutica que advirtiera de la necesidad de efectuar su fraccionamiento en el Servicio de Farmacia o de sustituir por una suspensión oral. De manera adicional, en las formas farmacéuticas sólidas que disponían de suspensión oral, jarabe, gotas orales o cualquier alternativa que evitara el fraccionamiento de comprimidos, se hizo constar dicha información. También se incluyó en el mensaje aquellos medicamentos que debían ser preparados por el Servicio de Farmacia en Cabina de Seguridad Biológica (CSB).

Adquisición de medicamentos

La revisión de principios activos peligrosos dio lugar a algunos cambios en la adquisición de medicamentos. Se incorporaron presentaciones del mismo medicamento con dosis bajas que evitaran realizar el fraccionamiento de dosis. Para evitar presentaciones en polvo oral, se valoró la sustitución por formas orales en comprimidos. Así me-

gestrol, que se adquiría granulado oral en sobres (Borea) e implicaba la disolución del polvo para su administración, se cambió por Megefren, que ofrecía comprimidos en formato unidosis. También se eliminaron presentaciones que se presentaban en frasco multidosis, como fenitoína (Epanutin), por otras en blíster (Sinergina).

Reenvasado de sólidos orales

Se hizo una revisión del reenvasado realizado en el periodo comprendido entre mayo de 2015 y mayo de 2016, en el que se habían reenvasado 75.779 unidades de medicamentos peligrosos (4.290 de la lista 1; 36.090 de la lista 2 y 35.399 de la lista 3), lo que constituía un 13,5% del total; de estos había habido incidencias en la máquina reenvasadora en 198 unidades (0,26%).

Para los principios activos pertenecientes a las listas 1 y 2 se revisó la disponibilidad comercial de medicamentos que no requerían reenvasado, encontrando presentación en dosis unitarias en 5 casos: anastrozol, bicalutamida, letrozol, megestrol y rasagilina.

En los casos en los que no estaba disponible en dosis unitarias en el mercado, se valoró cuántos eran candidatos a reetiquetado en lugar de reenvasado, lo cual fue posible para 6 medicamentos: everolimus, abacavir, fenitoína, nevirapina, abacavir/lamivudina y ácido micofenólico.

El resto de medicamentos que no disponían de formato en unidosis o no cumplían los criterios de reetiquetado se tuvieron que acondicionar mediante un procedimiento manual, para evitar la reenvasadora automática. Se incluyó información detallada sobre la manipulación en su ficha de reenvasado. Estos medicamentos fueron: hidroxycarbamida, azatioprina, tacrolimus y dolutegravir/abacavir/lamivudina.

Con estas medidas se solventó el reenvasado automático de 35.253 unidades: 8.906 pasaron a reetiquetarse, 23.822 se destinaron a acondicionamiento manual y para las restantes 2.525 se encontró una alternativa comercial en unidosis que evitaba el contacto directo con el medicamento peligroso (Tabla 1).

Tabla 1. Alternativas al reenvasado de sólidos orales

Nombre del medicamento y dosis	Principio activo	Alternativa	Lista NIOSH	Unidades reenvasadas (mayo 2015 - mayo 2016)
Anastrozol Normon 1 mg	Anastrozol	Blíster dosis unitaria	1	280
Casodex 50 mg	Bicalutamida	Blíster dosis unitaria	1	690
Certican 0,25 mg				119
Certican 0,5 mg	Everolimus	Reetiquetado	1	1.300
Certican 0,75 mg				179
Siklos 100 mg	Hidroxycarbamida	Dosis unitaria manual	1	540
Femara 2,5 mg	Letrozol	Blíster dosis unitaria	1	269
Megefren 160 mg	Megestrol	Blíster dosis unitaria	1	899
Ziagen 300 mg	Abacavir	Reetiquetado	2	120
Kivexa 600/300 mg	Abacavir sulfato/ Lamivudina	Reetiquetado	2	390
Trizivir 300/150/300 mg	Abacavir sulfato/ Lamivudina/ Zidovudina	Reetiquetado	2	120
Myfortic 180 mg				1.530
Myfortic 360 mg	Ácido micofenólico	Reetiquetado	2	3.830
Imurel 50 mg	Azatioprina	Dosis unitaria manual	2	1.359
Aldactone 25 mg	Espironolactona	Dosis unitaria manual	2	7.344
Sinergina 100 mg	Fenitoína	Reetiquetado	2	1.198
Nevirapina Teva 200 mg	Nevirapina	Reetiquetado	2	120
Azilect 1 mg	Rasagilina mesilato	Blíster dosis unitaria	2	387
Prograf 0,5 mg				300
Prograf 1 mg				1.259
Prograf 5 mg				420
Advagraf 0,5 mg	Tacrolimus	Dosis unitaria manual	2	300
Advagraf 1 mg				4.315
Advagraf 5 mg				1.619
Triumeq 50/600/300 mg	Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudina	Dosis unitaria manual	2	6.366

Adicionalmente se añadió información relativa a la seguridad del personal manipulador en la ficha de reenvasado de los principios activos de la lista 3, indicando su condición de medicamento peligroso, la advertencia de no reenvasar de forma automática y la necesidad de utilizar equipamiento de uso exclusivo y equipos de protección del manipulador, como guantes, bata protectora y mascarilla, ante posibles roturas o derrames durante el reenvasado.

Preparación de medicamentos no estériles, elaboración de fórmulas magistrales orales e identificación de materia prima peligrosa

Se asumió la reconstitución de las suspensiones orales que venían en forma de polvo para suspensión, por lo que pasaron a prepararse en el laboratorio de Farmacotecnia valganciclovir solución oral y micofenolato suspensión oral. Por otra parte, se realizaron recomendaciones como medicamento peligroso en la ficha de preparación de azatioprina 50 mg/mL suspensión oral y fenoxibenzamina 2 mg/mL solución oral. Estas 4 preparaciones pasaron a elaborarse en la CSB tipo II b para formas no estériles, ubicada en una sala aislada con presala, próxima al laboratorio de Farmacotecnia, con presión neutra y que no requiere condiciones de esterilidad. Se incluyeron instrucciones detalladas sobre la preparación segura de los mismos en sus fichas correspondientes. El número de preparaciones realizadas de cada medicamento se detallan en la Tabla 2.

Preparación de medicamentos estériles

Se asumió la preparación de todos los medicamentos parenterales de los medicamentos de las listas 1 y 2 que no se realizaban hasta ese momento. De este modo, pre-

paraciones que antes se llevaban a cabo en planta por el personal de enfermería pasaron a ser preparadas por el Servicio de Farmacia en CSB tipo II b.

Se detectaron 3 medicamentos de uso parenteral que se debían realizar en CSB que no se realizaban hasta entonces: micofenolato, ciclosporina y tacrolimus. Las preparaciones realizadas se especifican en la Tabla 3.

En el caso de fenitoína, se analizó la posibilidad de adquirirla a través de la farmacia comunitaria en forma de vial, aunque su corta caducidad (3 meses) no hacía posible su uso en el hospital. Dada su utilización y su disponibilidad en los carros para protocolos de urgencia, no se puede asumir su preparación en el Servicio de Farmacia para la indicación urgente. En algún caso se ha modificado el protocolo de uso de fenitoína por otro medicamento en prevención de convulsiones, pero no en todos los servicios. Por otra parte, su uso es puntual y, tal y como recomienda para este medicamento el documento técnico de medicamentos peligrosos del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, si no se puede preparar en cabina, se debe utilizar protección ocular y respiratoria, ya que tampoco se pueden utilizar sistemas cerrados de transferencia de medicamentos al presentarse en forma de ampollas, al igual que ocurre con ciclosporina y tacrolimus.

Organización en la preparación de fórmulas magistrales

Se revisaron los procedimientos de trabajo en el laboratorio de Farmacotecnia que implicaban principios activos peligrosos para la adopción de medidas de seguridad para el personal elaborador. Para los principios activos de la lista NIOSH 1 no se detectó ninguna actividad nueva a realizar, puesto que ya se estaban preparando en CSB. Para los principios activos de la lista

Tabla 2. Incorporaciones en los preparados orales de principios activos peligrosos realizados en el Servicio de Farmacia (septiembre 2015 - junio 2016)

Preparación oral	Nº preparaciones	Lista NIOSH
Azatioprina 50 mg/mL suspensión oral	2	2
Fenoxibenzamina 2 mg/mL solución oral	1	2
Micofenolato polvo para suspensión oral (reconstitución)	2	2
Valganciclovir polvo para solución oral (reconstitución)	5	2

Tabla 3. Incorporaciones y cambios en las preparaciones endovenosas realizadas en el Servicio de Farmacia (septiembre 2015 - junio 2016)

Medicamento	Nº preparaciones	Cambio	Lista NIOSH
Ciclosporina	296	Planta – CSB IIb	2
Micofenolato	907	Planta – CSB IIb	2
Tacrolimus	32	CFLH – CSB IIb	2

CSB IIb: cabina de seguridad biológica tipo IIb

NIOSH 2 se incluyó un apartado de normas de seguridad para la preparación, indicando el equipo de seguridad personal requerido (uniforme azul, zuecos azules, gorro, gafas protectoras, bata protectora de citostáticos, mascarilla FFP3, doble guante) y el entorno de preparación (CSB). En las preparaciones de la lista NIOSH 3 se actualizó el procedimiento para la incorporación de información al personal de riesgo ("riesgo para personal -hombres y mujeres- que están intentando concebir de forma activa, mujeres embarazadas o que planean estarlo, o que están lactando. Si se está en situación de riesgo trabajar en CSB y con equipo de seguridad personal") (Tabla 4).

Discusión

El Servicio de Farmacia del hospital donde se ha realizado este trabajo está acreditado por la Norma ISO 9001 y está acreditado por la Consejería de Sanidad para la preparación de medicamentos según la Guía de Buenas Prácticas de Preparación de Medicamentos en los Servicios de Farmacia¹¹ para la preparación de citostáticos orales. Aun así, la publicación de las recomendaciones de NIOSH 2014 implicó un cambio importante en la ma-

nipulación de medicamentos, tanto por el número de nuevos medicamentos considerados peligrosos, como por el cambio en el manejo en su administración, lo que requirió una reevaluación de los procesos en el Servicio de Farmacia y en la organización.

La selección de medicamentos peligrosos en formas farmacéuticas y formatos adecuados para la no manipulación supuso la adquisición de dos principios activos que disponían de alternativas que evitaran este hecho. Por otro lado, dentro de las alternativas que se buscaron al reenvasado, el 7,2% de ellas evitaron la manipulación directa (gracias a la alternativa comercial en unidosis) y el 92,8% restante mejoraron la seguridad en el contacto con medicamentos peligrosos (gracias a las alternativas de reetiquetado y dosis unitaria manual, evitando incidencias con la máquina reenvasadora). Para el resto de medicamentos, incluidos los de la lista 3, se han incorporado medidas de seguridad detalladas para que su manipulación sea lo más segura posible.

En cuanto a las preparaciones endovenosas y la elaboración de fórmulas magistrales, la implantación de las recomendaciones de NIOSH ha supuesto una corrección en algunos de los procesos, mejorando así las condiciones de seguridad. Concretamente se ha cam-

Tabla 4. Relación de cambios en el procedimiento de elaboración de fórmulas magistrales

Medicamento	Cambio	Lista NIOSH
Abacavir 200 mg/ Lamivudina 100 mg cápsulas	CSB II	2
Azatioprina 10 mg/mL suspensión oral	CSB II	2
Carbamazepina 25 mg/mL jarabe	CSB II	2
Carbamazepina 40 mg/mL jarabe	CSB II	2
Cidofovir 1,5% crema	CSB II	2
Cidofovir 3% crema	CSB II	2
Entecavir 0,5 mg cápsulas	CSB II	2
Espironolactona 2 mg/mL suspensión oral	CSB II	2
Espironolactona 10 mg/mL suspensión oral	CSB II	2
Fenitoína suspensión acuosa 5 mg/mL	CSB II	2
Sirolimus 0,2% pomada	CSB II	2
Sirolimus 0,4% pomada	CSB II	2
Tacrolimus 0,5 mg/ml suspensión oral	CSB II	2
Ambrisentan 5 mg cápsulas	Información personal de riesgo	3
Bosentan 31,25 mg cápsulas	Información personal de riesgo	3
Topiramato 6 mg/ml suspensión oral	Información personal de riesgo	3
Voriconazol 10 mg/mL colirio	Información personal de riesgo	3
Voriconazol intraestomal 50 mcg/0,1 mL	Información personal de riesgo	3
Voriconazol intravítreo 10 mcg/0,1 mL	Información personal de riesgo	3
Voriconazol intravítreo 50 mcg/0,1 mL	Información personal de riesgo	3
Voriconazol intravítreo 100 mcg/0,1 mL	Información personal de riesgo	3
Voriconazol intravítreo 200 mcg/0,1 mL	Información personal de riesgo	3
Zonisamida 10 mg/mL jarabe	Información personal de riesgo	3

CSB IIb: cabina de seguridad biológica tipo IIb

biado algún aspecto de la elaboración de diez principios activos peligrosos que en total suman 1.257 preparaciones entre septiembre de 2015 y junio de 2016, por lo que todos estos contactos se evitarán en las futuras preparaciones.

La mejora cualitativa en la seguridad se está logrando gracias a la generación de los avisos oportunos, tanto en las fichas de seguridad de los medicamentos implicados, como en las fichas de elaboración, el programa de prescripción Millenium® o el registro de medicamentos peligrosos del Servicio de Salud.

Constituyen un problema sin resolver aquellos medicamentos que se presentan en forma de ampollas (fenitoína) o que, por su estabilidad, no puede asumirse la preparación en el Servicio de Farmacia (triptorelina), por ser de administración inmediata o inestable. Sería deseable que estos medicamentos peligrosos vinieran en una presentación que permitiera un manejo seguro en las plantas de hospitalización, como por ejemplo en jeringas precargadas con sistemas de seguridad específicos.

Esta revisión está limitada a los medicamentos disponibles en un hospital, por lo que cada institución deberá valorar los medicamentos que se utilizan en su entorno y los riesgos de su propia organización, adoptando las medidas propias en cada caso que dependerán de la situación de partida, siendo necesarias más o menos actuaciones con objeto de garantizar un uso seguro de los medicamentos peligrosos en cada centro.

La publicación de NIOSH 2014 y su reciente actualización en 2016¹², así como la publicación en septiembre de 2016 del documento técnico del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo de "Medicamentos Peligrosos: medidas para su preparación y administración"¹³ conlleva una responsabilidad superior en los Servicios de Farmacia. Se debe centralizar la preparación de un mayor número de medicamentos peligrosos de lo que se venía haciendo hasta entonces, incorporando un área de preparación de medicamentos peligrosos ajeno al área de onco-hematología, y que presumiblemente hará necesario en algunos casos la dotación de nuevas salas blancas para cumplir adecuadamente las recomendaciones pues, si bien se dispone en general de instalaciones adecuadas para los medicamentos antineoplásicos, en muchos casos será necesaria una nueva ubicación para no interferir en la actividad programada de preparación para Oncología y Hematología, así como una específica para los medicamentos no estériles, en el caso de que no se disponga de estas instalaciones, pues no se recomienda utilizar las instalaciones de medicamentos estériles.

La concentración de la manipulación de medicamentos peligrosos en el Servicio de Farmacia obliga a extremar las precauciones a tomar en el personal del propio Servicio de Farmacia, mediante salas blancas con todas

las garantías de seguridad exigibles y el uso de sistemas cerrados de transferencia de medicamentos en la preparación de medicamentos peligrosos.

Es necesario garantizar el manejo seguro garantizando el cumplimiento de los procedimientos normalizados de forma constante. Sería de utilidad disponer de dispositivos que permitieran valorar y monitorizar la contaminación de superficies de trabajo, así como certificaciones externas que garanticen un manejo seguro de estos medicamentos.

Por último, cabe señalar que si bien las medidas a adoptar en el Servicio de Farmacia son imprescindibles, el manejo seguro de medicamentos peligrosos afecta a toda la organización sanitaria y debe ser asumida de forma responsable por toda la institución, pues las medidas del Servicio de Farmacia evitan sólo una parte del problema.

Referencias

1. Falck K, Grohn P, Sorsa M, Vainio H, Heinonen E, Holsti LR. Mutagenicity in urine of nurses handling cytostatic drugs. *Lancet*. 1979;1(8128):1250-1.
2. Real Decreto 665/97 sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. Boletín Oficial del Estado, nº 124 (24 de mayo de 1997).
3. Autoría múltiple. Guía de Buenas Prácticas para trabajadores profesionalmente expuestos a agentes citostáticos [Monografía en internet]. Madrid: Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Economía y Competitividad. Martínez de Aramayona López MJ, Sánchez-Uriz MA. Coordinadoras; 2014 [22/07/16]. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoc/controller?action=download&id=26/03/2014-199edf956b>
4. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47(5):1033-49.
5. Occupational Safety and Health Administration (OSHA). OSHA Technical Manual. [22/07/16] Disponible en: https://www.osha.gov/dts/osta/otm/otm_vi/otm_vi_2.html
6. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH alert: Preventing Occupational Exposures to Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings [Monografía en internet]; 2004. 2004-165. [15/07/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2004-165/pdfs/2004-165.pdf>
7. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2010 [Monografía en internet]; 2010. 2010-167. [15/07/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2010-167/pdfs/2010-167.pdf>
8. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2012 [Monografía en internet]; 2012. 2012-150. [15/07/2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2012-150/pdfs/2012-150.pdf>
9. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2014 [Monografía en internet]; 2014. 2014-138. [2/07/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-138/pdfs/2014-138.pdf>
10. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). Proposed Additions to the NIOSH 2016 Hazardous Drugs List; 2016. [4/07/16]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket233a/pdfs/proposed-additions-to-the-niosh-2016-hazardous-drugs-list-05-11-2015.pdf>

11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de buenas prácticas de preparación de medicamentos en servicios de farmacia hospitalaria [Monografía en internet]. 2014 [26/07/16]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/GuiaBPP3.pdf>
12. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). NIOSH List of Antineoplastic and Other Hazardous Drugs in Healthcare Settings 2016 [Monografía en internet]; 2016. 2016-161. [4/10/2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-161/pdfs/2016-161.pdf>
13. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Medicamentos Peligrosos: medidas de prevención para su preparación y administración [Monografía en internet]. Barcelona: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Ministerio de Empleo y Seguridad Social; Septiembre 2016 [4/10/2016]. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2016%20medicamentos%20peligrosos/Medicamentos%20peligrosos.pdf>

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

- García-Queiruga M, Margusino-Framiñán L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoa M, Capitán-Guarnizo J, Güeto-Rial X, et al. Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a health area. Farm Hosp. 2017;41(2):270-282.
- García-Queiruga M, Margusino-Framiñán L, Martín-Herranz I, Gutiérrez-Estoa M, Capitán-Guarnizo J, Güeto-Rial X, et al. Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria. Farm Hosp. 2017;41(2):270-282.



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Implementation of an e-Interconsultation system between a Hospital Pharmacy Service and Primary Care Pharmacy Units in a health area

Implantación de un sistema de e-Interconsulta entre un Servicio de Farmacia hospitalaria y unidades de farmacia de atención primaria del área sanitaria

Marta García-Queiruga¹, Luis Margusino-Framiñán¹, Isabel Martín-Herranz¹, Miguel Gutiérrez-Estoa², Xosé Güeto-Rial², Judith Capitán-Guarnizo³ and Alfredo Silva-Tojo⁴

¹Pharmacy Service. A Coruña University Hospital Complex. A Coruña. ²Information Systems Department. A Coruña University Hospital. ³Primary Care Pharmacy Unit Oleiros Medical Center. A Coruña Integrated Health Area. ⁴Director of Primary Healthcare Area A Coruña Integrated Healthcare Area. Spain.

Abstract

Purpose: To present the requirements, development, structure and results of an electronic interconsultation platform (e-Interconsultation) for communication between primary and hospital care.

Method: A working group was created and set out its purposes, working schedule, software requirements, the structure of the electronic platform, validation procedure, and its implementation. Once the software had been developed and validated and training sessions were conducted, the electronic platform was launched in June 2015.

Results: After 1 year of operation, a total of 321 electronic interconsultations had been made, 110 of which were referrals from hospital care to primary care in addition to 211 from primary to hospital care. The validation of prescriptions and the need for drug monitoring in primary care are among main reasons for consultation.

Resumen

Objetivo: Presentar los requisitos, desarrollo, estructura y resultados de una plataforma de e-Interconsulta de comunicación entre farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria.

Método: Se creó un grupo de trabajo y se definieron los objetivos, el cronograma de trabajo, los requisitos del programa informático, la estructura de la plataforma electrónica, la validación de la misma y la implantación. Tras su desarrollo informático y su validación, se realizaron sesiones formativas y se puso en marcha en junio de 2015.

Resultados: Tras un año de funcionamiento, el número total de e-interconsultas realizadas fue de 321, de las cuales 110 fueron derivaciones de atención hospitalaria hacia atención primaria y 211 en el sentido inverso. La homologación sanitaria de recetas y la necesidad de seguimiento farmacoterapéutico en atención primaria, destacan entre las causas motivadas de consulta.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.garcia.queiruga@sergas.es (Marta García-Queiruga).

Recibido el 2 de noviembre de 2016; aceptado el 7 de diciembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10695



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Conclusions: The e-Interconsultation platform is a valid, efficient and user-friendly mean of consultation or patient referrals between both healthcare levels.

KEYWORDS

Drug therapy; Pharmaceutical care; Information technology; New technologies; Pharmacy informatics; Healthcare safety; Healthcare quality; Transitional care; E-health

Farm Hosp. 2017;41(2):270-282

Contribution to current scientific literature

The e-Interconsultation platform discussed in this article is the first information system presented in Spain which comprises a mechanism collaborating in the process of patient transition from one of these care levels to the other, making it possible to standardize and document consultations, referrals and drug therapy care interventions.

This enables us to provide patients a higher quality and safety pharmaceutical care, to achieve more efficient and safer drug therapy monitoring, promoting co-responsibility of health outcomes and facilitates communications between professionals.

Introduction

Healthcare provided in Spanish National Health System has progressively evolved from a compartmentalized model into two large-scale structures, hospital care (HC) and primary care (PC), to a cross-sectional, horizontal, integrating model in which the patients are considered to be the center point regardless of the level of care in which they are located and who must be provided a continuous care¹. This change in the care-providing model has also been incorporated and promoted in Spain's different Regional Health Systems, especially over the last ten years, for the purpose of doing away with health care-related barriers and the management of chronic care²⁻⁶.

In keeping with this change in health care paradigm, hospital pharmaceutical care (HPC) has progressively turned into patient-oriented care and has begun fostering the seamlessness of this care, given that the transitions between different levels of care are a critical point in drug therapy quality and safety. In this regard, the reference professional scientific societies (SEFH –Spanish Society of Hospital Pharmacy- and ASPH-American Society of Healthsystem Pharmacists) are promoting initiatives and strategies promoting integral pharmaceutical care for patients (in-hospital, out-of-hospital and outpatient) via the incorporation of the new technologies for achieving the care-providing objective⁷⁻⁸.

Taking care continuity and the use of new technologies as the basis, in part, of chronic patient management, the

Conclusiones: La plataforma e-Interconsulta, es un sistema válido, eficaz y de sencillo manejo para la derivación de consultas o pacientes entre ambos niveles asistenciales.

PALABRAS CLAVE

Farmacoterapia; Interconsulta; Atención farmacéutica; Tecnología de la información; Nuevas tecnologías; Informática farmacéutica; Seguridad asistencial; Calidad asistencial; Transición asistencial; e-salud

Farm Hosp. 2017;41(2):270-282

mission of the Pharmacy Service at our hospital has been determined as "providing personalized pharmaceutical care for each patient, seeking the innovation and cooperation of the different care levels, based on transparency and having the goal to achieved results in our patients' health". Therefore, it is necessary for the hospital pharmacists and the primary care pharmacists to be in touch with one another in order to provide continuous pharmaceutical care. In our case, the reference hospital of the sanitary area is a top-level 1450-bed hospital covering the care of a health area totaling approximately 550,000 inhabitants, with 21 pharmacists on staff who are also responsible for the sociosanitary services (approx. 1,200 beds). Similarly, there are 12 PC pharmacists distributed among primary medical center (71) spread throughout the health area. Both levels (primary and hospital) are integrated under one same Integrated Management Administration (XXI), each one of which is under a separate medical management.

Communications between PC and HC pharmacists concerning specific patients in particular in our health area have been being carried out without any officially-approved procedure, normally by telephone or e-mail. However, as of two years ago, taking into account the aforementioned mission, the hospital's Pharmacy Service and the XXIAC Primary Care Pharmacy Units have developed a two-way electronic (e-Interconsultation) platform between HC and PC pharmacists within this health area, with the support of Informatic Technology Service of the hospital, which has made it possible not only to carry out consultations regarding a specific patient in particular from this health area (especially in the transition from one care level to another) but also to refer patients for conducting drug therapy monitoring.

The purpose of this article is to present the requirements, structure and results of the e-Interconsultation platform developed following one year of implementation.

Method

To carry out the development of the e-Interconsultation platform, a multidisciplinary working group was formed, comprised of three Hospital pharmacists, a pri-

mary care pharmacist as the spokesperson for all those belonging to A Coruña's Integrated Management Area (XXIAC), a Primary Care Administration executive (to whom the primary care pharmacists report) and a professional from the Sub-Directorate of Information Systems and Technologies (a computer engineer). At its first meeting, this working group set out its objectives, working schedule, the computer program requirements, the program structural design, the validation thereof in pilot trials and the implementation.

After setting the working schedule (the intention was to have the system implemented within a six-month period), the necessary requirements of the e-Interconsultation Platform were then determined:

1. To allow the access and to identify the PC and HC pharmacists of the health area and a two-way flow of consultations.
2. Encoded patient identification to keep confidentiality⁹.
3. To channel and standardize the consultation in terms of their source, primary care or hospital care, as well as the results thereof for their subsequent follow-up.
4. To standardize the purpose for which each consultation is made.
5. To make it possible to know that status of the consultation, in other words, whether it is pending a solution or has already been solved.
6. To have an alerts system so that the people at both ends of the consultation will be aware of its being made.
7. To allow for data mining by the different parameters of which it is comprised.
8. To be fast, stable, intuitive, simple to access and easy to use.

All of these requirements were conveyed to the computer engineer in the working group for the development of the platform structure. In following, the pilot trials and drills of consultations between hospital care and primary care were carried out. Following their validation, the accesses were created for all of the pharmacists involved (33 in all), informative and training sessions were held and the system was then launched in June 2015 following the approval of the executives in charge of the health area.

Results

Structure and operation

The computer tools selected as the basis for developing the platform was Microsoft Sharepoint[®], which is based on web technology, where the two-way functions between hospital care and primary care were configured. The fields set up are shown in Fig. 1 (HC-to-PC and PC-to-HC online interconsultation forms).

Patient identification is encoded by means of Healthcare card code, making it possible to keep them confidential.

This system has a standardized list of reasons for consultation, subject-based areas and results of the referral, thus making standardized classification and subsequent data mining possible (Fig. 1) and different types of consultation displays, so that each pharmacist can query the status of their consultations, either pending or reviewed.

Each pharmacist access the platform using the corporate user name and password used for the professional applications in the Autonomous Community of Galicia Health System (Sergas). Through the shared collaborative web portal of the Pharmacy Service of the hospital pharmacists and primary care. After registering, the pharmacist selects the source or address of the consultation, given that it will be channeled differently depending on its source: PC to- HC is sent to the pharmacist responsible for each drug therapy area (17 drug therapy areas in all and 21 pharmacists involved), who is the person in charge of managing the interconsultation; HC-to-PC is sent to the pharmacist at the Primary medical center to which the patient in question is assigned (71 centers managed by 12 pharmacists).

Afterward, a new element (new consultation) must then be added, and the online form opens up (Fig. 1) where the required information in each one of the fields must be filled in and then sent.

Once the consultation has been sent, it shows up as a new message on the corporate e-mail of each receiving pharmacist. Several groups and levels of pharmacists have been set for each subject area or Primary medical center so that no consultation is ever left unanswered.

To answer a consultation, the pharmacist must access it via the platform and after opening up the web form again, must edit it to enable the possibility of providing a reply. First of all, the users answering the consultations must identify themselves, then detail their response and the steps taken and then mark a result for the referral of the e-interconsultation from among the possible pre-programmed results or, alternatively, mark the "others" option and detail the result if it does not fit any of those listed above, then click on "reviewed" to close out the e-interconsultation and then lastly click on "send".

A maximum 72-hour time frame was agreed to for providing a reply according to Regional Healthsystem Regulations¹⁰, considering that a large part of the e-interconsultations would be motivated by discrepancies on this regard.

All of the measures can be documented by the pharmacists in the Electronic Clinical History.

Activity

In June 2016, following one year of the platform having been in operation, a total of 321 e-interconsultations had been made, 110 of which were HC-to-PC referrals, 211 having been PC-to-HC. Table 1 and 2 provide the main results of this study, shown in following:

Send **Cancel**

TIME LIMIT FOR REPLYING: 24-72 Hours
(In the event of an emergency consultation < 24 hours, best to phone)

Title *

Requested by

PATIENT TIS

Medicine

Medical Center None

Reason for consultation

- Adherence to drug therapy
- Interactions
- Reconciliation
- Incorrect dosage
- Prescription no longer available
- Medicine contraindicated
- Medicine shortage
- Health system authorization of prescriptions
- Off-label medicine
- Drug therapy monitoring needed in primary care

Other reasons

Description of consultation

User providing reply

Reply details

Result of referral

Other results of referral

Reviewed

- Clarification of prescription
- Changeover to another treatment
- Change dosage
- Reconciled
- Dispensing of medicine in shortage
- Patient instruction
- Add treatment
- Drug therapy monitoring in Primary Care
- Suspension of treatment
- Processing of homologation report /prescription
- Off-label processing

Figure 1 a. Online form for making HC-to-PC.

Referrals from Hospital Care to Primary Care

A total of 12 Primary Care Pharmacists are on staff at 71 Primary medical centers within this Healthcare area, three of whom have received 45% of the consultations managed by way of this platform (one pharmacist 19% and two pharmacists 13%). The others each covered 3-5%. A total of 10% of the consultations were addressed to all of the PC pharmacists for reasons of information concerning changes in the marketing format of medicines, shortages of medicines or information on medicines.

The major reason for consultation was the need for monitoring in PC (65%), incorrect dosage in some me-

dication (10%) and monitoring adherence to treatment (10%). A total of 60.2% of the referral results requested drug therapy monitoring, 10% clarification of the prescription, 8.7% changes in the dosage of some medication, 7.5% treatment withdrawal and 13.6% taking in other results (off-label treatments, reconciliation or information on medications).

Referrals from Primary Care to Hospital Care

A total of 57.4% of these consultations were managed by the hospital pharmacists assigned to 4 of the 16 pre-programmed treatment areas: 20.3% cardiology-heart surgery- vascular surgery, 13.7% neurology,

TIME LIMIT FOR REPLYING: 24-72 Hours (In the event of an emergency consultation < 24 hours, best to phone).

Title *	<input type="text"/>	
Requested by	<input type="text"/>	
PATIENT TIS	<input type="text"/>	
Medicine	<input type="text"/>	
Subject area	<input type="radio"/> Anti-infectious drugs <input type="radio"/> Viral diseases <input type="radio"/> Internal medicine <input type="radio"/> Onco-hematology <input type="radio"/> Nutrition & Pharmaceutical Technology <input type="radio"/> Biological therapies <input type="radio"/> Immunosuppressants and transplants <input type="radio"/> Pharmacokinetic monitoring <input type="radio"/> Clinical trials <input type="radio"/> Continuous care – Palliative and Psychiatric <input type="radio"/> Pediatrics <input type="radio"/> O.B. & Gyn <input type="radio"/> Cardiology/Cardiovascular <input type="radio"/> Neurology <input type="radio"/> Pulmonology <input type="radio"/> Geriatrics & Social Networks <input type="radio"/> Others	
Reason for consultation	<input type="radio"/> Adherence to drug therapy <input type="radio"/> Interactions <input type="radio"/> Reconciliation <input type="radio"/> Incorrect dosage <input type="radio"/> Prescription no longer available <input type="radio"/> Medicine contraindicated <input type="radio"/> Medicine shortage <input type="radio"/> Health system authorization of prescriptions <input type="radio"/> Off-label medicine	
Other reasons	<input type="text"/>	
Description of consultation	<input style="height: 40px;" type="text"/>	
User providing reply	<input type="text"/>	
Reply details	<input style="height: 40px;" type="text"/>	
Result of referral	<input type="checkbox"/> Clarification of prescription <input type="checkbox"/> Changeover to another treatment <input type="checkbox"/> Change dosage <input type="checkbox"/> Reconciled <input type="checkbox"/> Dispensing of medicine in shortage <input type="checkbox"/> Patient instruction <input type="checkbox"/> Add treatment <input type="checkbox"/> Suspension of treatment <input type="checkbox"/> Processing of homologation report /prescription <input type="checkbox"/> Off-label processing	<input type="text"/>
Other results of referral		<input type="text"/>
Reviewed		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

Figure 1 b. Online form for making PC-to-HC e-interconsultations.

12.6% transplant-immunosuppression and 10.8% onco-hematology.

The main reason for the consultation was related to Legal Health System authorization of prescriptions of patients being released from the hospital or following an out-of-hospital consultation to the in-hospital me-

dical specialist (42%), followed by the identification of incorrect dosage (19%) and the prescription of off-label medicines (15%).

The main results of the derivation of the consultation were grouped as follows: 26% clarification of the prescription, processing of authorization report and/

Table 1. Hospital Pharmacist to Primary Pharmacists e-interconsultations. Total No. = 110

Reason	%	Results	%
Need for monitoring in PC	65	Monitoring in OC	60.2
Incorrect dosage	10	Clarify prescription	10
Adherence to drug therapy	10	Dosage changing	8.7
Shortage of medicines	5	Suspend treatment	7.5
Interactions	5	Others	13.6
Off-label medications	3		
Validation of prescriptions	2		

Table 2. Primary Pharmacists to Hospital Pharmacist e-interconsultations. Total No. = 211

Reason	%	Drug treatment area	%	Results	%
Validation of prescriptions	42	Cardiology and vascular surgery	20.3	Clarify prescription	26
Incorrect dosage	19	Neurology and neurosurgery	13.7	Processing report/prescriptions for health care homologation	16.7
Off-label medications	15	Immuno-suppressants and transplants	12.6	Process off-label medications	12.5
Reconciliation	4	Onco-hematology	10.8	Dosage changing	11.4
Contraindication medicine	3	Internal Medicine	6.6	Treatment withdrawal	3
Adherence to drug therapy	2	Endocrinology	6.6	Add treatment	1.2
Others	15	Pediatrics	5.3	Reconciliation	1.2
		Urology	5.3	Prescription changing	0.6
		O.B. & Gyn	4.8	Others	27.4
		Nephrology	3		
		Dermatology	2.3		
		Continuous and palliative care	2.3		
		Others	6.4		

or prescriptions (16.7%), processing off-label medicine (12.5%) and change in dosage (11.4%); the rest of the consultations (33.4%) included a wide array of results for the derivation.

Discussion

Providing seamless continuous pharmaceutical care with the aid of new integrated information systems and technologies are two of the strategic lines on which the professional development of primary care and hospital care pharmacists who are working in the Spanish Health System must be based. The e-Interconsultation platform which is set out in this study is the first information system presented in Spain which comprises a collaborating mechanism in the transition of patients from one care level to another, which makes it possible to facilitate, standardize and document consultations, derivations and pharmaceutical care interventions. Furthermore, the web platform presented meets the requirements set for its design and is easy to access, simple and user-friendly.

Regarding the results, although we cannot draw any comparative conclusions given that no similar experiences have been published, the total number of interconsultations managed by means of the platform must be said to seem small, considering the total number of patients in the health care area and the activity of the hospital with regard to hospital admissions and outpatient visits made. In this regard, it might be said that the web platform has been implanted for solely one year and despite its being easy to handle, number interconsultations are still being made by telephone, which do not lend themselves to being accounted for on not being recorded or documented. Organizational efforts will have to be made encouraging the use of this tool.

Consultations from HC to PC are due mainly to the need for drug therapy monitoring in primary care of medicines prescribed by hospital physicians. This is so due especially to the clinical monitoring required by certain patients who are prescribed a medication at the hospital having clinically-significant interactions with their baseline treatment, medicines which are new on the market or medicines with a narrow therapeutic index. Howe-

ver, the interconsultations from PC to HC are due mainly to the prescription of medicines which are new on the market (such as the new anticoagulants or oral anti-aggregants) or for the monitoring of transplanted patients.

We find the e-Interconsultation platform to be a valid information system for the referral of consultations or patients from one care level to another, which meets all of the requirements initially established and which needs to be used to a greater extent, given its easy handling and the pharmaceutical care documentation provided.

Funding

No funding.

Conflict of interest

No conflict of interest

References

1. Jefatura del Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. «BOE» núm. 128, de 29 de mayo de 2003. [04/01/2017]. Available on: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. [Monografía en internet]. Madrid: MSSSI. 2012. [04/01/2017]. Available on: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
3. Servicio Galego de Saude. Xunta de Galicia. Estrategia Sergas: la sanidad pública al servicio del paciente. Santiago de Compostela: Sergas. 2014. [04/01/2017] Available on: http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf
4. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Plan de Salut de Catalunya 2011-2015. Barcelona: SCS. 2012. [04/01/2017]. Available on: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/pla_de_salut/documents/arxius/plan_de_salut_catalunya_es.pdf
5. Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Estrategia para afrontar el reto de la cronicidad en Euskadi. Vitoria: SVS. 2010. [04/01/2017]. Available on: <http://www.rafaelbengoia.com/wp-content/uploads/cronicidad/EstrategiaCronicidad.pdf>
6. Comunidad de Madrid. Servicio Madrileño de Salud. Estrategia de atención a pacientes con enfermedades crónicas en la Comunidad de Madrid. Madrid: SMS. [04/01/2017] Available on: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3D140326+PRESENTACI%C3%93N+ESTRATEGIA+CR%C3%93NICOS.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352847372204&ssbinary=true>
7. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Hacia el futuro, con seguridad. Madrid. [04/01/2017]. Available on: <http://www.sefh.es/53congreso/documentos/ponencias/ponencia760.pdf>
8. American Society Health System Pharmacist. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. Am J Health-Sys Pharm 2011; 68: 1148-52.
9. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. «BOE» núm. 298, de 14 de diciembre de 1999 Referencia: BOE-A-1999-23750. [04/01/2017] Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>
10. Conselleria de Sanidad. Xunta de Galicia. DECRETO 244/2003, de 24 de abril, de homologación sanitaria de recetas oficiales para la prestación farmacéutica. Diario Oficial de Galicia nº 89, de 9 de mayo 2003: 5835. [04/01/2017]. Disponible en: http://www.xunta.gal/dog/Publicados/2003/20030509/AnuncioCFE2_es.pdf

VERSIÓN ESPAÑOLA

Aportación a la literatura científica

La plataforma de e-Interconsulta que se muestra en este trabajo, es el primer sistema de información presentado en España que constituye un mecanismo de colaboración en la transición del paciente entre ambos niveles asistenciales, que permite facilitar, normalizar y documentar consultas, derivaciones e intervenciones farmacéuticas asistenciales.

Así mismo, permite ofrecer al paciente una atención farmacéutica de mayor calidad, al lograr un seguimiento farmacoterapéutico más eficiente y seguro ya que promueve la corresponsabilidad en el resultado asistencial y facilita la comunicación entre profesionales.

Introducción

La atención sanitaria en el Sistema Nacional de Salud español ha ido evolucionando desde un modelo compartimentado en dos grandes estructuras, atención hospitalaria (AH) y atención primaria (AP), hacia una un modelo

transversal, horizontal e integrador donde se considera al paciente como eje central, independientemente del nivel asistencial en el que se localice y al que se debe prestar una atención continuada¹. Este cambio de modelo asistencial también ha sido incorporado e impulsado en los diferentes servicios de salud regionales de España, especialmente durante la última década, con el objetivo final de la desaparición de las barreras asistenciales y de la gestión de la cronicidad²⁻⁶.

En concordancia con este cambio de paradigma en la atención sanitaria, la atención farmacéutica (AF) hospitalaria se ha ido transformando hacia una atención centrada en el paciente y ha comenzado a potenciar la continuidad de dicha atención, ya que las transiciones entre diferentes niveles asistenciales constituyen un punto crítico en la calidad y seguridad de la farmacoterapia. En este sentido las sociedades científicas profesionales de referencia (SEFH, ASHP) están impulsando iniciativas y estrategias que promuevan una atención farmacéutica integral al paciente (hospitalizado, externo y ambulatorio), con la incorporación de las nuevas tecnologías para la consecución del objetivo asistencial⁷⁻⁸.

Tomando, en parte, como base la gestión de la cronicidad, la continuidad asistencial y la utilización de las nuevas tecnologías, se ha definido la misión del Servicio de Farmacia de nuestro hospital: "proporcionar una atención farmacéutica individualizada a cada paciente, buscando la innovación y la cooperación en los diferentes niveles asistenciales, basándonos en la transparencia y teniendo como meta obtener resultados en la salud de nuestros pacientes". Por lo tanto, se hace necesario el contacto asistencial entre los farmacéuticos del hospital y los farmacéuticos de atención primaria para proporcionar una atención farmacéutica continuada. En nuestro caso, el hospital de referencia es un complejo hospitalario de tercer nivel, con 1.450 camas y que atiende a un área sanitaria de aproximadamente 550.000 habitantes, con 21 farmacéuticos de plantilla que también son responsables de la atención sociosanitaria (aproximadamente 1.200 camas). Asimismo, se dispone de 12 farmacéuticos de AP, distribuidos en centros de salud de toda el área sanitaria. Ambos niveles (primario y hospitalario) se encuentran integrados bajo una misma Gerencia de Gestión Integrada (XXI) y cada uno de ellos bajo una dirección médica diferenciada.

La comunicación entre los farmacéuticos de AP y hospitalaria en relación a pacientes concretos en nuestro área sanitaria, se ha venido realizando sin un procedimiento reglado y normalmente vía telefónica o por correo electrónico. Sin embargo, desde hace dos años, teniendo en cuenta la misión anteriormente indicada, el Servicio de Farmacia del hospital y las Unidades de Farmacia de Atención Primaria de la XXIAC, han desarrollado, con el apoyo del Servicio de Sistemas de Información del hospital, una plataforma electrónica (e-Interconsulta) bidireccional entre los farmacéuticos de atención hospitalaria y de atención primaria del área, que permita no solo realizar consultas sobre un paciente concreto del área sanitaria (especialmente en el tránsito asistencial), si no también la derivación de pacientes para la realización del seguimiento farmacoterapéutico.

El objetivo de este trabajo es presentar los requisitos, estructura y resultados de la plataforma de e-Interconsulta desarrollada tras un año de implantación.

Método

Para llevar a cabo del desarrollo de la plataforma de e-Interconsulta, se creó un grupo de trabajo multidisciplinar formado por tres farmacéuticos del hospital, un farmacéutico de Atención Primaria como portavoz de todos los pertenecientes al Área de Gestión Integrada de A Coruña (XXIAC), un directivo de la Gerencia de Atención Primaria (del cual dependen los farmacéuticos de atención primaria) y un profesional de Subdirección de Sistemas e Tecnologías da Información (un informático). Este grupo de trabajo definió en una primera reunión

sus objetivos, el cronograma de desarrollo, la definición de los requisitos del programa informático, el planteamiento de la estructura del programa, la validación del mismo en pruebas piloto, y la implantación.

Tras el establecimiento del cronograma (se pretendía la implantación en un plazo máximo de 6 meses), se definieron a continuación los requisitos necesarios de la Plataforma e-Interconsulta:

1. Permita e identifique el acceso de farmacéuticos de atención primaria y atención hospitalaria del área sanitaria y un flujo bidireccional de consultas.
2. Identifique al paciente de forma codificada, para mantener la confidencialidad de datos personales y cumpla la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal⁹.
3. Canalice y estandarice las consultas en función de su procedencia, atención primaria o atención hospitalaria, así como el resultado de la misma, para su posterior seguimiento.
4. Estandarice el motivo de realización de cada consulta.
5. Permita conocer el estado de la consulta, es decir, si está pendiente de resolver o ya resuelta.
6. Disponga de un sistema de alertas, para que los interlocutores de cada consulta tengan conocimiento de su emisión.
7. Permita la explotación de los datos según los diferentes parámetros que la componen.
8. Sea rápido, estable, intuitivo, de sencillo acceso y fácil manejo.

Todos estos requisitos se trasladaron al informático del grupo de trabajo para el desarrollo de la estructura de la plataforma. A continuación se realizaron las pruebas piloto y simulacros de consulta entre atención hospitalaria y atención primaria. Tras su validación, se crearon los accesos a todos los farmacéuticos implicados (un total de 33), se realizaron sesiones informativas y formativas y se puso en marcha en Junio de 2015, tras el visto bueno de los directivos responsables del área sanitaria.

Resultados

Estructura y operativa

La herramienta informática seleccionada como base para el desarrollo de la plataforma fue Microsoft Sharepoint®, que se basa en tecnología web y donde se configuraron las funcionalidades bidireccionales entre atención hospitalaria y atención primaria. Los campos establecidos se muestran en la Figura 1 (Formularios web de e-interconsulta desde AH hacia AP y viceversa).

La identificación de los pacientes se realiza de forma codificada a través del código TIS (tarjeta sanitaria electrónica) que permite preservar su confidencialidad.

Dispone de un listado estandarizado de motivos de consulta, áreas temáticas y resultados de la derivación que permite su clasificación estandarizada y posterior

explotación (Figura 1) y de diferentes tipos de visualización de las consultas, de forma de cada farmacéutico puede consultar el estado de sus consultas, pendientes o revisadas.

A través del portal colaborativo del Servicio de Farmacia común entre los farmacéuticos de hospital y atención primaria del área sanitaria, el farmacéutico accede a la plataforma con el usuario y contraseña corporativos de acceso informático a las aplicaciones profesionales del Servicio Gallego de Salud (Sergas). Tras este registro inicial, el farmacéutico selecciona la procedencia o dirección de la consulta, ya que su canalización difiere en función de su procedencia: desde AP hacia AH se

dirige al farmacéutico responsable cada área farmacoterapéutica (en total 17 áreas farmacoterapéuticas y 21 farmacéuticos implicados), que es el encargado de gestionarla; desde AH hacia AP se dirige al farmacéutico del centro de salud al que pertenece el paciente (71 centros gestionados por 12 farmacéuticos).

Tras esto, se debe *añadir nuevo elemento* (nueva consulta) y se despliega el formulario web (Figura 1) donde debe *cubrir la información requerida* en cada uno de los campos y *enviar*.

Una vez enviada la consulta, ésta aparece como un mensaje nuevo en la dirección de correo electrónico profesional del Sergas de cada farmacéutico receptor. Se

Enviar Cancelar

PRAZO DE CONTESTACIÓN 24-72 Horas. (Se é unha consulta urxente < 24 horas mellor realizala telefónicamente)

Título *

Peticionario

TIS PACIENTE

Medicamento

Centro de saúde

Motivo da consulta

- Adherencia farmacoterapéutica
- Interaccións
- Conciliación
- Posoloxía incorrecta
- Desprescripción
- Medicamento contraindicado
- Debasastecimento
- Homologación sanitaria de receitas
- Medicamento fora de ficha técnica
- Necesidade de seguimento farmacoterapéutico en atención primaria.

Outros motivos

Descrición da consulta

Usuario que responde

Descrición da resposta

Resultado da derivación

- Aclaración da prescripción
- Cambiar a outro tratamento
- Cambio posoloxía
- Conciliación realizada
- Dispensación do medicamento desabastecido
- Educación ao paciente
- Engadir tratamento
- Seguimento farmacoterapéutico en Atención Primaria
- Suspender tratamento
- Tramitación de informe de homologación/receitas
- Tramitación fora de ficha técnica

Outros resultados da derivación

Revisado

Figura 1 a. Formulario web para realizar e-interconsulta desde atención hospitalaria a atención primaria.

<input type="button" value="Enviar"/> <input type="button" value="Cancelar"/>	
PRAZO DE CONTESTACIÓN 24-72 Horas. (Se é unha consulta urgente < 24 horas mellor realizala telefónicamente)	
Título *	<input type="text"/>
Peticionario	<input type="text"/>  
TIS PACIENTE	<input type="text"/>
Medicamento	<input type="text"/>
Área temática	<input type="radio"/> Antiinfecciosos <input type="radio"/> Patoloxías víricas <input type="radio"/> Medicina interna <input type="radio"/> Onco-hematoloxía <input type="radio"/> Nutrición e Farmacotecnia <input type="radio"/> Terapias biolóxicas <input type="radio"/> Inmunosupresores e trasplantes <input type="radio"/> Monitorización farmacocinética <input type="radio"/> Ensaíos clínicos <input type="radio"/> Coidados continuos- Paliativos e Psiquiatría <input type="radio"/> Pediatría <input type="radio"/> Obstetricia e Xinecoloxía <input type="radio"/> Cardioloxía/Cardiovascular <input type="radio"/> Neuroloxía <input type="radio"/> Neumoloxía <input type="radio"/> Xeriatría - RRSS <input type="radio"/> Outros
Motivo da consulta	<input type="radio"/> Adherencia farmacoterapéutica <input type="radio"/> Interaccións <input type="radio"/> Conciliación <input type="radio"/> Posoloxía incorrecta <input type="radio"/> Desprescripción <input type="radio"/> Medicamento contraindicado <input type="radio"/> Debasastecimento <input type="radio"/> Homologación sanitaria de receitas <input type="radio"/> Medicamento fora de ficha técnica
Outros motivos	<input type="text"/>
Descrición da consulta	<input type="text"/>
Usuario que responde a consulta	<input type="text"/>  
Descrición da resposta	<input type="text"/>
Resultado da derivación	<input type="text"/>
Outros resultados da derivación	<input type="text"/>
Revisado:	<input type="text"/>
	<input type="button" value="Cancelar"/>

Figura 1 b. Formulario web para realizar e-interconsulta desde atención primaria a atención hospitalaria.

han definido varios grupos y niveles de farmacéuticos para cada área temática o centro de salud, de manera que nunca quede sin comunicar cada consulta.

Para responder a una consulta, el farmacéutico debe acceder a ella a través de la plataforma y, tras desplegar de nuevo el formulario web, editarla para habilitar la po-

sibilidad de responderla. En primer lugar, el usuario que resuelve la consulta debe identificarse, a continuación describir la respuesta y la gestión realizada, y señalar un resultado de la derivación de la e-interconsulta de entre los resultados predefinidos posibles o bien marcar la opción "otros" y describir el resultado si éste no encaja

dentro de los anteriores, luego hacer clic en "revisado" para dar la e-interconsulta por cerrada y finalmente hacer clic en "enviar".

Se acordó un plazo de contestación máximo de 72 horas, de acuerdo al Decreto 244/2003, de 24 de abril, de homologación sanitaria de recetas oficiales para la prestación farmacéutica de la Comunidad Autónoma de Galicia¹⁰, considerando que gran parte de las e-interconsultas estarían motivadas por discrepancias en este ámbito.

Todas las actuaciones pueden ser documentadas por los farmacéuticos en la historia informatizada del paciente.

Actividad

En Junio de 2016, tras 1 año de funcionamiento de la plataforma, el número total de e-interconsultas realizadas fue de 321, de las cuales 110 fueron derivaciones de AH hacia AP y 211 desde AP hacia AH. Las tablas 1 y 2, resumen los principales resultados de este estudio que se muestran a continuación.

Derivaciones desde Atención Hospitalaria hacia Atención Primaria

A los 71 centros de salud y consultorios del área sanitaria prestan asistencia sanitaria un total de 12 FAP, de los cuales 3, han sido receptores del 45% de las consultas gestionadas a través de esta plataforma (uno con un 19% y dos con un 13%); los demás abarcaron entre un 3-5% cada uno. Un 10% de las consultas se dirigieron a todos los centros, con motivo de la información sobre cambios en la presentación de medicamentos, desabastecimiento de medicamentos o información de medicamentos.

En cuanto al motivo de consulta destaca la necesidad de seguimiento en AP (65%), posología incorrecta de algún medicamento (10%) y seguimiento de la adherencia terapéutica (10%). En relación al resultado de la derivación, el 60.2% requirieron seguimiento farmacoterapéutico, 10% aclaración de la prescripción, 8.7% cambios en la posología de algún medicamento, 7.5% suspender un tratamiento y un 13.6% que abarca otros resultados (tratamientos en situación fuera de ficha técnica, realización de conciliación o información sobre medicamentos).

Derivaciones desde Atención Primaria hacia Atención Hospitalaria

Un 57,4% de estas consultas son gestionadas por los farmacéuticos de hospital adscritos a 4 de las 16 áreas terapéuticas predefinidas: 20.3% cardiología-cirugía cardíaca-cirugía vascular, 13.7% neurología, 12.6% trasplante-inmunosupresión y 10.8% Onco-hematología.

El principal motivo de la consulta se relacionó con la homologación sanitaria de recetas de pacientes que son dados de alta en el hospital o tras una consulta externa en el médico especialista hospitalario (42%), seguido por la identificación de posología incorrecta (19%) y la prescripción de medicamentos indicación fuera de ficha técnica (15%).

Los principales resultados de la derivación de la consulta se agruparon de la siguiente forma: 26% aclaración de la prescripción, tramitación de informe de homologación y/o recetas (16.7%), tramitación de medicamento en situación fuera de ficha técnica (12.5%) y cambio de posología (11.4%); el resto de las consultas (33,4%) incluyen un amplio abanico de resultados de la derivación.

Discusión

La provisión de una atención farmacéutica continuada con la ayuda de nuevas tecnologías y sistemas de información integrados, son dos de las líneas estratégicas en las que debe basarse el desarrollo profesional de los farmacéuticos de atención primaria y hospitalaria que trabajan en el Sistema Nacional de Salud. La plataforma de e-Interconsulta que se muestra en este trabajo, es el primer sistema de información presentado en España que constituye un mecanismo de colaboración en la transición del paciente entre ambos niveles asistenciales, que permite facilitar, normalizar y documentar consultas, derivaciones e intervenciones farmacéuticas asistenciales. Además, la plataforma web presentada cumple los requisitos planteados en su diseño y es muy accesible, sencilla y de fácil manejo.

En relación a los resultados, si bien no podemos establecer conclusiones comparativas ya que no se han publicado experiencias similares, el número total de interconsultas gestionadas a través de la plataforma parece

Tabla 1. Resultados tras 1 año de e-interconsultas desde atención hospitalaria a atención primaria. Nº total = 110

Motivo	N (en %)	Resultados	N (en %)
Necesidad de seguimiento en AP	65	Seguimiento en AP	60.2
Posología incorrecta	10	Aclaración de la prescripción	10
Adherencia farmacoterapéutica	10	Cambio de posología	8.7
Desabastecimiento de medicamentos	5	Suspender tratamiento	7.5
Interacciones	5	Otros	13.6
Medicamentos en situación fuera de ficha técnica	3		
Homologación sanitaria de recetas	2		

Tabla 2. Resultados tras 1 año de e-interconsultas desde atención primaria a atención hospitalaria. N° total=211

Motivo	N (en %)	Área farmacoterapéutica	N (en %)	Resultados	N (en %)
Homologación sanitaria de recetas	42	Cardiología y cirugía vascular	20.3	Aclarar prescripción	26
Posología incorrecta	19	Neurología y neurocirugía	13.7	Tramitación de informe/recetas de homologación sanitaria	16.7
Medicamento en situación fuera de ficha técnica	15	Inmunosupresores y trasplantes	12.6	Tratamiento medicamento en situación fuera de ficha técnica	12.5
Conciliación	4	Onco-hematología	10.8	Cambio de posología	11.4
Medicamento contraindicado	3	Medicina Interna	6.6	Suspender tratamiento	3
Adherencia farmacoterapéutica	2	Endocrino	6.6	Añadir tratamiento	1.2
Otros	15	Pediatría	5.3	Conciliación	1.2
		Urología	5.3	Cambio de tratamiento	0.6
		Obstetricia y ginecología	4.8	Otros	27.4
		Nefrología	3		
		Dermatología	2.3		
		Cuidados continuos y paliativos	2.3		
		Otros	6.4		

pequeño, considerando el número total de pacientes del área sanitaria y a la actividad del hospital en cuanto a altas hospitalarias y consultas externas realizadas. En este sentido, recalamos que la plataforma web solo lleva un año de implantación y que a pesar de su fácil manejo siguen realizándose numerosas interconsultas vía telefónica, que no permiten ser contabilizadas al no quedar registradas ni documentadas. Habrá que dirigir esfuerzos organizativos que fomenten el uso de esta herramienta.

La derivación de consultas desde AH hacia AP se debe mayoritariamente a la necesidad de seguimiento farmacoterapéutico de medicamentos prescritos en el hospital en AP. Esto es así, especialmente por el seguimiento clínico que requieren determinados pacientes a los que se prescribe un medicamento en el hospital con interacciones clínicamente significativas con su tratamiento basal, medicamentos de reciente comercialización o medicamentos de estrecho margen terapéutico. Sin embargo, las interconsultas desde AP hacia AH, se deben principalmente a la prescripción de medicamentos de reciente comercialización (como son los nuevos anticoagulantes o antiagregantes orales) o al seguimiento de pacientes trasplantados.

Consideramos que la plataforma e-Interconsulta, es un sistema de información válido para la derivación de consultas o pacientes entre ambos niveles asistenciales, que cumple con los requisitos exigidos inicialmente y que requiere una mayor utilización dada la facilidad de su manejo y la documentación de la atención farmacéutica proporcionada.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés.

Referencias

- Jefatura del Estado. Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud. «BOE» núm. 128, de 29 de mayo de 2003. [04/01/2017]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2003-10715>
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud. [Monografía en internet]. Madrid: MSSSI. 2012. Disponible en: http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf
- Servicio Galego de Saude. Xunta de Galicia. Estrategia Sergas: la sanidad pública al servicio del paciente. Santiago de Compostela: Sergas. 2014. Disponible en: http://www.sergas.es/Docs/Conselleria/Estrategia_Sergas_2014.pdf
- Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Plan de Salut de Catalunya 2011-2015. Barcelona: SCS. 2012. Disponible en: http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/el_departament/pla_de_salut/documents/arius/plan_de_salud_catalunya_es.pdf
- Gobierno Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Estrategia para afrontar el reto de la cronicidad en Euskadi. Vitoria: SVS. 2010. Disponible en: <http://www.rafaelbengoia.com/wp-content/uploads/cronicidad/EstrategiaCronicidad.pdf>
- Comunidad de Madrid. Servicio Madrileño de Salud. Estrategia de atención a pacientes con enfermedades crónicas en la Comunidad de Madrid. Madrid: SMS. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3D140326+PRESENTACI%C3%93N+ESTRATEGIA+CR%C3%93NICOS.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352847372204&ssbinary=true>
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Iniciativa 2020. Hacia el futuro, con seguridad. Madrid. <http://www.sefh.es/53congreso/documentos/ponencias/ponencia760.pdf>

8. American Society Health System Pharmacist. The consensus of the Pharmacy Practice Model Summit. *Am J Health-Sys Pharm* 2011; 68: 1148-52.
9. Jefatura del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. «BOE» núm. 298, de 14 de diciembre de 1999 Referencia: BOE-A-1999-23750. [04/01/2017] Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-1999-23750>
10. Consellería de Sanidad. Xunta de Galicia. DECRETO 244/2003, de 24 de abril, de homologación sanitaria de recetas oficiales para la prestación farmacéutica. Diario Oficial de Galicia nº 89, de 9 de mayo 2003: 5835. [04/01/2017]. Disponible en: http://www.xunta.gal/dog/Publicados/2003/20030509/AnuncioCFE2_es.pdf

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

: Mejuto B, Castellano P, Castro C, López LM. Assessment of the efficacy and safety of fampridine. Farm Hosp. 2017;41(2):283-291.

: Mejuto B, Castellano P, Castro C, López LM. Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina. Farm Hosp. 2017;41(2):283-291.



COMUNICACIÓN BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Assessment of the efficacy and safety of fampridine

Evaluación de la efectividad y seguridad de fampridina

Beatriz Mejuto¹, Paloma Castellano¹, Concepción Castro¹ and Luis Manuel López²

¹Pharmacy Unit. ²Neurology Unit. Hospital da Costa. EOXI Lugo, Monforte e Cervo. Spain.

Abstract

Objective: Assessment of the efficacy and safety of fampridine for walking improvement in adult patients with multiple sclerosis.

Method: A descriptive retrospective study of all patients who initiated treatment with fampridine between March, 2014 and February, 2015. Efficacy was assessed through the 25-foot walk test and the 12-item walking scale for multiple sclerosis. It was reviewed whether patients had suffered any of the most frequent adverse effects described in the pivotal clinical trial.

Results: Six patients were included, with a 66.7% response rate. At 3-6 months, the mean change in walking speed (compared to baseline) was 39.32% and there was a mean improvement of 15 points in the walking scale. Only one patient presented adverse effects.

Conclusions: The results obtained are encouraging, particularly when fampridine is the only drug currently approved to control such a disabling symptom as instability while walking.

Resumen

Objetivo: Evaluación de la efectividad y seguridad de la fampridina en la mejoría de la marcha de pacientes adultos con esclerosis múltiple.

Método: Estudio descriptivo retrospectivo de todos los pacientes que iniciaron tratamiento con fampridina entre marzo de 2014 y febrero de 2015. Se evaluó la efectividad utilizando el test de marcha de los 25 pies y la escala de movilidad de 12 ítems de la esclerosis múltiple. Se revisó si los pacientes habían sufrido alguno de los efectos adversos más frecuentes descritos en el ensayo pivotal.

Resultados: Se incluyeron 6 pacientes, con una tasa de respuesta del 66,7%. A los 3-6 meses, el cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal) fue del 39,32% y hubo una mejora media de 15 puntos en la escala de movilidad. Solo uno de los pacientes presentó efectos adversos.

Conclusiones: Los resultados obtenidos son esperanzadores, sobre todo cuando la fampridina es el único fármaco autorizado actualmente para controlar un síntoma tan discapacitante como es la inestabilidad de la marcha.

KEYWORDS

Fampridine; Multiple sclerosis; Efficacy; Safety

Farm Hosp. 2017;41(2):283-291

PALABRAS CLAVE

Fampridina; Esclerosis múltiple; Efectividad; Seguridad

Farm Hosp. 2017;41(2):283-291

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beatriz.mejuto.perez.del.molino@sergas.es (Beatriz Mejuto).

Recibido el 28 de julio de 2016; aceptado el 16 de noviembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10615



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the Central Nervous System (CNS), which will typically present initially as flares with different symptoms that vary based on the location and extent of the episode. Over the years, in approximately half of the patients, the disease evolves from flares to a progressive stage which causes an increasing level of disability, with a major impact in the quality of life and productive capacity of patients¹.

Symptoms are very diverse, because the nerves in any part of the brain or the bone marrow can be affected; therefore, there can be visual disorders, walking alterations, sensitive disorders, and urinary problems, among others¹. This condition is one of the most frequent causes for disability in young adults. It presents numerous consequences, and mobility reduction is one of the most negative aspects both at psychological and physical level.

During the past 20 years, researchers have made great advances in MS treatment, due to their increased knowledge about the immune system and the ability of using Magnetic Resonance Imaging (MRI) to monitor the disease. Until some years ago, the therapies approved by the European Union Agency (EMA) for MS treatment were disease modifying medications (immunomodulators and immunosuppressants). In recent years, the pharmaceutical industry has conducted research for the development of new molecules that can improve the symptoms caused by MS, and thus improve the quality of life of patients². The new drugs for the improvement of MS symptoms (tetrahydrocannabinol / cannabidiol and fampridine) are some of the latest achievements for patients with this disease. Fampridine represents a major advance: it is the first drug marketed for improving one of the most disabling symptoms presented by MS patients: walking disability, which over 70% of patients report as a symptom of their disease. The Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) authorized its marketing in 2012.

Fampridine (4-aminopyridine) acts by blocking potassium channels, reducing the leakage of the ion flow through these channels, and thereby prolonging repolarization and enhancing action potential formation in demyelinated axons and neurological function. Presumably, by enhancing action potential formation, more impulses might be conducted in the central nervous system, thus improving walking speed, and at the same time reducing the sensation of rigidity and spasticity³.

The objective of this study was to evaluate the efficacy and safety in adult patients who initiated treatment with fampridine for walking improvement, through the 25-foot walk test (T25FW) and the 12-item multiple sclerosis walking scale (MSWS-12).

Methods

A descriptive retrospective study was conducted, including all patients diagnosed with MS who presented walk impairment and had initiated treatment with fampridine between March, 2014 and February, 2015. The dose was administered according to the product specifications: one 10mg tablet every 12 hours (one tablet in the morning and one tablet at night).

The inclusion criteria established in the protocol were: Relapsing-Remitting MS (RR-MS), Secondary Progressive MS (SP-MS) or Primary Progressive MS (PP-MS), presenting walk disability; >18-year-old patients, with creatinine clearance > 80 ml/min, without previous history of epileptic episodes, and no treatment with inhibitors of type 2 organic anion transporters (OATs-2).

Walk disability was evaluated through the Expanded Disability Status Scale (EDSS), and those patients with a final score from 4 to 7 were included.

The following variables for each patient were collected, after review of the electronic clinical record from SERGAS (IANUS®): gender, age, type of MS, concomitant immunomodulator therapy (interferon beta, glatiramer acetate, or natalizumab), disease duration, EDSS score, T25FW test and MSWS-12 scale. These two latter items were evaluated before treatment initiation, at 14 days and at 3 or 6 months in patients who had completed this period at the time of data analysis.

The T25FW test quantifies lower limb function and mobility, and consists in walking a 25-foot (7,625 m) course and timing it. The patient is placed in one end of the course, and must walk as quickly as possible, but safely. The time is calculated from the initiation of the instruction to start and ends when the patient has reached the 25-foot mark⁴. The MSWS-12 questionnaire consists of 12 questions about the walking limitations caused by MS during the last two weeks, and patients must answer on a 1 to 5 score, where 1 is not at all, 2 is a little, 3 is moderately, 4 is quite a lot, and 5 is extremely.

The efficacy criteria considered were: $\geq 20\%$ increase in speed in the T25FW test, and ≥ 6 point reduction in the MSWS-12 scale. These clinical benefits had to be observed in the first visit after treatment initiation (week 2); in this case, patients were considered responders, and fampridine treatment was continued. There was a new evaluation at month 3 or 6, and if this clinical improvement was not present, patients were considered non-responders, and treatment had to be discontinued.

Regarding safety, it was reviewed if patients had suffered any of the most frequent adverse effects described in the pivotal phase III clinical trial: urinary tract infection, falls, insomnia, headache, asthenia, dizziness, nausea, backache, balance disorders, upper respiratory tract infection, arthralgia, nasopharyngitis, and paresthesias⁵.

The SPSS® program was used for the statistical study, conducting a descriptive analysis for all variables. Qualitative variables were analyzed by calculating absolute and relative frequencies (number and percentage), and quantitative variables were studied through mean and standard deviation.

Outcomes

The number of patients who met the inclusion criteria for the study was of 6. Table 1 shows their demographical data, as well as diagnosis and treatment data and variables associated with the disease, and the breakdown of outcomes into responder and non-responder patients.

RR-MS was the most prevalent type; on the other hand, none of the patients had a PP-MS diagnosis. Three of the patients were receiving concomitant immunomodulator treatment; this number only represents 6.7% of those MS patients on immunomodulator treatment who are monitored in our Pharmacy Care Unit.

The first evaluation of drug efficacy was conducted for all patients at 14 days of treatment initiation. The response rate to treatment with fampridine according to protocol has been 66.7% (4 out of 6 patients). The second test was conducted in the four responder patients at 3 or 6 months since treatment initiation according to visit. The improvement obtained in the first review was sustained in the MSWS-12 scale, and even improved in the T25FW test (Table 2).

Regarding safety, only one patient presented adverse effects of mild intensity and without any impact on him, who did not need to discontinue treatment for this reason; three of these adverse effects had been described in the pivotal clinical trial (nausea, headache and nasopharyngitis), and another one had not been collected (diarrhoea).

Discussion

MS affects more women than men; with an approximate 2:1 incidence ratio, though some data suggest that this ratio is even higher⁶. This proportion has been found in our study population, and both the mean 55-year-age of patients and the proportion by gender (33.3% men vs. 66.7% women) is similar to the data obtained in the clinical trials used for the authorization of fampridine by the EMA^{5,7}.

Disease progression is a typical characteristic in PP-MS and SP-MS⁶. In our case, the percentage of patients differs from those in the pivotal clinical trials MS-F203⁵ and MS-F204⁷, with a higher number of patients with RR-MS (83.3% vs. 27% and 35.8%) and a lower number of patients with SP-MS (16.6% vs. 55% and 51.7%). However, the time of evolution of the disease since diagnosis is quite similar (11.5 years vs. 13.4 and 14.4 years). In our series, only 50% of patients were on treatment with some disease modifying drug, and this is lower than the 66% and 69.2% from the pivotal clinical trials and higher than the 30.8% in a German study⁸.

Currently, the most widely used way to evaluate walk in clinical practice is the T25FW test, included since 1994 within the Multiple Sclerosis Functional Composite to evaluate functionality in MS⁹. One of the questions we must ask is whether this test, used to assess the efficacy of fampridine both in clinical trials and in our case, has sufficient clinical relevance for its outcomes to be associated with an improvement in the ability to walk, quality of walk, resistance, and duration of effect. According to different studies, a $\geq 20\%$ improvement in walking speed is considered clinically relevant, and correlates with improvements in the perception of the ability to walk (MSWS-12)¹⁰.

In the clinical trials conducted by Goodman et al., fampridine has demonstrated an improvement of

Table 1. Demographic, diagnostic and treatment data, and variables associated with the disease

	Total	Responders	Non-responders
Age in years mean \pm SD	55.5 \pm 9.22	56.5 \pm 11.56	53.5 \pm 3.53
Gender in No. (%)			
Men	2 (33.3)	2	0
Women	4 (66.7)	2	2
MS Type in No. (%)			
RR	5 (83.3)	4	1
SP	1 (16.6)	0	1
Concomitant immunomodulator treatment	3 (50%)	3	0
Duration of the disease in years Mean \pm SD	11.47 \pm 6.06	11.7 \pm 7.09	11.0 \pm 5.65
EDSS Scale Mean \pm SD	5.75 \pm 0.88	5.62 \pm 1.11	6 \pm 0.0

MS: Multiple Sclerosis; SD: Standard Deviation.

Table 2. Results in the T25FW test and MSWS-12 scale at baseline, at 14 days and at 3-6 months

	Total	Responders	Non-responders
Basal T25FW (s)* mean±SD	18.72 ± 5.07	21.00 ± 4.08	14.15 ± 4.03
T25FW at 14 days (s) mean±SD	12.41± 3.64	11.75 ± 0.35	12.75 ± 4.64
% mean change in walk speed (vs. baseline)	33%	44%	9.89%
T25FW at 3 months / 6 months (s) mean±SD	12.75 ± 1.26	12.75 ± 1.26	NA
% mean change in walk speed (vs. baseline)	32.0%	39.29%	
Basal MSWS-12 (scores) mean±SD	53.66 ± 5.01	54.5 ± 6.02	52.0 ± 2.83
MSWS-12 at 14 days (scores) mean±SD	44.5±7.20	40.75 ± 5.5	52.0
MSWS-12 at 3 months / 6 months (scores) mean±SD	39.5 ± 8.18	39.5 ± 8.18	N/A

T25FW: 25-foot walk test; MSWS-12: 12-item mobility scale; *s=seconds; SD: standard deviation; N/A: not applicable

around 25% in walking speed according to the T25FW test, in those patients with response to the drug^{5,7}. In our case, outcomes were slightly superior, with a 44% improvement at 14 days, and 39.6% at 3-6 months. In the timed test, those patients without response at 14 days presented a better basal outcome ($14.15 \text{ s} \pm 4.03$ vs. $21.00 \text{ s} \pm 4.08$).

In pivotal clinical trials^{5,7}, the "ad hoc" analysis of aggregated data showed that those patients with response at the T25FW test ($\geq 20\%$) also presented response at the MSWS-12 (≥ 6). In our study, responder patients for the T25FW test criterion were also responder for the MSWS-12 questionnaire, because they achieved an improvement of 13.75 ± 0.52 points at the first control, and 15.5 ± 2.16 at their second and third visit; these outcomes were quite higher than the 6 points required as the cut-off point to consider that there was response to treatment. The score in the MSWS-12 questionnaire at the initial visit of our patients was slightly inferior than that from patients included in pivotal clinical trials (53.66 ± 5.01 vs. 70.7 ± 18.6 and 73.8 ± 17.8). These data are interesting, because in our study there were worse basal outcomes in the T25FW test than in the studies conducted by Goodman⁵ (1.3 feet/s vs. 2.1 feet/s); however, the results from the MSWS-12 questionnaire were better. The perception of improvement in daily life that had been observed in pivotal studies was also achieved in our patients, with an approximate reduction by 6 and 14 points, respectively, in the group of responder patients, and 0.45 and 0 in non-responders.

Prugger and Berger conducted a study in 67 patients with MS¹¹, previous to the requirement by the EMA to

re-evaluate at 2 weeks. They obtained a 32.8% efficacy in the T25FW test at 4 weeks of treatment, and 16.4% at 6 months; in both cases, their data are lower than ours. On the contrary, a French study conducted with 112 patients with MS¹², and a Slovenian study conducted with 30 patients¹³, obtained a 50.9% and 56.7% response rate, respectively, in the T25FW test at 14 days of treatment initiation; these data are superior to those obtained in our study. In other Spanish studies not published but presented as communications in national congresses, the efficacy of fampridine measured by the T25FW test at 14 days of treatment is quite dissimilar, with response rates from 68% to 100%¹⁴⁻¹⁸; in all cases with response rates very superior to those obtained in pivotal clinical trials (34.2% and 42.9%); however, all the sample sizes in these studies were < 30 patients.

Regarding drug safety, only one patient presented adverse effects, and none of them was serious: three had been described in the pivotal clinical trial (nausea, headache and nasopharyngitis), and another one not described (diarrhoea). Finally, this patient discontinued treatment of his own free will, and after completing the study, even though he met all criteria for continuing treatment at all control visits, because he reported that he did not notice any real improvement. In the study by Prugger and Berger¹¹, three patients experienced adverse effects that led them to treatment discontinuation, two for nausea and one for insomnia. In the French study¹², 65 patients presented at least one adverse effect, though the researchers did not consider that they were severe, and seven patients discontinued their treatment.

The authorization for fampridine marketing in Spain is on conditional approval; this means that more information is expected about this medication, specifically about its benefits beyond its effects on walk speed, and about an early identification of responder patients, therefore it is important to continue analyzing the data obtained in real clinical practice³.

The main limitation in our study is its reduced sample size. The outcomes achieved are hopeful, both in efficacy and in safety, particularly because fampridine is the only drug currently authorized by the AEMPS and the EMA for controlling such a disabling symptom as instability while walking.

References

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm.
3. Ficha técnica Fampyra®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado 10 septiembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
4. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la EM. *Rev Neurol* 2010; 51 (6): 321-329.
5. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 732-38.
6. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiplesclerosis. Revision Up to Date 2015. (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?source=search_result&search=Pathogenesis+and+epidemiology+of+multiplesclerosis&selected-Title=1%7E150
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68:494-502.
8. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1):18-24.
9. Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Castillo M, Izquierdo G, Escudero-Urbe S. Validez clínica de las variables cuantitativas de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple. Comparativa entre el test de los 25 pies y el sistema electrónico de marcha GAITRite®. *Rev Neurol*. 2014;59 (1): 8-12.
10. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013;80(16):1509-17.
11. Prugger M, Berger T. Assessing the long-term clinical benefit of prolonged-release fampridine tablets in a real-world setting: a review of 67 cases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;4:75-85.
12. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262(8):1936-1945.
13. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Segal S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;28(139):35-40
14. Díaz Gómez E, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Deben Tiscar E, Ibáñez Zurriaga A, Morell Baladrón A. Evaluación de la efectividad de fampridina [poster nº701]. *Farm Hosp*. 2014 Oct;38 Suppl 1:1-455. doi: 10.7399/FH.2014.38.sup1.8063

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad desmielinizante del Sistema Nervioso Central (SNC), que generalmente se manifiesta por un inicio en brotes con diversos síntomas que varían en función de la localización y magnitud del ataque. Al cabo de los años, en aproximadamente la mitad de los pacientes la enfermedad evoluciona de una forma en brotes a una fase progresiva que produce un grado creciente de discapacidad, con importantes repercusiones en la calidad de vida y productividad de los pacientes¹.

Los síntomas son muy diversos ya que se pueden ver afectados los nervios de cualquier parte del cerebro o la médula espinal, por ello, pueden aparecer trastornos visuales, alteraciones de la deambulación, trastornos sensitivos, problemas urinarios entre otros¹. Esta patología es una de las causas más frecuente de discapacidad en los adultos jóvenes. Produce numerosas secuelas, de las cuales la reducción de la movilidad es uno de los aspectos más negativos tanto a nivel psíquico como a nivel físico.

Durante los últimos 20 años, los investigadores han hecho grandes adelantos en el tratamiento de la EM debido al nuevo conocimiento sobre el sistema inmunita-

rio y la capacidad de usar la resonancia magnética (RM) para monitorizar la enfermedad. Hasta hace unos años las terapias aprobadas por la European Union Agency (EMA) para el tratamiento de la EM eran medicamentos moduladores de la enfermedad (fármacos inmunomoduladores e inmunosupresores). En los últimos años la industria farmacéutica ha investigado en el desarrollo de nuevas moléculas que puedan mejorar los síntomas que produce la EM y mejorar la calidad de vida de los pacientes². Los nuevos fármacos para la mejoría de los síntomas de la EM (tetrahidrocannabinol/cannabidiol y fampridina) son uno de los últimos logros para los pacientes que padecen esta enfermedad. Fampridina representa un avance importante, es el primer fármaco comercializado para mejorar uno de los síntomas más incapacitantes que presentan los pacientes con EM, la alteración de la marcha; más del 70% de los pacientes refieren impedimento de la marcha como síntoma de la enfermedad. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) autorizó en el año 2012 su comercialización.

Fampridina (4-aminopiridina) actúa bloqueando los canales de potasio, reduciendo la fuga de corriente ión-

nica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Presumiblemente, al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central, mejorando la velocidad de la marcha, al tiempo que disminuye la sensación de rigidez y espasticidad³.

El objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad y seguridad en los pacientes adultos que iniciaron tratamiento con fampridina en la mejoría de la marcha, a través del test de marcha de los 25 pies (T25FW) y escala de movilidad de 12 ítems de la EM (MSWS-12).

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de EM con afectación de la marcha, que iniciaron tratamiento con fampridina, entre marzo de 2014 y febrero de 2015. La dosis administrada fue la recogida en ficha técnica, un comprimido de 10 mg cada 12 horas (un comprimido por la mañana y un comprimido por la noche).

Los criterios de inclusión establecidos en el protocolo fueron: diagnóstico de EM Remitente-Recidivante (EM-RR), EM Secundaria Progresiva (EM-SP) o EM Primaria Progresiva (EM-PP) acompañado de discapacidad de la marcha; edad mayor de 18 años, aclaramiento de creatinina mayor de 80 ml/min, sin historia previa de crisis epilépticas y sin tratamiento con medicamentos inhibidores de cationes orgánicos tipo 2 (OCT-2).

La alteración de la marcha se evaluó mediante la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), incluyendo a aquellos pacientes con puntuación final entre 4 y 7.

Se registraron las siguientes variables para cada paciente tras la revisión de la historia clínica electrónica del SERGAS (IANUS®): sexo, edad, tipo de EM, terapéutica concomitante inmunomoduladora (interferón beta, acetato de glatirámico o natalizumab), duración de la enfermedad, puntuación de la EDSS, prueba T25FW y escala MSWS-12. Estos dos últimos ítems se evaluaron antes de iniciar el tratamiento, a los 14 días y a los 3 ó 6 meses en los pacientes que llegaron a completar este periodo en el momento del análisis de los datos.

La prueba T25FW cuantifica la función de los miembros inferiores y la movilidad, y consiste en recorrer una distancia de 25 pies (7,625 m) cronometrando el tiempo. El paciente se sitúa en el extremo del recorrido y debe caminar esa distancia tan rápidamente como pueda, pero de forma segura. El tiempo comienza a contar desde la señal de inicio y concluye cuando se alcanza la marca de los 25 pies⁴. El cuestionario MSWS-12 consta de 12 preguntas sobre las limitaciones para caminar que le ha producido la EM en las dos últimas semanas, y que

los pacientes deben contestar puntuando de 1 a 5, donde 1 es nada, 2 un poco, 3 moderadamente, 4 bastante y 5 extremadamente.

Los criterios de efectividad que se consideraron fueron: aumento de la velocidad en el test T25FW $\geq 20\%$ y disminución ≥ 6 puntos en la escala MSWS-12. Estos beneficios clínicos debían ser observados en la primera visita tras el inicio del tratamiento (semana 2), en cuyo caso se consideraban respondedores y se mantenía el tratamiento con fampridina. En el mes 3 o 6 se volvían a evaluar y si no presentaban esta mejoría clínica los pacientes eran considerados no respondedores y el tratamiento se debía suspender.

En cuanto a la seguridad se revisó si los pacientes habían sufrido alguno de los efectos adversos más frecuentes que se describieron en el ensayo clínico fase III pivotal: infección del tracto urinario, caída, insomnio, dolor de cabeza, astenia, mareos, náuseas, dolor de espalda, trastornos del equilibrio, infección del tracto respiratorio superior, artralgia, nasofaringitis y parestesias⁵.

Para el estudio estadístico se utilizó el programa SPSS®, realizándose un análisis descriptivo para todas las variables. Las variables cualitativas se analizaron calculando frecuencias absolutas y relativas (n y porcentaje) y las variables cuantitativas se estudiaron a través de la media y desviación estándar.

Resultados

El número de pacientes que cumplieron los criterios de inclusión del estudio fue de 6. En la tabla 1 se recogen los datos demográficos, de diagnóstico, tratamiento y variables asociadas a la enfermedad, así como el desglose de los resultados en pacientes respondedores y no respondedores.

La EM-RR fue el tipo más prevalente mientras que ninguno de los pacientes tenía diagnóstico de EM-PP. Recibían tratamiento inmunomodulador de manera concomitante 3 de los pacientes; este número sólo supone el 6,7% de los pacientes con EM que están con tratamiento inmunomodulador a seguimiento en nuestra consulta de atención farmacéutica.

La primera evaluación de efectividad del fármaco se realizó en todos los pacientes a los 14 días del inicio. La tasa de respuesta al tratamiento con fampridina según el protocolo ha sido del 66,7% (4 de los 6 pacientes). El segundo test se realizó en los cuatro pacientes respondedores a los 3 ó 6 meses desde el inicio según consulta. La mejora obtenida en la primera revisión se mantuvo en la escala MSWS-12 e incluso se mejoró en la prueba T25FW (Tabla 2).

En cuanto a la seguridad, sólo uno de los pacientes presentó efectos adversos, todos de intensidad leve y sin repercusión en el paciente, que no tuvo que discontinuar el tratamiento por este motivo. Tres de ellos descritos en el ensayo pivotal (náuseas, cefalea y nasofaringitis) y otro no recogido (diarrea).

Tabla 1. Datos demográficos, de diagnóstico, tratamiento y variables asociadas a la enfermedad

	Total	Respondedores	No respondedores
Edad en años media±SD	55,5 ± 9,22	56,5 ± 11,56	53,5 ± 3,53
Género n° (%)			
Hombres	2 (33,3)	2	0
Mujeres	4 (66,7)	2	2
Tipo EM n° (%)			
RR	5 (83,3)	4	1
SP	1 (16,6)	0	1
Tratamiento inmunomodulador concomitante	3 (50%)	3	0
Duración de la enfermedad en años Media±SD	11,47± 6,06	11,7 ± 7,09	11,0 ± 5,65
Escala EDSS Media±SD	5,75 ± 0,88	5,62 ± 1,11	6 ± 0,0

EM: esclerosis múltiple; SD: desviación estándar

Tabla 2. Resultados de la pruebas T25FW y escala MSWS-12 basales, a los 14 días y a los 3-6 meses

	Total	Respondedores	No respondedores
T25FW basal (s)* media±SD	18,72 ± 5,07	21,00 ± 4,08	14,15 ± 4,03
T25FW 14 días (s) media±SD	12,41± 3,64	11,75 ± 0,35	12,75 ± 4,64
% cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal)	33%	44%	9,89%
T25FW 3 meses/6 meses (s) media±SD	12,75 ± 1,26	12,75 ± 1,26	NA
% cambio medio en la velocidad de la marcha (comparado con el basal)	32,0%	39,29%	
MSWS-12 basal (puntos) media±SD	53,66 ± 5,01	54,5 ± 6,02	52,0 ± 2,83
MSWS-12 14 días (puntos) media±SD	44,5±7,20	40,75 ± 5,5	52,0
MSWS-12 3 meses/6 meses (puntos) media±SD	39,5 ± 8,18	39,5 ± 8,18	N/A

T25FW: test de marcha de los 25 pies; MSWS-12: escala de movilidad de 12 ítems; *s=segundos; SD: desviación estándar; NA: no aplica

Discusión

La EM afecta más a mujeres que a hombres, el ratio de incidencia mujeres-hombres es de aproximadamente 2:1; aunque algunos datos sugieren que este ratio es incluso mayor⁶. Esta proporción es la que encontramos en la población de nuestro estudio, y tanto la edad media de los pacientes, 55 años, como el porcentaje por sexos (33,3% hombres vs 66,7% mujeres) es similar a los datos obtenidos en los ensayos clínicos que sirvieron para la autorización de fampridina por parte de la EMA^{5,7}.

La progresión de la enfermedad es característico de la EM-PP y EM-SP⁶. El porcentaje de pacientes en nuestro

caso si difiere del de los estudios pivotaes MS-F203⁵ y MS-F204⁷, siendo más elevado el número de pacientes con EE-RR (83,3% vs 27% y 35,8%) y más bajo el de pacientes con EM-SP (16,6% vs 55% y 51,7%). Sin embargo el tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico es bastante similar (11,5 años vs 13,4 y 14,4 años). En nuestra serie sólo el 50% de los pacientes están a tratamiento con algún fármaco modulador de la enfermedad, dato inferior al 66% y 69,2% de los ensayos pivotaes y superior al 30,8% de un estudio alemán⁸.

En la actualidad, la manera de valorar la marcha más extendida en la práctica clínica es la prueba T25FW, en-

marcada desde 1994 en la Multiple Sclerosis Functional Composite, para evaluar la funcionalidad en EM⁹. Una de las cuestiones que debemos responder es si esta prueba, utilizada para evaluar la efectividad de fampridina, tanto en los ensayos clínicos como en nuestro caso, posee la relevancia clínica suficiente para que sus resultados se relacionen con la mejora de la habilidad para caminar, calidad de la marcha, resistencia y duración del efecto. Según diversos estudios, a partir de un 20% de mejora en la velocidad de la marcha, es clínicamente relevante y se correlaciona con mejoras en la percepción de la capacidad de andar (MSWS-12)¹⁰.

La fampridina ha demostrado en los ensayos realizados por Goodman et al. una mejora en torno al 25% de la velocidad de la marcha en la prueba T25FW, en pacientes respondedores al fármaco^{5,7}. En nuestro caso los resultados son ligeramente superiores siendo la mejora a los 14 días del 44% y a los 3/6 meses del 39,6%. En la prueba cronometrada son los pacientes no respondedores a los 14 días los que tienen un mejor resultado basal (14,15 s ± 4,03 vs 21,00 s ± 4,08).

En los ensayos pivotales^{5,7} el análisis "ad hoc" de datos agrupados, mostró que los sujetos con respuesta en la prueba T25FW (≥20%) también presentaron respuesta en la MSWS-12 (≥6). Los pacientes respondedores en nuestro estudio para el criterio de la prueba T25FW lo fueron también para el cuestionario MSWS-12, ya que obtuvieron una mejora de 13,75 ± 0,52 puntos en el primer control y de 15,5 ± 2,16 en la segunda y tercera visita, resultados bastante por encima de los 6 puntos que se exigían como corte para considerar que había respuesta al tratamiento. La puntuación del cuestionario MSWS-12 en la visita de inicio de nuestros pacientes fue ligeramente inferior a la que tenían los pacientes incluidos en los ensayos pivotales (53,66 ± 5,01 vs 70,7 ± 18,6 y 73,8 ± 17,8). Estos datos son interesantes ya que en nuestro estudio se obtuvieron peores resultados basales en la prueba T25FW que en los ensayos realizados por Goodman⁵ (1,3 pies/s vs 2,1 pies/s) sin embargo, los resultados del cuestionario MSWS-12 fueron mejores. La percepción de mejora para la vida diaria que se veía en los ensayos pivotales se obtuvo también en nuestros pacientes, con una disminución de aproximadamente 6 y 14 puntos respectivamente en el grupo de los pacientes respondedores y de 0,45 y 0 en los no respondedores.

Prugger y Berger llevaron a cabo un estudio en 67 pacientes con EM¹¹, realizado previo al requisito de la EMA de reevaluar a las 2 semanas, en el que obtuvieron una efectividad del 32,8% en el test T25FW a las 4 semanas de tratamiento y del 16,4% a los 6 meses, datos inferiores a los nuestros en ambos casos. Por el contrario, en un estudio francés realizado en 112 pacientes con EM¹² y otro esloveno realizado en 30 pacientes¹³, obtuvieron una tasa de respuesta en la prueba de T25FW a los 14 días de iniciar el tratamiento del 50,9% y del 56,7% respectivamente, datos superiores al obtenido en nuestro

trabajo. La efectividad de la fampridina en otros estudios españoles no publicados presentados como comunicaciones a congresos nacionales, medida por la prueba T25FW a los 14 días de tratamiento, es bastante dispar, con porcentajes de respuesta que van del 68% hasta el 100%¹⁴⁻¹⁸; todos ellos con tasas de respuesta muy superiores a las obtenidas en los ensayos pivotales (34,2% y 42,9%), si bien los tamaños muestrales de estos estudios son en todos los casos inferiores a 30 pacientes.

En cuanto a la seguridad del fármaco sólo uno de los pacientes presentó efectos adversos, ninguno de ellos serio, tres descritos en el ensayo pivotal (nauseas, cefalea y nasofaringitis) y otro no recogido (diarrea). Finalmente este paciente abandonó el tratamiento por voluntad propia, y después de finalizado el estudio, a pesar de cumplir en todos los controles con los criterios de mantenimiento del tratamiento, porque refería que no notaba mejoría real. En el estudio de Prugger y Berger¹¹ tres pacientes experimentaron efectos adversos que les hicieron abandonar el tratamiento, dos por náuseas y otro por insomnio. En el estudio francés¹², 65 de los pacientes presentaron al menos un efecto adverso, aunque los investigadores no consideraron severo ninguno de ellos y 7 pacientes discontinuaron su tratamiento.

La autorización de comercialización de fampridina en Europa se trata de una aprobación condicional, lo que significa que se espera obtener más información sobre este medicamento, en concreto sobre sus beneficios más allá de los efectos en la velocidad de la marcha y sobre la identificación temprana de los pacientes respondedores, por lo que es importante seguir analizando los datos obtenidos en la práctica clínica real³.

Como principal limitación de nuestro estudio se encuentra el bajo tamaño muestral. Los resultados obtenidos, tanto en eficacia como en seguridad, son esperanzadores, sobre todo cuando fampridina es el único fármaco autorizado actualmente por la AEMPS y EMA para controlar un síntoma tan discapacitante como es la inestabilidad de la marcha.

Referencias

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008;372(9648):1502-17.
2. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Esclerosis múltiple: Esperanza en la investigación (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://espanol.ninds.nih.gov/trastornos/esclerosis_multiple.htm.
3. Ficha técnica Fampyra®. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (Consultado 10 septiembre 2015). Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002097/WC500109956.pdf
4. Cadavid D, Tang Y, O'Neill G. Sensibilidad de la escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS) a la progresión de la enfermedad y la intervención terapéutica en las formas progresivas de la EM. *Rev Neurol* 2010; 51 (6): 321-329.
5. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen R et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2009; 373: 732-38.

6. Olek MJ, Mowry E. Pathogenesis and epidemiology of multiplesclerosis. Revision Up to Date 2015. (Consultado 05 noviembre 2015). Disponible en: http://www.uptodate.com.mergullador.sergas.es:2048/contents/pathogenesis-and-epidemiology-of-multiple-sclerosis?source=search_result&search=Pathogenesis+and+epidemiology+of+multiplesclerosis&selected-Title=1%7E150
7. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010;68:494–502.
8. Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2014;337(1):18–24.
9. Hochsprung A, Heredia-Camacho B, Castillo M, Izquierdo G, Escudero-Uribe S. Validez clínica de las variables cuantitativas de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple. Comparativa entre el test de los 25 pies y el sistema electrónico de marcha GAITRite®. *Rev Neurol*. 2014;59 (1): 8-12.
10. Hobart J, Blight AR, Goodman A, Lynn F, Putzki N. Timed 25-Foot Walk Direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology*. 2013;80(16):1509-17.
11. Prugger M, Berger T. Assessing the long-term clinical benefit of prolonged-release fampridine tablets in a real-world setting: a review of 67 cases. *Patient Relat Outcome Meas*. 2013;4:75–85.
12. Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol*. 2015;262(8):1936–1945.
13. Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Segal S. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;28(139):35–40
14. Díaz Gómez E, Martínez Nieto C, Ramírez Herraiz E, Deben Tiscar E, Ibáñez Zurriaga A, Morell Baladrón A. Evaluación de la efectividad de fampridina [poster nº701]. *Farm Hosp*. 2014 Oct;38 Suppl 1:1-455. doi: 10.7399/FH.2014.38.sup1.8063

How to cite this article/Cómo citar este artículo:

• Monsalve-Naharro JA, Domingo-Chiva E, García Castillo S, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuete JM. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. Farm Hosp. 2017;41(2):292-312.

• Monsalve-Naharro JA, Domingo-Chiva E, García Castillo S, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuete JM. Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo. Farm Hosp. 2017;41(2):292-312.

**REVISIÓN**

Artículo bilingüe inglés/español

Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome

Óxido nítrico inhalado en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo

José Ángel Monsalve-Naharro¹, Esther Domingo-Chiva², Sergio García Castillo³, Pablo Cuesta-Montero¹ and José María Jiménez-Vizuete¹

¹Anesthesiology and Recovery Department. ²Hospital Pharmacy Department. ³Pulmonology Department. Albacete University Hospital Complex. Integrated Healthcare Management Office for Albacete. Calle Hermanos Falcó 37, Albacete. Spain.

Abstract

In some patients, acute respiratory distress syndrome (ARDS) leads to life-threatening refractory hypoxemia developing. Physicians may consider hypoxemic rescue therapies in an attempt to improve oxygenation in these patients while on conventional mechanical ventilation support. Use of inhaled nitric oxide (iNO) in ARDS is one of the most widely-studied pharmacological interventions over the past two decades. Its efficacy was examined in several randomized clinical trials and has undergone meta-analyses. Although iNO treatment was associated with improved oxygenation, researchers unfortunately never demonstrated a concomitant decrease in mortality or any improved outcome. Hence the current evidence suggests that iNO should not be routinely used in patients with ARDS however may be considered as adjunct therapy to tentatively improve oxygenation while other therapies are being considered in patients with severely hypoxemic ARDS.

This review focuses on the therapeutic use of iNO in adult ARDS patients. We set out some recommendations for its use as rescue therapy against refractory hypoxemia.

KEYWORDS

Acute respiratory distress syndrome; Acute lung injury; Hypoxemia; Nitric oxide

Farm Hosp. 2017;41(2):292-312

Resumen

En algunos pacientes, el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) provoca el desarrollo de una hipoxemia refractaria que compromete la vida. En este contexto pueden considerarse terapias de rescate en un intento de mejorar la oxigenación mientras los pacientes permanecen en ventilación mecánica. El uso de óxido nítrico inhalado (NOi) en el SDRA ha sido una de las terapias farmacológicas más estudiadas en las últimas dos décadas. Diversos ensayos clínicos y metaanálisis han evaluado su eficacia, y aunque se ha demostrado un aumento en la oxigenación, no se ha podido demostrar un descenso en la mortalidad o una mejora en el pronóstico. La evidencia actual sugiere que aunque el NOi no debe usarse de forma rutinaria en pacientes con SDRA, puede considerarse su uso para mejorar la oxigenación en pacientes severamente hipoxémicos.

Esta revisión examina la aplicación terapéutica del NOi en pacientes adultos con SDRA. Se propone un esquema con diversas recomendaciones para su uso como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria.

PALABRAS CLAVE

Síndrome de distrés respiratorio agudo; Lesión pulmonar aguda; Hipoxemia; Óxido nítrico

Farm Hosp. 2017;41(2):292-312

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jose_mn@hotmail.com (José Ángel Monsalve Naharro).

Recibido el 3 de abril de 2016; aceptado el 7 de noviembre de 2016.

DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10533



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is defined by acute-onset hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 mm Hg) in conjunction with the presence of bilateral pulmonary infiltrates not due to cardiac insufficiency or hydrostatic edema.

This hypoxemia occurs as a result of an alteration in the ventilation/perfusion ratio, due both to alveolar inflammation and alteration of pulmonary vascular reactivity, which sometimes becomes refractory, when persistent respiratory insufficiency is maintained under pneumoprotective measures with $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg or plateau pressure > 30 cm H_2O ¹.

Despite the advances in managing ARDS patients, their mortality rate still continues to be high. Since pneumoprotective ventilation revolutionized the ventilation strategy for ARDS patients, numerous therapies have been studied for correcting the hypoxemia, and although many of these interventions improve arterial oxygenation, unfortunately very few are associated with a benefit relating to survival¹.

Since the role of nitric oxide (NO) in vascular biology was first discovered, its administration in inhaled form was incorporated into the treatment of ARDS due to the belief that selective pulmonary vasodilation in the ventilated alveoli would improve gas exchange and hence the prognosis of these patients. Its efficacy has been evaluated by numerous randomized clinical trials, and it has undergone several meta-analyses, having demonstrated its effect on the transient increase in arterial oxygenation, albeit no clinically-relevant benefit has been demonstrated in prognosis parameters (i.e. survival rate or ventilator-free days). Nevertheless, inhaled nitric oxide (iNO) continues to be used in critical adult ARDS patients, and although its routine use is not recommended, its use as a rescue therapy in patients with severe refractory hypoxemia seems reasonable.

The objective of this review is the clinical evaluation of the role of iNO in ARDS, by setting out the currently-available evidence, the usage-related controversies concerning and the current recommendations for use. A scheme is detailed for its use as a rescue therapy against refractory hypoxemia, which includes aspects such as the indications for administration and withdrawal, dosage and monitoring.

Methodology

A non-systematic search was conducted for articles in the PubMed/MEDLINE base, confined to the English and Spanish languages, without any time limit, using the MeSH terms: "Respiratory Distress Syndrome, "Adult/therapy" and "Nitric Oxide". The articles most relevant with regard to their relationship to the aforesaid topic were selected. A manual search was also conducted in the references of the articles selected.

Nitric oxide biology

NO is nitrogen monoxide, one of the nitrogen oxides in conjunction with nitrogen dioxide (NO_2), nitrogen tetroxide (N_2O_4) and nitrogen protoxide (N_2O), the last of which has anesthetic properties. Under atmospheric conditions, nitric oxide is a gas which is produced in combustion processes and comprises part of air pollution, it having been considered merely a toxic substance until its role in the regulation of animal physiology was discovered. In the human body, it is synthesized in the vascular endothelium from L-arginine amino acid by means of an enzyme called nitric oxide synthase (NOS), of which several types of different cells in the organism in addition to the vascular endothelium has been characterized and identified². It is an unstable molecule with a very short average lifetime (3-5 seconds) and is highly lipophilic, giving it the special ability to pass through membranes. When it is administered via the inhaled route, it passes through the alveolar epithelial cell barrier and into the smooth muscle cells, where it directly stimulates the guanylyl cyclase enzyme, creating cyclic guanosine monophosphate (cGMP), which is the mediator in smooth muscle relaxation and vascular dilation^{2,3}.

In turn, NO spreads through the endothelial cell toward the vessel lumen, where it quite avidly combines with the hemoglobin and is inactivated, forming meta-hemoglobin, which is reduced by the meta-hemoglobin reductase of the erythrocytes⁴. iNO flows solely in the well-ventilated regions of the lung, and this inactivation on spreading to the blood is what makes it possible to cause selective pulmonary vasodilation without causing systemic vasodilation. Another two main reactions stem from the NO reacting with the oxygen in the blood forming the toxic nitrogen dioxide (NO_2) molecule and from the reaction with the plasma proteins to form S-nitrosothiols or thionitrites with vasodilating properties and possible extra-pulmonary effects²⁻⁴.

A modulation of bronchial tone with iNO has also been observed, although even in large doses (80 parts per million (ppm)) the bronchodilating response is less than that of inhaling a standard beta-2 agonist⁵. iNO can also have other pulmonary effects (pro-inflammatory or anti-inflammatory properties) and extra-pulmonary effects, although its clinical relevance must be investigated²⁻⁴.

Inhaled nitric oxide in ARDS

Historic perspective and current evidence

In 1980, it was discovered that stimulating endothelial receptors with acetylcholine triggered the production of a substance which spread to the vascular smooth muscle cells and caused vasodilation, this substance having been termed the endothelium-derived relaxing fac-

tor (EDRF). Some years later, in 1987, this molecule was proven to be NO^{6,7}, the authors of said studies having been the 1998 Nobel Prize for their discoveries of this molecule.

Following the promising results of studies on the use of iNO in animals and later in humans with pulmonary hypertension⁸, its use was broadened to ARDS patients. Rossaint *et al*⁹ were the first to study the effects of iNO in ARDS patients, having found there to be a reduction of the pulmonary arterial pressure and an increase of the oxygenation at doses of 18-36 ppm. Despite the limitations of their study, the findings justified the dissemination of numerous studies for evaluating iNO in ARDS, which were burgeoning in the 1990's, demonstrating that when inhaled in small doses (5-80 ppm), it rapidly caused selective pulmonary vasodilation of the ventilated alveoli, hence entailing an improvement in the pulmonary hypertension and an increase in the arterial oxygenation¹⁰⁻¹². These findings provided renewed encouragement to researchers such as Gerlach *et al.*³¹, who evaluated the response of severe ARDS patients to iNO by means of dose response curves. The results showed an improvement in the oxygenation and reduction in the use of extracorporeal membrane oxygenation in the iNO group, there however having been no differences in the length of time of the mechanical ventilation. Despite the belief that the improvement in the gas exchange would have a bearing on the prognosis of these patients, this encouraged different randomized clinical trials subsequently being conducted¹³⁻²² (Table 1). These studies demonstrated the inhalation of NO in ARDS to tentatively improve the arterial oxygenation, although they failed to confirm an improvement in the survival rate or in the morbidity of critical patients. Different meta-analyses and systematic reviews have also confirmed the increase in oxygenation but nevertheless have not provided evidence of a reduction in the mortality or in the number of ventilator-free days²³⁻³⁰.

Limitations of the available evidence

The increase in oxygenation substantiated with the iNO has not meant an improvement in prognosis in clinically-relevant terms such as the survival rate. Some authors assert that these results obtained in small-scale, low-powered clinical trials may have significant limitations, and their results may serve better for giving rise to rather than confirming hypotheses⁴. In fact, the greatest criticism of these studies is that they do not distinguish between severe and moderate ARDS, in the belief that the greatest benefit is achieved in patients with severe hypoxemia and that this sub-group has been poorly represented in the clinical trials^{32,33}. However, a meta-analysis³⁰ recently examined the effect which iNO has on mortality by sub-groups defined by the degree of severity of the hypoxemia for 9 clinical trials and 1,142 patients, no benefit having been found according to the

severity of the group. The analysis of sub-groups showed that the therapy with iNO does not reduce the mortality in patients with baseline PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mm Hg (RR 1.01 [95% CI, 0.78-1.32]; p = 0.93; n = 329; 6 trials) or those with a baseline PaO₂/FiO₂ > 100 mm Hg (RR 1.12 [95% CI, 0.89-1.42]; p = 0.33; n = 740; 7 trials). Nor was any PaO₂/FiO₂ threshold (increments of 10 mm Hg within 70-200 mm Hg range) identified in which the mortality of the patients treated with iNO was lower than in the controls. One limitation of this study, according to the authors, is that it included solely 329 patients in the severe ARDS sub-group, which limits the statistical power for detecting actual differences in mortality among sub-groups.

Other limitations of these reviews are due to the lack of homogeneity of the patients included in one trial and another, due in part, up to relatively a few years ago, to there being no universal definition of ARDS to improve the coherence between research and clinical practice. Furthermore, there is a lack of homogeneity in the indication and in the treatment, with different methods for administering iNO and differing doses from one trial to another³, which complicates their comparison for drawing any significant conclusions (Table 1). Furthermore, it is currently known that the ventilating strategy employed for managing a patient with acute respiratory insufficiency has a significant bearing on the evolution of the disease, although this finding was discovered after many of these studies had been conducted, in which the patients were ventilated with a tidal volume above the recommended volume of 6 ml kg⁻¹. The slight improvements in oxygenation due to the iNO may be masked by the deleterious effects of a non-protective ventilating strategy used in most trials, which limits neither the tidal volume nor the airway pressure. A protective ventilation within the context of the use of iNO might perhaps have provided more positive results as far as prognosis-related parameters are concerned^{4,34}.

On the other hand, the mortality of ARDS patients is related more to events such as sepsis or multiple-organ dysfunction than to hypoxemia *per se*³⁵. The fact that the improvement in oxygenation substantiated with the use of iNO has not meant an improvement in the mortality rate may be influenced for this reason⁴. Furthermore, most of the treatments researched for ARDS are focused on short-term prognosis parameters, such as mortality. However, the patients who survive ARDS may have long-range pulmonary sequelae, such as obstructive, restrictive disorders and alterations in gas exchange, which may compromise their quality of life. The actual impact which iNO may have on these parameters is unknown³⁶. In 2004, Taylor *et al.*²² evaluated the efficacy of small doses of iNO (5 ppm) in 385 critical patients with moderate/severe lung damage (PaO₂/FiO₂ ≤ 250) from 46 hospitals, finding a transient increase in the PaO₂ without any benefit on the mortality or ventilator-free

Table 1. Characteristics of the main clinical trials on inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS)

Study	Patients/ Centers	Randomized Study	Inclusion Criteria	iNO administration details	Ventilation Strategy
Dellinger et al., 1998 ¹³	177 adults/ 30	Yes	ARDS < 72h, AECC criteria, FIO ₂ ≥ 0.5, PEEP ≥ 8	n = 120 Dose 1.25, 5, 20, 40, 80 ppm, for 28 days or until extubation	Standardized protocol (Pplat <35; PEEP until compliance is optimized)
Michael et al., 1998 ¹⁴	37 adults y 3 children/ 1	Yes	AECC criteria for ARDS, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150 and FIO ₂ ≥ 0.8 ≥ 12h or ≥ 0.65 ≥ 24h	n = 20 Adjustment every 6h (5, 10, 15, 20 ppm) for 24h, afterward in clinical judgment Average dose 13 ppm.	Ventilating mode unchanged throughout study, similar PEEP for 72 h
Troncy et al., 1998 ¹⁵	30 adults/ 1	Yes	Lung injury score ≥ 2.5	n = 15 Initial adjustment (2.5, 5, 10, 20, 30, 40 ppm every 10 min) and daily adjustment up to oxygenation and PEEP Average dose 5.3 ppm. Average duration 8 days.	Standardized protocol (TV: 10 mL/kg, PaCO ₂ ≤ 35–45, PEEP ≤ 15, PaO ₂ > 85)
Lundin et al., 1999 ¹⁶	180 adults/ 43	Yes	Responding to iNO with infiltrates on radiographs, mechanical ventilation 18-96h, PaO ₂ /FIO ₂ < 165, PEEP >5, Pplat >10	n = 93 1–40 ppm, smaller effective dose Average dose 9 ppm. Average duration 9 days	In clinical judgment. Ventilation controlled by pressure or volume, I:E ratio 1:2 to 2:1
Payen et al., 1999 ¹⁷	203 adults/ 23	Yes	AECC criteria for ARDS, Lung injury score 2-3 after 24h of "treatment optimization"	n = 105 10 ppm, up to oxygenation and PEEP criteria. Median for 5 days	Variable
Cuthbertson et al., 2000 ¹⁸	30 adults/ 1	Yes	Infiltrates on radiographs, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 22 kPa, PEEP ≥ 5, Pplat >10, POAP <18	n = 15 Dose adjustment (0, 2, 10, 40 ppm) up to increase in PaO ₂ /FIO ₂ ≥ 25%. Average dose 10 ppm. Median duration 10.6 days	Standardized protocol
Mehta et al., 2001 ¹⁹	14 adults/ 1	Yes	ARDS ≤ 5 days, bilateral infiltrates on radiographs, PaO ₂ /FIO ₂ < 200, PEEP ≥ 8, PAOP <18	n = 8 Daily adjustment (5, 10, 20 ppm every 30 minutes) for 4 days for higher PaO ₂ /FIO ₂ up to PaO ₂ /FIO ₂ > 200 or FIO ₂ < 0.5. Median dose 5-10 ppm. Average duration 8 days	In clinical judgment
Gerlach et al., 2003 ²⁰	40 adults/ 1	Yes	AECC criteria para ARDS, duration of mechanical ventilation ≥ 48 hours FIO ₂ ≥ 0.6, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150, PEEP ≥10, PAOP ≤ 18	n = 20 10 ppm, adjustment daily response dose up to start of weaning	Standardized protocol
Park et al., 2003 ²¹	23 adults/ 1	No	AECC criteria for ARDS A prior recruitment maneuver (pressure 30-35 cm H ₂ O for 30 seconds)	n =6 5 ppm, average duration 8.2 days	Standardized protocol (TV 6 mL/kg, FR 20–25, PLAP ≤ 30 cm H ₂ O, PEEP for optimizing PaO ₂ /FIO ₂)
Taylor et al., 2004 ²²	385 adults/ 46	Yes	AECC criteria for ALI modified, duration ≤ 3 days, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250, bilateral infiltrates on radiographs, PAOP ≤ 18, FIO ₂ 0.5–0.95 con PEEP ≥ 8	n = 192 5 ppm up to oxygenation or PEEP criteria or end of study (28 days)	Standard protocol (optimized PEEP, Ppla ≤ 35)

ALI: Acute Lung Injury. Pplat: Pressure plateau or mean airway pressure. AECC: American European Consensus Conference. POAP: Pulmonary Artery Occlusion Pressure (in cm H₂O). PEEP: Positive End-Expiratory Pressure (in cm H₂O). PaO₂/FIO₂: Ratio of partial pressure arterial oxygen and fraction of inspired oxygen (in mm Hg). TV: Tidal Volume. RR: Respiratory Rate.

days. A later follow-up carried out as part of the original study however showed better values in functional respiratory tests at 6 months among the ARDS patients who had been treated with iNO than those treated with placebo³⁶. Nevertheless, the validity of the study is limited by the loss of follow-up of most of the survivors and the lack of information on smoking. The effects of iNO on long-term pulmonary function of ARDS patients and hence their morbidity and quality of life are still as yet to be determined. Nevertheless, the improvement in oxygenation demonstrated with the use of iNO could suffice in itself to justify iNO being used in some severely hypoxemic ARDS patients³⁴.

Use and current recommendations

Following the burgeoning number of articles published concerning iNO in the mid-1990's, the use of therapy employing iNO began expanding to different disorders such as persistent neonatal pulmonary hypertension, pediatric and adult heart surgery and ARDS³⁴. In fact, at the end of the 1990's, a working group on using iNO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) explored the clinical practice of the use of iNO in the ICU by means of a questionnaire which was answered by 310 physicians from 21 countries³⁷. More than 60% of said physicians reported using iNO therapy (63.2%), the specialists among whom were mainly intensive care specialists, pediatricians and anesthesiologists.

However, in ARDS patients, its clinical and prognosis-related repercussion has not met with the anticipated degree of success. In 2005, a group of experts organized by the ESICM and by the European Society of Cardiothoracic Anesthesiologists set out some recommendations regarding iNO therapy in adults within the perioperative and critical care realm. In the specific case of ARDS, they mention that its routine use cannot be recommended, although its use as a rescue treatment in patients with severe refractory hypoxemia is considered reasonable³². The recent publication of the results of a meta-analysis which seem to reject the belief that the greatest benefit is achieved in patients with severe hypoxemia³⁰ continue fostering the idea of relegating the use of iNO in patients with ARDS to extreme situations^{1,30}.

The treatment indications approved by Spain's Medicines Agency for the use of iNO are the treatment of newborns born with more than 34 weeks of gestation who have hypoxic respiratory insufficiency associated with clinical or echocardiography evidence of pulmonary hypertension, and the treatment of perioperative and postoperative pulmonary hypertension in heart surgery³⁸. There is currently no indication approved for its use in adult ARDS patients, the use thereof hence requiring informed consent (Fig. 2). Despite the foregoing, it continues to be used extensively (off-label indication) as a rescue therapy against refractory hypoxemia. For

example, it was used in over 20% of the patients included in a large-scale clinical trial published in 2010 concerning the use of neuromuscular relaxants in ARDS patients³⁹. Similarly, it was used as a treatment during the 2009 influenza-A (H1N1) virus pandemic in 32% of the patients with refractory hypoxemia prior to the administration of ECMO in Australia and New Zealand⁴⁰ and as rescue therapy in up to 14% of critical patients in Canada⁴¹, although scarcely any use was documented in Spain and some series from Latin America⁴².

Based on the foregoing, inhaled nitric oxide therapy seems reasonable as a medication for compassionate use as an off-label therapy in ARDS patients who present severe refractory hypoxemia.

Combined treatment

iNO improves the ventilation/perfusion ratio in the aerated pulmonary regions, as a result of which the use of recruitment maneuvers to get previously-atelectatic terminal alveoli opened up improves their usefulness with a synergetic effect on the increase of the PaO₂(43) These recruitment maneuvers include the use of appropriate PEEP (positive end-expiratory pressure) (making it possible to turn patients not responding to iNO into responding patients)⁴⁴, ventilation in prone position⁴⁵ and high-frequency ventilation⁴⁶. Although the repercussion of this synergism on the prognosis of ARDS patients has not been evaluated, the importance of the maneuvers affording the possibility of preventing atelectasis is relevant to allowing iNO to improve the gas exchange by means of selective pulmonary vasodilation in the largest possible number of aerated alveoli.

As far as the use of catecholamines is concerned, it has been hypothesized that septic patients may have an inadequate response to iNO due to the influence of the endogenous and exogenous catecholamines on the pulmonary vasculature, although some studies have revealed that the sepsis condition does not modify the response to the iNO in PaO₂/FiO₂¹⁴, and that the effect of the iNO is not influenced by the administration of vasoconstrictors such as noradrenalin⁴⁷.

Dosage

In adults, for the treatment of the pulmonary hypertension associated with heart surgery, the initial dose of iNO recommended on technical data sheet is of 20 ppm of inhaled gas. This dose can be increased up to 40 ppm as a maximum dose if the minimum dose has not caused sufficient clinical effects³⁸. However, in the case of ARDS patients, the dosage is a source of controversy. Within this context, different studies have delved into the response in the oxygenation following the administration of different iNO concentrations. The results differ from one another, such that the response observed (increase in the oxygenation or decrease in the pulmonary arterial

pressure) varies widely with different doses and treatment times evaluated^{11, 20, 31, 48-52}.

The maximum benefit on the oxygenation has been documented with doses of 0.1 – 2 ppm^{48,49}, and with doses of under 20 ppm³¹ or under 40 ppm^{11,50}. On the other hand, a worsening of oxygenation has also been substantiated with doses above 20 ppm⁵² or even 10 ppm^{20,31}. Nor is the relationship between the dose of iNO and the response in the oxygenation (dose response curve) concordant, in contrast to small-scale trials in which both a dose-dependent effect^{48,49} and a non-dose-dependent effect has been described with the improvement in the variable oxygenation^{11,50} or with interpatient differences^{51,52}. Gerlach *et al.*²⁰ found there to be a progressive shifting of the dose-response curve toward the left in ARDS patients who were given iNO continuously for several days. A small percentage of ARDS patients are non-responders to iNO on not increasing the oxygenation relevantly with doses of up to 20 ppm⁵².

Furthermore, the parameter which must be taken into consideration as a favorable response is not made clear in literature, ranging from a 15% reduction in the FiO₂¹⁴, a higher than 10% increase³ or 20% increase¹³ in pO₂ or at least a 20% increase in the PaO₂/FiO₂³³. Nevertheless, taking into account its fast-acting quality, this clinically-significant improvement in the oxygenation must be noticeable within the first hour of the therapy in order to justify continuing its use³³. This lack of concordance in seeking the optimum iNO dosage in ARDS patients is patent in a recently-published meta-analysis evaluating the effect of iNO on in-hospital mortality of severe ARDS patients³⁰. The nine clinical trials analyzed show variability in the doses of iNO used. Four trials used a set dose of 5^{21,22} and 10^{17,20} ppm, one trial randomized patients to different doses (1.25-80 ppm)¹³, the rest of the studies having used smaller doses, thus achieving a response in the oxygenation (average dose of 5.3¹⁵, 9¹⁶, 13¹⁴ or 5-10¹⁹ ppm).

It is therefore complicated to draw any conclusions regarding the ideal dose of iNO in ARDS patients, which should be adjusted daily in each patient³³, the minimum effective dose being administered by means of slow-paced reductions, provide that the systemic arterial oxygenation continues to be appropriate with reach reduction^{32,53}.

Safety

Administering therapeutic doses of iNO seems safe in terms of NO₂ and toxic methemoglobinemia forming. There is no direct evidence of direct iNO toxicity or severe side-effects at clinically-relevant doses²⁷⁻²⁹. Nevertheless, some safety precautions must be taken, and the administering technique must minimize the amount of NO₂ administered to the patient and the environmental exposure to the healthcare workers^{32,49}.

Methemoglobin

In healthy volunteers, inhaling iNO in much larger than therapeutic doses (up to 128 ppm) was not associated with clinically-significant methemoglobinemia levels (over 5%), the elevation of the maximum levels at 3.5 hours after starting the iNO having been substantiated⁵⁴. In critical ARDS patients, methemoglobin levels of higher than 5% can be detected with high concentrations of iNO (40 and 80 ppm), severe methemoglobinemia being extremely rare, which has not been found to be the case with therapeutic doses (< 20 ppm) in Cochrane reviews²⁷⁻²⁹. Using iNO must be avoided in patients with a methemoglobin reductase deficit, it being necessary to monitor the baseline methemoglobinemia and at 4-6 hours after starting the therapy as well as on a daily basis, the dose being lowered in the event of finding a methemoglobinemia < 5%^{32,38,49}. The methemoglobinemia which does not cease to exist after cutting back on or halting the therapy or which is compromising oxygenation can be treated with vitamin C, N-acetylcysteine, tocopherol, methylene blue or exchange transfusion, depending on the clinical situation³⁸.

Nitrogen dioxide (NO₂)

NO oxidizes in the presence of oxygen to form NO₂, a highly toxic gas, levels higher than 2 ppm of which can increase alveolar permeability, and which can cause severe lung damage at levels above 10 ppm³. The NO to NO₂ conversion rate is directly proportional to the NO concentration, to the O₂ concentration and to the length of time NO and O₂ are in contact with one another, it therefore being necessary for iNO to be administered using a continuous or synchronized release system with the inspiratory outlet near the patient's circuit (on the inspiratory limb) and monitored distally from the point of administration^{32,55}. In one clinical trial, an increase was found to exist in the NO₂ concentrations in three patients who had received concentrations higher than 80 ppm over the course of several days' time¹³. Nevertheless, no increased risk of NO₂ formation was found to exist with doses lower than 80 ppm²⁷⁻²⁹.

In long-term treatments, it is recommended to reduce the iNO concentration to 10 ppm or less in order to reduce exposure to the potentially toxic NO₂³². According to the technical data sheet the highest exposure limit (average exposure) to NO on the part of the personnel determined by the labor legislation is of 25 ppm for 8 hours (30 mg m⁻³-1) in most countries, the respective limit for NO₂ being 2-3 ppm (4-6 mg m⁻³-1)³⁸.

Renal insufficiency

Two meta-analyses showed an increased risk of renal dysfunction with the use of iNO^{27,29}. Nevertheless, the authors proper state there not to have been any generally-accepted classification such as RIFLE or AKIN which

INDICATION

- ARDS patients on invasive mechanical ventilation who present severe refractory hypoxemia, when persistent respiratory insufficiency is maintained with a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ or a $\text{Pplat} > 30$ cm H_2O , once the respiratory support has been optimized with a ventilation strategy under pneumoprotective measures and ventilation in prone position.
- May be individualized under certain circumstances in which the patient is at a high risk of death or damage due to hypoxemia despite other available treatments or when other therapeutic alternatives such as ventilation in prone position are contraindicated^{30,32,34}.

INFORMED CONSENT

- An informed consent form will be furnished to the legal representative for the authorization thereof.

ADMINISTRATION

- During the invasive mechanical ventilation process, following its dilution with an oxygen/air mixture using an approved system, which must provide a constant concentration of iNO into the inspiratory limb of the ventilating circuit.
- The therapy must be available both for manual ventilation (i.e. during transport or resuscitation) and for emergency system (electric power supply and backup system)^{32,38,49}.

DOSAGE

- Start at 5 ppm, increasable to 10-20 ppm, adjusting each dose after 10 minutes at least. The maximum dose of 40 ppm shall never to exceed^{32,33,38,49}.
- The positive response (increase in $\text{PaO}_2 > 20\%$) must become patent within the first hour of the therapy. In the event of not finding there to be any improvement despite having increased the dose, its use is not justifiable:
 - o Start at 5 ppm and take arterial blood gas in 30 minutes. Response to 5 ppm:
 - PaO_2 increases $> 20\%$: continue at 5 ppm.
 - PaO_2 increases $< 20\%$: increase to 10-20 ppm and check arterial blood gas in 30 minutes.
- The dose must be adjusted daily, the minimum effective dose which maintains adequate systemic arterial oxygenation being administered. Try a reduction of 5-10 ppm:
 - o Postweaning PaO_2 decreases $< 20\%$ of the preweaning PaO_2 : Maintain dose and wait the time interval for trying to lower to the next value.
 - o Postweaning PaO_2 decreases $> 20\%$ of the preweaning PaO_2 : Increase the iNO dose up to preweaning.
- The iNO dose must be reduced if the methemoglobinemia is $> 5\%$ or the NO_2 is > 1 ppm.

MONITORING

- The continuous monitoring system with alarms for iNO (± 2 ppm of the prescribed dose) and NO_2 (0.5 ppm)^{32,38,49,56}.
 - o If the NO_2 is > 0.5 ppm in the dose interval of < 20 ppm iNO, the administration system must be checked in case it were to be malfunctioning, the NO_2 analyzer must be recalibrated and, if possible, the dose and/or the FiO_2 must be reduced.
 - o If the NO_2 concentration exceeds 1 ppm at any point in time, the iNO dose must be reduced immediately.
- O_2 sat, invasive AT, CF
- Arterial blood gas check at 30 minutes after starting the therapy and every 8-12 hours.
- Maintain methemoglobinemia $< 5\%$ and $\text{NO}_2 < 1$ ppm
- Daily control analysis (platelets, renal function and coagulation times)

WITHDRAWAL

It shall be attempted to gradually withdraw the iNO treatment once the oxygenation has improved and stabilized. Its final withdrawal must be considered if the patient has a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ with use of $\text{FiO}_2 < 0.8$.

- From 20 ppm to 5 ppm, reducing by 5-10 ppm (sequence 20-10-5): reduce every 8-12 hours.
- From 5 ppm to 1 ppm, reducing by 2 ppm (sequence 5-3-1): reduce every 6-8 hours.
- Maintain for 30 minutes at least at 1 ppm, constantly monitoring O_2 sat, invasive AT, FC and AT to them finally turn off completely.

Figure 1. Proposed scheme of recommendation for the use of inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe refractory hypoxemia.

would have increased the validity of the results, and that this must be interpreted cautiously on the basis of the fact that the result stems from a *post hoc* analysis and it's potentially being biased on publishing as a result of no renal function data having been obtained in some of the trials analyzed.

Coagulopathy

Although alteration of hemorrhaging time with the use of iNO has been documented⁵⁶, as well as an attenuation of platelet aggregation in patients with ARDS (which did not change the bleeding time even with iNO

INFORMED CONSENT FOR THE COMPASSIONATE USE OF INHALED NITRIC OXIDE

What is nitric oxide and what is it used for?

Nitric oxide is a molecule found in many cells in all mammals that is involved in functions such as in the process of relaxing the blood vessels in the human body. It is a gas and is used for treating newborns that have a lower than normal amount of oxygen in their bloodstream due to a pulmonary insufficiency associated with high arterial pressure in their lungs. It is also used at any age in patients with pulmonary hypertension related to heart surgery.

Why do we want to use inhaled nitric oxide?

When a person inhales, they can improve their blood flow by means of their lungs, which can help to increase the amount of oxygen reaching the blood.

This increase in oxygen is what we are aiming to achieve.

How is inhaled nitric oxide administered?

Inhaled nitric oxide is administered continuously as a gas into the air and oxygen mixture which is supplied to the patient by means of the ventilator during artificial ventilation. This is done by means of a system designed to guarantee the correct amount. The medical personnel on the unit will determine the most suitable dose.

The treatment may last for several days. The minimum effective dose will be sought, however inhaled nitric oxide does not always turn out to be effective, in which case the treatment will be suspended if the desired effect is not being achieved.

What side-effects may be involved?

Just as all other medications, this medication may cause adverse effects, although not everyone experiences these effects. At the doses normally used, it is considered to be a safe drug, no severe side-effects having been reported.

- It may affect the blood's ability to transport oxygen due to the increase in a substance called methemoglobin, which will be monitored by blood tests, and the dose will be lowered if necessary.
- It may react with the oxygen and form nitrogen dioxide, which can cause severe irritation of the respiratory airways. Monitoring is done for nitrogen dioxide and, if higher than normal values are detected, the treatment will be reduced.
- Decrease in the number or aggregation of platelets (components which help to coagulate the blood) or alteration in coagulation.
- Some studies have shown an increased risk of renal insufficiency.
- When the treatment is interrupted suddenly, arterial hypotension, a rise in the pressure in the lungs or a worsening of the oxygenation may occur, so the precaution will be taken of reducing the dose progressively.

AUTHORIZATION

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No..... fully understand the information provided and **authorize** my being treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications.

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No..... as the **legal representative** of Mr./Ms. fully understand the information provided and **authorize** him/her being treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications

Informing member of the medical team:

Physician's signature

Patient / representative's signature

In _____, on _____,

REVOCAATION

I, Mr./Ms., holding Spanish National I.D. Card No., as the patient/legal representative of Mr./Ms.....

Revoke my consent to be treated with inhaled nitric oxide as an alternative treatment beyond the officially-approved indications.

The physician's signature

The patient / representative's signature

In _____, on _____,

Figure 2. Proposed informed consent form for compassionate use of inhaled nitric oxide (iNO) in adult patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) with severe refractory hypoxemia.

fractions above 100 ppm)⁵⁷, the data in adult humans is contradictory, no increase in the risk of bleeding or in hemorrhaging events having been found in recent meta-analyses and Cochrane reviews²⁷⁻²⁹.

Rebound phenomenon

Withdrawing iNO suddenly should be avoided³², given that a rebound phenomenon has been found to exist in some patients with acute pulmonary hypertension, hemodynamic collapse and worsening oxygenation⁵⁸, which is due to a reversible inhibition of the endothelial NOS by the iNO³. Withdrawal must therefore be gradual, at least every 12 hours, once the oxygenation has improved and the patient is stable, with a low dose of iNO (5 ppm). The dose should then be progressively reduced to 1 ppm over a period of 6-12 hours, to then be maintained for 30 minutes, continuously monitoring the arterial tension, heart rate and the O₂ sat, to then finally disconnect the system³⁸ (Fig. 1).

Others

Although no interaction studies have been conducted, a clinically-significant interaction with NO donor substances (local anesthetics, nitroprussiate, nitroglycerin, etc.) or with other vasodilators which act through the GMPc or AMPc systems which must be used cautiously cannot be ruled out completely³⁸.

The treatment with iNO can elevate the transpulmonary gradient in certain situations and worsen cardiac insufficiency in situations of left-right blood shunting, it therefore having to be used cautiously in these patients and in those with deteriorated left ventricular function and an elevated baseline pulmonary capillary pressure^{4,32,38}.

Proposed scheme of use

Based on current evidence, the routine use of iNO in adult ARDS patients is not recommended. The use thereof should be considered under certain circumstances in which the patient has a high risk of death or damage due to hypoxemia despite other available treatments^{30,32,34}. The benefit in increasing the oxygenation can provide valuable time necessary for remedying the process which caused the damage in order to optimize the ventilation strategy or establish other treatment modalities such as extracorporeal membrane oxygenation. Furthermore, there are certain patients with severe refractory hypoxemia who could also benefit from an increase in oxygenation by means of treatments such as iNO, in which some therapies which improve the gas exchange (PEEP, prone position) cannot be used as a result of being contraindicated or involving excessive risk (i.e. intracranial hypertension or instability of the cervical spine). The use thereof for this indication, as a rescue therapy against refractory hypoxemia in optimally-ventilated adult ARDS patients requires informed consent (Fig. 2).

Fig. 1 provides a scheme of recommendations for using iNO in ARDS patients with severe refractory hypoxemia which includes aspects such as the indications for administration and withdrawal, dosage and monitoring. The implementation of a protocol for use and withdrawal can reduce the direct costs associated with iNO use⁵⁹.

Prospects of future research

The prospects are not good of finding future clinical trials evaluating iNO therapy in ARDS³⁰. Although numerous pharmacological therapies are currently continuing to be researched for the treatment of ARDS patients, in the case of iNO, in view of the evidence available showing no benefit on parameters such as mortality or duration of mechanical ventilation²³⁻³⁰, its high cost (markedly higher following its approval as a pharmaceutical product and its patenting by the industry)⁶⁰, the possible associated risk of renal dysfunction^{27,29}, the number of patients with severe hypoxemia being small to detect an effective treatment³⁰, and the existence of therapeutic alternatives which have clearly shown clinical benefits such as protective ventilation or ventilation in prone position¹, it is unlikely that future clinical trials will be conducted evaluating iNO dosage and duration strategies in severely hypoxemic patients, if it is not in conjunction with other interventions which have clearly shown a benefit on ARDS^{30,34}.

Conclusions

In ARDS patients, iNO causes on-the-spot pulmonary vasodilation by improving arterial oxygenation, although an improvement in the survival rate or in the morbidity of critical patients has not been demonstrated. Although its routine use cannot be recommended, iNO still continues to be used as a safe option, and its administration is reasonable as a rescue treatment in patients with severe refractory hypoxemia.

Funding

No funding

Acknowledgements

None

Conflicts of interest

No conflict of interest

References

1. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva*. 2013;37(6):423-30.

2. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2683-95.
3. Puri N, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide and inhaled prostacyclin in acute respiratory distress syndrome: what is the evidence? *Crit Care Clin*. 2011;27(3):561-87.
4. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care*. 2009;13(3):221.
5. Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1474-8.
6. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
7. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61(6):866-79.
8. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
9. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
10. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):443-9.
11. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
12. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):499-502.
13. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998;26(1):15-23.
14. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1372-80.
15. Troncay E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1483-8.
16. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):911-9.
17. Payen D, Vallet B, Group d'étude du NO dans l'ARDS. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS [abstract]. *Intensive Care Med* 1999;25(Suppl 1):S166
18. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1736-41.
19. Mehta S, Simms HH, Levy MM, Hill NS, Schwartz W, Nelson D, et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *J Appl Res Clin Exp Ther* 2001;1(2):73-84
20. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-15.
21. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-26.
22. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-9.
23. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(4):989-98.
24. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002787.
25. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004477.
26. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):307-28.
27. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
28. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
29. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-21.
30. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
31. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(8):499-502.
32. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
33. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20.
34. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1649-58.
35. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32.
36. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012;16(2):R36.
37. Beloucif S, Payen D. A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):864-77.
38. Ficha técnica de óxido nítrico INOmax 400 ppm mol/mol, gas para inhalación. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.

- rios (AEMPS-CIMA); [citada 30 Noviembre 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000337/WC500032784.pdf
39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loun-dou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular bloc-kers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
 40. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxyge-nation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Mem-brane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
 41. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Criti-cally ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.
 42. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Ma-raví-Poma E, et al; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/ Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coro-narias. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
 43. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in pa-tients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-26.
 44. Johannigman JA, Davis K Jr, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inha-led nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery*. 2000;127(4):390-4.
 45. Germann P, Pöschl G, Leitner C, Urak G, Ullrich R, Faryniak B, et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation bene-fit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1401-6.
 46. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when com-bined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acu-te respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(2):383-9.
 47. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthe-siology*. 1998;89(5):1089-98.
 48. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-res-ponse curves. *Intensive Care Med*. 1994;20(5):319-27.
 49. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinnet C, Abden-nour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding pa-tients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
 50. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fu-llerton DA. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1995;39(3):418-25.
 51. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berg-gren L, et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(8):728-34.
 52. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
 53. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 1997;23(12):1212-8.
 54. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Inten-sive Care Med*. 1994;20(8):581-4.
 55. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: techni-cal aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med*. 1998;26(4):782-96.
 56. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-5.
 57. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdhafar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.
 58. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Borhade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterio-ration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1443-9.
 59. Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, May WL, Landers CD. Im-plementation of an Inhaled Nitric Oxide Protocol Decreases Direct Cost Associated With Its Use. *Respir Care*. 2015;60(5):644-50.
 60. Pierce CM, Peters MJ, Cohen G, Goldman AP, Petros AJ. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002;325(7359):336.

VERSIÓN ESPAÑOLA

Introducción

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) se define por un comienzo agudo de hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 300 mm Hg) junto con la presencia de infiltrados pulmonares bilaterales no debidos a insuficiencia cardíaca o edema hidrostático. Esta hipoxemia ocurre como resultado de una alteración en la relación ventilación perfusión, tanto por la inflamación alveolar como por la alteración de la reactividad vascular pulmonar, que en ocasiones se convierte en refractaria, cuando se mantiene una insuficiencia respiratoria persistente bajo medidas neumoprotectoras, con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg o una presión *plateau* > 30 cm H_2O ¹.

A pesar de los avances en el manejo de los pacientes con SDRA, su mortalidad sigue siendo elevada. Desde

que la ventilación de protección pulmonar revolucionara la estrategia ventilatoria de pacientes con SDRA, numerosas terapias se han estudiado para corregir la hipoxemia, y aunque muchas de estas intervenciones mejoran la oxigenación arterial, desafortunadamente muy pocas se asocian con un beneficio en la supervivencia¹.

Desde el descubrimiento del papel del óxido nítrico (*nitric oxide*, NO) en la biología vascular, su administración en forma inhalada fue incorporada al tratamiento del SDRA debido a la creencia de que la vasodilatación pulmonar selectiva en los alveolos ventilados mejoraría el intercambio gaseoso y por tanto el pronóstico de los pacientes. Su eficacia ha sido evaluada por numerosos ensayos clínicos aleatorizados y ha sido objeto de varios metaanálisis, habiendo demostrado su efecto en el incremento transitorio de la oxigenación arterial, aunque

hasta la fecha no se ha demostrado un beneficio clínicamente relevante en parámetros pronósticos como por ejemplo en la supervivencia o en días libres de ventilación mecánica. No obstante, el óxido nítrico inhalado (NOi) se sigue utilizando en pacientes críticos adultos con SDRA, y aunque su uso rutinario no está recomendado, parece razonable su uso como terapia de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa.

El objetivo de esta revisión es la evaluación clínica del papel del NOi en el SDRA, exponiendo la evidencia actual disponible, las controversias de su empleo, y las recomendaciones actuales de uso. Se expone un esquema para su empleo como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria, que incluye aspectos como la indicaciones de administración y retirada, dosificación y monitorización.

Metodología

Se desarrolló una búsqueda no sistemática de artículos en la base PubMed/MEDLINE, limitada a los idiomas inglés y castellano, sin límite de tiempo, utilizando los términos Mesh: "Respiratory Distress Syndrome, Adult/therapy" y "Nitric Oxide". Se seleccionaron los más relevantes por su relación con el tema expuesto. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual en las referencias de los artículos seleccionados.

Biología del óxido nítrico

El NO es el monóxido de nitrógeno, uno de los óxidos del nitrógeno, junto con el dióxido de nitrógeno (NO₂), tetróxido de nitrógeno (N₂O₄) y protóxido de nitrógeno (N₂O), este último con propiedades anestésicas. En condiciones atmosféricas es un gas que se produce en los procesos de combustión y forma parte de la contaminación ambiental, y que fue considerado como una mera sustancia tóxica hasta el descubrimiento su papel como regulador de la fisiología animal. En el cuerpo humano el NO es sintetizado en el endotelio vascular a partir del aminoácido L-arginina por medio de una enzima denominada óxido nítrico sintetasa (NOS), de las cuales han sido caracterizadas e identificadas varios tipos en diversas células del organismo además de en el endotelio vascular². Es una molécula inestable con un tiempo de vida media muy corto (3-5 segundos), y muy lipofílica, lo que le confiere especial capacidad para atravesar membranas. Cuando se administra vía inhalatoria, atraviesa la barrera de la célula epitelial alveolar y entra en la célula muscular lisa donde estimula directamente a la enzima guanil ciclasa creando guanosin monofosfato cíclico (GMPc), que es el mediador de la relajación del músculo liso y de la dilatación vascular^{2,3}.

A su vez el NO difunde a través de la célula endotelial hacia la luz del vaso donde se combina con gran afinidad con la hemoglobina y desaparece su acción, formando

metahemoglobina, que es reducida por la metahemoglobina reductasa de los eritrocitos⁴. El NOi fluye sólo en las regiones del pulmón bien ventiladas, y esta inactivación al difundir a la sangre es lo que permite causar una vasodilatación pulmonar selectiva sin causar vasodilatación sistémica. Otras dos reacciones principales derivan de la reacción del NO con el oxígeno en la sangre formando la molécula tóxica dióxido de nitrógeno (NO₂), y de la reacción con las proteínas plasmáticas para formar S-nitrosotioles o tionitritos, con propiedades vasodilatadoras y posibles efectos extrapulmonares²⁻⁴.

También se ha observado una modulación del tono bronquial con el NOi, aunque incluso a altas dosis (80 partes por millón (ppm)) la respuesta broncodilatadora es menor que la de la inhalación de un agonista beta-2 estándar⁵. El NOi también puede tener otros efectos pulmonares (propiedades proinflamatorias o antiinflamatorias) y extrapulmonares, aunque su relevancia clínica debe ser investigada²⁻⁴.

Óxido nítrico inhalado en el SDRA

Perspectiva histórica y evidencia actual

En 1980 se descubrió que la estimulación de receptores endoteliales por acetilcolina desencadenaba la producción de una sustancia que difundía a las células del músculo liso vascular y provocaba vasodilatación, sustancia que fue denominada factor relajante derivado del endotelio o *endothelium-derived relaxing factor* (EDRF). Unos años después, en 1987, se demostró que esta molécula era NO^{6,7}, y los autores de dichos trabajos fueron apremiados en 1998 con el Premio Nobel por sus descubrimientos con esta molécula.

Tras los esperanzadores resultados de estudios sobre el uso de NOi en animales y posteriormente en humanos con hipertensión pulmonar⁸, se extendió su uso a pacientes con SDRA. Rossaint *et al.*⁹ fueron los primeros en estudiar los efectos del NOi en pacientes con SDRA, objetivando una disminución de la presión arterial pulmonar y un aumento de la oxigenación a dosis de 18 y 36 ppm. A pesar de las limitaciones del estudio, sus hallazgos justificaron la difusión de numerosos trabajos para evaluar el NOi en el SDRA, que tuvieron su auge en la década de los 90, demostrando que cuando se inhalaba a bajas dosis (5-80 ppm), rápidamente producía una vasodilatación pulmonar selectiva de los alveolos ventilados, y con ello una mejoría de la hipertensión pulmonar y aumento en la oxigenación arterial¹⁰⁻¹². Estos hallazgos proporcionaron un nuevo impulso a investigadores como Gerlach *et al.*³¹ que evaluaron la respuesta de sujetos con SDRA grave al NOi mediante curvas de dosis respuesta. Los resultados mostraron una mejora de la oxigenación y una reducción en el uso de oxigenación por membrana extracorpórea en el grupo de NOi, aunque sin diferencias en la duración de la ventilación mecánica.

No obstante la creencia de que la mejora del intercambio gaseoso tendría repercusión en el pronóstico de los pacientes fomentó el desarrollo posterior de diversos ensayos clínicos aleatorizados¹³⁻²² (Tabla 1). Estos trabajos demostraron que la inhalación de NO en el SDRA mejora la oxigenación arterial de forma transitoria, aunque fallaron en confirmar una mejora en la supervivencia o en la morbilidad de pacientes críticos. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas también han confirmado el incremento en la oxigenación pero no han evidenciado una reducción de la mortalidad o de los días libres de ventilación mecánica²³⁻³⁰.

Limitaciones de la evidencia disponible

El aumento en la oxigenación objetivado con el NOi no se ha traducido en una mejora en el pronóstico en términos clínicamente relevantes como en la supervivencia. Algunos autores afirman que estos resultados obtenidos de ensayos clínicos pequeños de poca potencia pueden tener limitaciones significativas, y sus resultados pueden servir más para generar hipótesis que para confirmarlas⁴. De hecho, la mayor crítica a estos estudios es que no distinguen entre SDRA severo o moderado, bajo la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa, y que este subgrupo ha sido pobremente representado en los ensayos clínicos^{32,33}. Sin embargo, recientemente un metaanálisis³⁰ examinó el efecto del NOi en la mortalidad por subgrupos definidos por la severidad de la hipoxemia sobre 9 ensayos clínicos y 1142 pacientes, sin encontrar beneficio según la severidad del grupo. El análisis de subgrupos mostró que la terapia con NOi no reduce la mortalidad en pacientes con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal ≤ 100 mm Hg (RR 1.01 [IC 95%, 0.78-1.32]; $p = 0.93$; $n = 329$; 6 ensayos) o aquellos con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ basal > 100 mm Hg (RR 1.12 [IC 95%, 0.89-1.42]; $p = 0.33$; $n = 740$; 7 ensayos). Tampoco se identificó ningún umbral de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (incrementos de 10 mm Hg entre 70 y 200 mm Hg) en el que los pacientes tratados con NOi tuvieron menor mortalidad respecto a los controles. Una limitación de este estudio según los autores es que incluyó sólo 329 pacientes en el subgrupo SDRA severo, lo que limita el poder estadístico para detectar verdaderas diferencias de mortalidad entre subgrupos.

Otras limitaciones de estas revisiones derivan de la falta de homogeneidad de los pacientes incluidos entre los diferentes ensayos, en parte debido a la carencia, hasta hace relativamente pocos años, de una definición universal de SDRA que mejorara la coherencia entre la investigación y la práctica clínica. Además existe una falta de homogeneidad en la indicación y en el tratamiento, con diferentes métodos de administración del NOi y diferentes dosis entre los ensayos³, lo que complica su comparación para la extracción de conclusiones significativas (Tabla 1). Además, en la actualidad se sabe que la estrategia ventilatoria empleada para el manejo

del paciente con insuficiencia respiratoria aguda influye significativamente en la evolución de la enfermedad, si bien este hallazgo se descubrió posteriormente a la realización de muchos de estos estudios, en los que los pacientes fueron ventilados con un volumen tidal por encima del recomendado de 6 ml kg^{-1} . Las pequeñas mejoras en la oxigenación debido al NOi pueden estar enmascaradas por los efectos deletéreos de una estrategia ventilatoria no protectora, usada en la mayoría de los ensayos, y que no limita volumen tidal o presión en vía aérea. Quizás una ventilación protectora en el contexto del uso del NOi hubiera ofrecido unos resultados más positivos en cuanto a parámetros pronósticos^{4,34}.

Por otro lado, la mortalidad de los pacientes con SDRA está más relacionada con eventos como sepsis o disfunción multiorgánica que con la propia hipoxemia³⁵. El hecho de que la mejora en la oxigenación objetivada con el uso del NOi no se haya traducido en una mejora en la mortalidad puede estar influenciada por este motivo⁴. Además la mayoría de los tratamientos investigados para el SDRA se focalizan en parámetros pronósticos a corto plazo como la mortalidad. Sin embargo, los pacientes que sobreviven al SDRA pueden tener secuelas pulmonares a largo plazo como trastornos obstructivos, restrictivos y alteraciones en el intercambio gaseoso, que pueden comprometer su calidad de vida. No está claro el verdadero impacto que puede tener el NOi en estos parámetros³⁶. En 2004, Taylor *et al.*²² evaluaron la eficacia de bajas dosis de NOi (5 ppm) en 385 pacientes críticos con lesión pulmonar aguda moderada/severa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 250$) de 46 hospitales encontrando un transitorio aumento de la PaO_2 sin beneficio en la mortalidad o días libres de ventilación mecánica. Sin embargo, un seguimiento posterior desarrollado como parte del estudio original, mostró a los 6 meses en los supervivientes del SDRA que habían sido tratados con NOi mejores valores en pruebas funcionales respiratorias que los tratados con placebo³⁶. No obstante, la validez del estudio se limita por la pérdida de seguimiento de la mayoría de los supervivientes y la falta de información acerca del consumo de tabaco. Está por determinar los efectos del NOi en la función pulmonar a largo plazo de pacientes con SDRA, y por tanto en su morbilidad y calidad de vida. No obstante, la mejora en la oxigenación demostrada con el uso del NOi podría justificar por sí misma su empleo en algunos pacientes con SDRA severamente hipoxémicos³⁴.

Uso y recomendaciones actuales

Tras el auge de los numerosos trabajos publicados acerca del NOi a mediados de la década de los 90, comenzó a extenderse la terapia con NOi a diversas patologías como la hipertensión pulmonar persistente neonatal, la cirugía cardíaca infantil y adulta, o el SDRA³⁴. De hecho, a finales de la década de los 90, un grupo de trabajo del NOi en la UCI de la *European Society of*

Tabla 1. Características de los principales ensayos clínicos de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con lesión pulmonar aguda (LPA) y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)

Estudio	Pacientes/ Centros	Estudio Aleatorizado	Criterios de inclusión	Detalles de administración del NOi	Estrategia de ventilación
Dellinger et al., 1998 ¹³	177 adultos/ 30	Sí	SDRA < 72h, criterios AECC, FIO ₂ ≥ 0.5, PEEP ≥ 8	n = 120 Dosis 1.25, 5, 20, 40, 80 ppm, durante 28 días o hasta extubación	Protocolo estandarizado (Pplat <35; PEEP hasta optimizar complianza)
Michael et al., 1998 ¹⁴	37 adultos y 3 niños/ 1	Sí	Criterios AECC para SDRA, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150 y FIO ₂ ≥ 0.8 ≥ 12h o ≥ 0.65 ≥ 24h	n = 20 Titulación cada 6h (5, 10, 15, 20 ppm) durante 24h, después a criterio clínico Dosis media 13 ppm.	Modo ventilatorio sin cambios durante estudio, PEEP similar durante 72h
Troncy et al., 1998 ¹⁵	30 adultos/ 1	Sí	Lung injury score ≥ 2.5	n = 15 Titulación inicial (2.5, 5, 10, 20, 30, 40 ppm cada 10 min) y titulación diaria hasta criterios de oxigenación y PEEP. Dosis media 5.3 ppm. Duración media 8 días.	Protocolo estandarizado (Vt: 10 mL/kg, PaCO ₂ ≤ 35–45, PEEP ≤ 15, PaO ₂ > 85)
Lundin et al., 1999 ¹⁶	180 adultos/ 43	Sí	Respondedores a NOi con infiltrados radiológicos, ventilación mecánica 18- 96h, PaO ₂ /FIO ₂ < 165, PEEP >5, Pplat >10	n = 93 1–40 ppm, menor dosis efectiva Dosis media 9 ppm. Duración media 9 días.	A criterio clínico. Ventilación controlada por presión o volumen, I:E ratio 1:2 a 2:1
Payen et al., 1999 ¹⁷	203 adultos/ 23	Sí	Criterios AECC para SDRA, Lung injury score 2-3 tras 24h de "optimización terapéutica"	n = 105 10 ppm, hasta criterios de oxigenación y PEEP. Mediana duración 5 días.	Variable
Cuthbertson et al., 2000 ¹⁸	30 adultos/ 1	Sí	Infiltrados radiológicos, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 22 kPa, PEEP ≥ 5, Pplat >10, POAP <18	n = 15 Titulación de dosis (0, 2, 10, 40 ppm) hasta incremento de PaO ₂ / FIO ₂ ≥ 25%. Dosis media 10 ppm. Mediana duración 10.6 días.	Protocolo estandarizado
Mehta et al., 2001 ¹⁹	14 adultos/ 1	Sí	SDRA ≤ 5 días, infiltrados radiológicos bilaterales, PaO ₂ /FIO ₂ < 200, PEEP ≥ 8, PAOP <18	n = 8 Titulación diaria (5, 10, 20 ppm cada 30 minutos) durante 4 días para mayor PaO ₂ /FIO ₂ hasta PaO ₂ /FIO ₂ > 200 o FIO ₂ < 0.5. Mediana de dosis 5-10 ppm. Duración media 8 días.	A criterio clínico
Gerlach et al., 2003 ²⁰	40 adultos/ 1	Sí	Criterios AECC para SDRA, duración ventilación mecánica ≥ 48 horas FIO ₂ ≥ 0.6, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 150, PEEP ≥10, PAOP ≤ 18	n = 20 10 ppm, titulación dosis respuesta diaria hasta inicio del destete	Protocolo estandarizado
Park et al., 2003 ²¹	23 adultos/ 1	No	Criterios AECC para SDRA Una maniobra de reclutamiento previa (presión 30–35 cm H ₂ O durante 30 segundos)	n =6 5 ppm, duración media 8.2 días	Protocolo estándarizado (Vt 6 mL/kg, FR 20–25, PLAP ≤ 30 cm H ₂ O, PEEP para optimizar PaO ₂ /FIO ₂)
Taylor et al., 2004 ²²	385 adultos/ 46	Sí	Criterios AECC para LPA modificados, duración ≤ 3 días, PaO ₂ /FIO ₂ ≤ 250, infiltrados radiológicos bilaterales, PAOP ≤ 18, FIO ₂ 0.5–0.95 con PEEP ≥ 8	n = 192 5 ppm hasta criterios de oxigenación o PEEP o fin del estudio (28 días)	Protocolo estándar (PEEP optimizada, Ppla ≤ 35)

LPA: lesión pulmonar aguda, Pplat: presión *plateau* o presión media en la vía aérea, AECC: American European Consensus Conference, POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar (en cm H₂O), PEEP: presión positiva al final de la espiración (en cm H₂O), PaO₂/FIO₂: ratio presión arterial de oxígeno/fracción inspiratoria de oxígeno (en mm Hg), Vt: volumen tidal, FR: frecuencia respiratoria

Intensive Care Medicine (ESICM) exploraron la práctica clínica del uso de NOi en UCI a través de un cuestionario, que respondieron 310 facultativos de 21 países³⁷. De éstos, más de un 60% declararon usar la terapia con NOi (63.2%), entre cuyos especialistas predominaban intensivistas, pediatras y anestesiólogos.

Sin embargo, en pacientes con SDRA, su repercusión clínica y pronóstica no ha alcanzado el éxito esperado. En 2005 un grupo de expertos organizados por la ESICM y por la Sociedad Europea de anestesiólogos cardiotorácicos establecieron unas recomendaciones acerca de la terapia con NOi en adultos en el ámbito perioperatorio y cuidados críticos. En el caso concreto del SDRA, mencionan que su uso rutinario no puede ser recomendado si bien considera que es razonable su uso como tratamiento de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa³². La reciente publicación de los resultados de un metaanálisis que parecen desestimar la creencia de que el mayor beneficio se obtiene en pacientes con hipoxemia severa³⁰, continúan fomentando la idea de relegar el uso del NOi en pacientes con SDRA a situaciones extremas^{1,30}.

Las indicaciones terapéuticas aprobadas por la Agencia Española del Medicamento para el uso del NOi son el tratamiento de neonatos de más de 34 semanas de gestación con insuficiencia respiratoria hipóxica asociada a evidencia clínica o ecocardiográfica de hipertensión pulmonar, y el tratamiento de la hipertensión pulmonar peri y postoperatoria en cirugía cardíaca³⁸. En la actualidad no existe indicación aprobada para su uso en pacientes adultos con SDRA, por lo que su utilización precisa de un consentimiento informado (figura 2). A pesar de ello, se sigue usando de forma extensa (indicación *off-label*) como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria. Por ejemplo, se usó en más de un 20% de los pacientes incluidos en un gran ensayo clínico publicado en 2010 sobre el uso de relajantes neuromusculares en pacientes con SDRA³⁹. Así mismo, se utilizó como tratamiento durante la pandemia del virus Influenza A (H1N1) de 2009 en el 32% de los pacientes con hipoxemia refractaria antes de la administración del ECMO en Australia y Nueva Zelanda⁴⁰ y como terapia de rescate en hasta 14% de pacientes críticos en Canadá⁴¹, si bien se documentó un escaso uso en España y algunas series de Latinoamérica⁴².

En base a lo anterior, parece razonable la terapia con óxido nítrico inhalado como medicamento de uso compasivo en forma de alternativa terapéutica fuera de indicación habitual, en pacientes con SDRA que presentan una hipoxemia refractaria severa.

Tratamiento combinado

El NOi mejora la relación ventilación perfusión en las regiones pulmonares aireadas, por lo que el uso de maniobras de reclutamiento para conseguir la apertura de unidades alveolares terminales previamente atelectásicas mejora su utilidad con un efecto sinérgico en el incremento de la PaO₂⁴³. Entre estas maniobras de re-

clutamiento se encuentran la utilización de niveles de PEEP (presión positiva al final de la espiración) adecuados (permite convertir los pacientes no respondedores al NOi en respondedores)⁴⁴, la ventilación en posición decúbito prono⁴⁵, y la ventilación de alta frecuencia⁴⁶. Si bien no se ha evaluado la repercusión de este sinergismo en el pronóstico de los pacientes con SDRA, es relevante la importancia de las maniobras que permitan evitar atelectasias para permitir al NOi mejorar el intercambio gaseoso mediante una vasodilatación pulmonar selectiva en el mayor número posible de alveolos aireados.

Con respecto al uso de catecolaminas, se ha hipotetizado que los pacientes sépticos pueden tener una inadecuada respuesta al NOi debido a la influencia de las catecolaminas endógenas y exógenas sobre la vasculatura pulmonar, si bien en algunos estudios se ha puesto de manifiesto que la condición de sepsis no modifica la respuesta del NOi en la PaO₂/FiO₂¹⁴, y que el efecto del NOi no se ve influenciado por la administración de vasopresores como la noradrenalina⁴⁷.

Dosificación

En adultos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar asociada a cirugía cardíaca la dosis inicial de NOi recomendada en ficha técnica es de 20 ppm de gas inhalado. Esta dosis puede aumentarse hasta 40 ppm como dosis máxima si la dosis mínima no ha producido suficientes efectos clínicos³⁸. Sin embargo, en el caso de pacientes con SDRA la dosificación es controvertida. En este contexto diversos trabajos han estudiado la respuesta en la oxigenación tras la administración de diferentes concentraciones de NOi. Los resultados contrastan entre sí, de manera que la respuesta observada (aumento de la oxigenación o disminución de la presión arterial pulmonar) varía ampliamente con distintas dosis y tiempos de tratamiento evaluados^{11,20,31,48-52}.

El máximo beneficio en la oxigenación se ha documentado con dosis entre 0.1 a 2 ppm⁴⁸⁻⁴⁹ y con dosis menores de 20 ppm³¹ o menores de 40 ppm^{11,50}. Por otro lado también se ha objetivado un empeoramiento de la oxigenación con dosis por encima de 20 ppm⁵² o incluso de 10 ppm^{20,31}. Tampoco es concordante la relación entre la dosis del NOi y la respuesta en la oxigenación (curva dosis respuesta), que contrasta en pequeños ensayos en los que se ha descrito tanto un efecto dosis dependiente^{48,49}, no dosis dependiente con una mejoría en la oxigenación variable^{11,50}, o con diferencias interindividuales^{51,52}. Gerlach *et al.*²⁰ objetivaron un desplazamiento progresivo de la curva de dosis-respuesta hacia la izquierda en pacientes con SDRA que recibieron NOi continuamente durante varios días. Un pequeño porcentaje pacientes con SDRA son no respondedores al NOi al no incrementar la oxigenación de forma relevante con dosis de hasta 20 ppm⁵².

Además, no queda claro en la literatura el parámetro que debe considerarse como respuesta favorable, que

varía desde un descenso en la FiO₂ del 15%¹⁴, un aumento de pO₂ superior al 10%³ o al 20%¹³, o un incremento de la PaO₂/FiO₂ de al menos un 20%³³. No obstante, teniendo en cuenta su rápido comienzo de acción, esta mejora clínicamente significativa en la oxigenación debe demostrarse en la primera hora de la terapia para justificar continuar con su uso³³.

Esta falta de concordancia en la búsqueda de la óptima dosificación del NOi en pacientes con SDRA queda patente en un metaanálisis recientemente publicado que evalúa el efecto del NOi en la mortalidad hospitalaria de pacientes con SDRA grave³⁰. Los 9 ensayos clínicos analizados muestran variabilidad de las dosis de NOi utilizadas. Cuatro ensayos usaron una dosis fija de 5^{21,22} y 10^{17,20} ppm, un ensayo randomizó pacientes a diferentes dosis (1.25-80 ppm)¹³, y el resto de trabajos usaron la dosis más baja con la que se lograba una respuesta en la oxigenación (dosis media de 5.3¹⁵, 9¹⁶, 13¹⁴, o 5-10¹⁹ ppm).

Resulta por tanto complicado extraer conclusiones acerca de la dosis ideal de NOi en pacientes con SDRA, que debería titularse diariamente en cada paciente³³, administrándose la dosis mínima eficaz mediante disminuciones lentas siempre que la oxigenación arterial sistémica siga siendo adecuada con cada reducción^{32,53}.

Seguridad

La administración de dosis terapéuticas de NOi parece segura en términos de formación de NO₂ y toxicidad por metahemoglobinemia. No hay evidencia de toxicidad directa por NOi ni de efectos secundarios graves a dosis clínicamente relevantes²⁷⁻²⁹. No obstante, deben tenerse unas precauciones de seguridad, y la técnica de administración debe minimizar la cantidad de NO₂ administrado al paciente y la exposición ambiental a los trabajadores sanitarios^{32,49}.

Metahemoglobina

En voluntarios sanos la inhalación de NOi a dosis muy superiores a las terapéuticas (hasta 128 ppm) no se asoció con niveles de metahemoglobinemia clínicamente significativas (superiores al 5%), objetivándose la elevación de los máximos niveles a las 3-5 horas del comienzo del NOi⁵⁴. En pacientes críticos con SDRA, pueden detectarse niveles de metahemoglobina superiores al 5% con altas concentraciones de NOi (40 y 80 ppm), siendo extremadamente rara una metahemoglobinemia severa, que no se ha objetivado con dosis terapéuticas (< 20 ppm) en revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹. Debe evitarse el uso de NOi en pacientes con déficit de metahemoglobina reductasa, y monitorizarse la metahemoglobinemia basal y a las 4-6 horas del comienzo de la terapia y de forma diaria, disminuyendo la dosis en caso de objetivarse una metahemoglobinemia > 5% (32,38,49). La metahemoglobinemia que no desaparezca tras la reducción o inte-

rrupción de la terapia o que comprometa la oxigenación puede tratarse con vitamina C, N-acetilcisteína, tocoferol, azul de metileno o exanguinotransfusión en función de la situación clínica³⁸.

Dióxido de nitrógeno (NO₂)

NO se oxida en presencia de oxígeno para formar NO₂, un gas altamente tóxico, cuyos niveles por encima de 2 ppm pueden incrementar la permeabilidad alveolar, y por encima de 10 ppm producir daño pulmonar severo³. La tasa de conversión de NO en NO₂ es directamente proporcional a la concentración del NO, a la concentración del O₂, y al tiempo de contacto entre NO y O₂, por lo que la administración de NOi debe realizarse con un sistema de liberación continua o sincronizada con la inspiración, cerca del circuito del paciente (en la rama inspiratoria), y de forma monitorizada distalmente al punto de administración^{32,55}.

En un ensayo clínico se objetivó un aumento de las concentraciones de NO₂ en tres pacientes que habían recibido concentraciones superiores a 80 ppm durante varios días¹³. No obstante, en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane no se ha observado riesgo aumentado de formación de NO₂ con dosis por debajo de 80 ppm en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹.

En tratamientos prolongados se aconseja reducir la concentración de NOi a 10 ppm o menos para reducir la exposición al potencial tóxico NO₂³². Según la ficha técnica el límite superior de exposición (exposición media) al NO del personal determinado por la legislación laboral es de 25 ppm durante 8 horas (30 mg m⁻³-1) en la mayoría de los países y el límite correspondiente para NO₂ es de 2-3 ppm (4-6 mg m⁻³-1)³⁸.

Insuficiencia renal

Dos metaanálisis mostraron un riesgo aumentado de disfunción renal con el uso de NOi^{27,29}. No obstante los propios autores indican que se carecía de una clasificación uniformemente aceptada como RIFLE o AKIN que hubiera incrementado la validez de los resultados, y que la interpretación debe ser cautelosa en base a que el resultado deriva de una análisis *post hoc* y a que es potencialmente objeto de un sesgo de publicación al no haberse obtenido datos de función renal en algunos de los ensayos analizados.

Coagulopatía

Aunque se ha documentado alteración del tiempo de hemorragia con el uso del NOi⁵⁶, así como una atenuación de la agregación plaquetaria en pacientes con SDRA (que no cambió el tiempo de sangrado incluso con fracciones de NOi por encima de 100 ppm)⁵⁷, los datos en humanos adultos son contradictorios y no se ha encontrado un aumento del riesgo de sangrado ni de eventos hemorrágicos en recientes metaanálisis y revisiones Cochrane²⁷⁻²⁹.

INDICACIÓN

- Pacientes con SDRA en ventilación mecánica invasiva que presentan una hipoxemia refractaria severa, cuando se mantiene una insuficiencia respiratoria persistente con una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ o una $\text{Pplat} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$, una vez que se haya optimizado el soporte respiratorio con una adecuada estrategia ventilatoria bajo medidas neumoprotectoras y ventilación en pronó.
- Podrá individualizarse en determinadas circunstancias en las que el paciente tiene un alto riesgo de muerte o perjuicio por hipoxemia a pesar de otros tratamientos disponibles o cuando otras alternativas terapéuticas como la ventilación en pronó están contraindicadas^{30,32,34}.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Se entregará una hoja de consentimiento informado al representante legal para su autorización.

ADMINISTRACIÓN

- Durante la ventilación mecánica invasiva, después de su dilución con una mezcla de oxígeno/aire, utilizando un equipo aprobado, que debe proporcionar una concentración constante de NOi en la rama de inspiración del circuito del ventilador.
- La terapia debe estar disponible tanto para ventilación manual (por ejemplo durante el transporte o una reanimación) como para sistema de emergencia (suministro eléctrico y sistema de reserva)^{32,38,49}.

DOSIFICACIÓN

- Comenzar a 5 ppm, incrementable a 10-20 ppm, ajustando cada dosis después de 10 minutos como mínimo. No se excederá nunca la dosis máxima de 40 ppm^{32,33,38,49}.
- La respuesta favorable (aumento de $\text{PaO}_2 > 20\%$) debe demostrarse dentro de la primera hora de la terapia. En caso de no objetivar mejoría a pesar de haber incrementado la dosis su uso no está justificado:
 - o Inicio a 5 ppm y extraer gasometría arterial en 30 minutos. Respuesta a 5 ppm:
 - PaO_2 aumenta $> 20\%$: continuar a 5 ppm.
 - PaO_2 aumenta $< 20\%$: aumentar a 10-20 ppm y gasometría de control en 30 minutos.
- La dosis debe titularse diariamente, administrando la dosis mínima eficaz que mantiene una adecuada oxigenación arterial sistémica. Intentar un descenso de 5-10 ppm:
 - o PaO_2 postdestete disminuye $< 20\%$ de la PaO_2 predestete: mantener dosis y esperar al intervalo de horas para intentar bajar al siguiente valor.
 - o PaO_2 postdestete disminuye $> 20\%$ de la PaO_2 predestete: incrementar la dosis de NOi hasta predestete.
- Se disminuirá la dosis de NOi si la metahemoglobinemia es $> 5\%$ o el NO_2 es $> 1 \text{ ppm}$.

MONITORIZACIÓN

- Sistema de monitorización continuo con alarmas para NOi ($\pm 2 \text{ ppm}$ de la dosis prescrita) y NO_2 (0,5 ppm) (32,38,49,56).
 - o Si el NO_2 es $> 0,5 \text{ ppm}$, en el intervalo de dosis de $< 20 \text{ ppm}$ de NOi, debe revisarse el sistema de administración por si su funcionamiento fuera defectuoso, debe calibrarse de nuevo el analizador de NO_2 y, si es posible, deben reducirse la dosis y/o la FiO_2 .
 - o Si en cualquier momento, la concentración de NO_2 supera la 1 ppm, deberá reducirse inmediatamente la dosis de NOi.
- SatO_2 , TA invasiva, FC.
- Gasometrías arteriales de control a los 30 minutos del comienzo de la terapia y cada 8-12 horas.
- Mantener metahemoglobinemia $< 5\%$ y $\text{NO}_2 < 1 \text{ ppm}$.
- Analítica diaria de control (plaquetas, función renal y tiempos de coagulación).

RETIRADA

Se intentará retirar gradualmente el tratamiento con NOi una vez que la oxigenación haya mejorado y se haya estabilizado. Su retirada definitiva debe considerarse si el paciente presenta una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150$ con uso de $\text{FiO}_2 < 0.8$.

- De 20 ppm hasta 5 ppm, descendiendo 5-10 ppm (secuencia 20-10-5): disminuir cada 8-12 horas.
- De 5 ppm hasta 1 ppm, descendiendo 2 ppm (secuencia 5-3-1): disminuir cada 6-8 horas.
- Mantener durante 30 minutos al menos a 1 ppm, vigilando continuamente SatO_2 , TA invasiva, FC y TA, para después realizar la desconexión.

Figura 1. Esquema de recomendaciones propuesto para el uso de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia refractaria severa.

Fenómeno de rebote

Debe evitarse la retirada súbita del NOi³², ya que se han observado en algunos pacientes un fenómeno de rebote con hipertensión pulmonar aguda, colapso hemodinámico y empeoramiento de la oxigenación⁵⁸, que es debido a una inhibición reversible de la NOS endote-

lial por el NOi³. La retirada debe realizarse por tanto de forma gradual, al menos cada 12 horas, una vez que la oxigenación haya mejorado y el paciente esté estable, con una dosis baja de NOi (5 ppm). Posteriormente la dosis debe reducirse progresivamente durante 6-12 horas hasta 1 ppm, que se mantendrá durante 30 minutos vigilando continuamente la tensión arterial, la frecuen-

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL USO COMPASIVO DE ÓXIDO NÍTRICO INHALADO**¿Qué es el óxido nítrico y para qué se usa?**

El óxido nítrico es una molécula presente en muchas células de todos los mamíferos, que interviene entre muchas otras funciones en el proceso de relajación de los vasos sanguíneos del cuerpo humano.

Es un gas, y se usa para el tratamiento de recién nacidos que presentan una disminución del oxígeno en la sangre debido a una insuficiencia pulmonar asociada con una presión arterial elevada en los pulmones. También se usa a cualquier edad en pacientes con hipertensión pulmonar relacionada con cirugía cardíaca.

¿Por qué queremos usar óxido nítrico inhalado?

Cuando se inhala, puede mejorar el flujo sanguíneo a través de los pulmones, lo que puede contribuir a aumentar la cantidad de oxígeno que llega a la sangre.

Este aumento del oxígeno es el objetivo que pretendemos conseguir.

¿Cómo se administra el óxido nítrico inhalado?

El óxido nítrico inhalado se administra de forma continua en forma de gas a la mezcla de aire y oxígeno que se le suministra al paciente por medio del respirador durante la ventilación artificial. Esto se realiza mediante un sistema diseñado que garantice la cantidad correcta. El personal médico de la unidad determinará la dosis más adecuada.

El tratamiento puede prolongarse durante varios días. Se buscará la dosis mínima eficaz, sin embargo el óxido nítrico inhalado no siempre resulta efectivo, por lo que se suspenderá el tratamiento si no se consigue el efecto deseado.

¿Qué efectos secundarios pueden aparecer?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos aunque no todas las personas los sufran. A las dosis comúnmente utilizadas se considera un fármaco seguro y no se han comunicado efectos secundarios graves.

- Puede afectar a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre por el aumento de una sustancia llamada metahemoglobina, que se vigilará mediante análisis de sangre y, en caso necesario, se reducirá la dosis.
- Puede reaccionar con el oxígeno y formar dióxido de nitrógeno que puede causar una irritación grave de las vías respiratorias. Se realizará una monitorización del dióxido de nitrógeno y, si detectan valores elevados, se reducirá el tratamiento.
- Disminución en el número o agregación de plaquetas (componentes que ayudan a coagular la sangre) o alteración de la coagulación.
- Algunos estudios han manifestado un aumento del riesgo de insuficiencia renal.
- Cuando se interrumpe repentinamente el tratamiento puede aparecer hipotensión arterial, un aumento de la presión en los pulmones y un empeoramiento en la oxigenación, por lo que se tendrá la precaución de reducir la dosis progresivamente.

AUTORIZACIÓN

Dcon DNI.....

comprendo la información aportada y **autorizo** ser tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

Dcon DNI..... como **representante legal** de D comprendo la información aportada y **autorizo** a que sea tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

Miembro del equipo médico que informa:

Firma del médico

Firma del paciente / representante

En , a.....de.....de.....

REVOCACIÓN

Dcon DNI..... como paciente/representante legal de D.....

revoco mi consentimiento para ser tratado con óxido nítrico inhalado como alternativa terapéutica fuera de indicación habitual.

Firma del médico

Firma del paciente / representante

En , a.....de.....de.....

Figura 2. Propuesta de modelo de consentimiento informado para el uso compasivo de óxido nítrico inhalado (NOi) en pacientes adultos con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) con hipoxemia refractaria severa.

cia cardíaca y la SatO₂, para después realizar la desconexión³⁸ (Figura 1).

Otros

Aunque no se han llevado a cabo estudios de interacción, no se puede descartar una interacción clínicamente significativa con sustancias donantes de NO (anestésicos locales, nitroprusiato, nitroglicerina, etc.) o con otros vasodilatadores que actúan a través de los sistemas GMPC o AMPc, que deben utilizarse con precaución³⁸.

El tratamiento con NOi puede elevar el gradiente transpulmonar en determinadas situaciones y agravar la insuficiencia cardíaca en situaciones de derivación sanguínea izquierda-derecha, por lo que debe ser utilizado con precaución en estos pacientes y en aquéllos con deterioro de la función ventricular izquierda y una presión capilar pulmonar basal elevada^{4,32,38}.

Esquema propuesto de uso

En base a la evidencia actual, actualmente no se recomienda el uso rutinario del NOi en pacientes adultos con SDRA. Debería considerarse su uso en determinadas circunstancias en las que el paciente tiene un alto riesgo de muerte o perjuicio por hipoxemia a pesar de otros tratamientos disponibles (30,32,34). El beneficio en el aumento de la oxigenación puede proporcionar un valioso tiempo que sea necesario para la resolución del proceso que generó el daño, para optimizar la estrategia ventilatoria o para instaurar otras modalidades de tratamiento como la oxigenación por membrana extracorpórea. Además, existen determinados pacientes con hipoxemia grave refractaria que también podrían beneficiarse de un aumento en la oxigenación mediante tratamientos como el NOi, en los que no se pueden implementar algunas terapias que mejoran el intercambio gaseoso (PEEP, posición prona) por estar contraindicadas o suponer un riesgo excesivo (por ejemplo hipertensión intracraneal o inestabilidad de la columna cervical). Su utilización para esta indicación, como terapia de rescate frente a la hipoxemia refractaria en pacientes adultos con SDRA óptimamente ventilados, precisa de un consentimiento informado (Figura 2).

En la Figura 1 se expone un esquema de recomendaciones para el uso de NOi en pacientes con SDRA con hipoxemia refractaria severa que incluye aspectos como la indicaciones de administración y retirada, dosificación y monitorización. La implementación de un protocolo de uso y retirada puede reducir los costes directos asociados con su empleo⁵⁹.

Perspectiva futura de investigación

Las perspectivas para la búsqueda de futuros ensayos clínicos que evalúen la terapia con NOi en el SDRA no son buenas³⁰. Si bien numerosas terapias farmacológicas se

continúan investigando para el tratamiento de pacientes con SDRA, en el caso del NOi, a tenor de la evidencia disponible con ausencia de beneficio en parámetros como mortalidad o duración de ventilación mecánica²³⁻³⁰, su alto coste (marcadamente incrementado tras su aprobación como producto farmacéutico y su patente por la industria)⁶⁰, posible riesgo asociado de disfunción renal^{27,29}, el pequeño número de pacientes con hipoxemia severa como para detectar un tratamiento efectivo³⁰, y la existencia de alternativas terapéuticas que claramente han demostrado beneficios clínicos como la ventilación protectora o la ventilación en prono¹, es improbable que se desarrollen futuros ensayos clínicos que evalúen estrategias de dosificación y duración del NOi en pacientes severamente hipoxémicos, si no es en conjunción con otras intervenciones que claramente han demostrado beneficio en el SDRA^{30,34}.

Conclusiones

El NOi en pacientes con SDRA causa una inmediata vasodilatación pulmonar selectiva mejorando la oxigenación arterial, aunque no ha demostrado una mejora en la supervivencia o en la morbilidad de pacientes críticos. Si bien su uso rutinario no puede ser recomendado, continúa siendo usado como una opción segura y es razonable su administración como tratamiento de rescate en pacientes con hipoxemia refractaria severa.

Financiación

Sin financiación.

Agradecimientos y conflicto de interés

Sin agradecimientos ni conflicto de interés.

Referencias

1. Delgado Martín M, Fernández Fernández R. Estrategias frente a la hipoxemia refractaria en el síndrome de dificultad respiratoria del adulto. *Med Intensiva*. 2013;37(6):423-30.
2. Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* 2005; 353(25):2683-95.
3. Puri N, Dellinger RP. Inhaled nitric oxide and inhaled prostacyclin in acute respiratory distress syndrome: what is the evidence? *Crit Care Clin*. 2011;27(3):561-87.
4. Creagh-Brown BC, Griffiths MJ, Evans TW. Bench-to-bedside review: Inhaled nitric oxide therapy in adults. *Crit Care*. 2009;13(3):221.
5. Hogman M, Frostell CG, Hedenstrom H, Hedenstierna G. Inhalation of nitric oxide modulates adult human bronchial tone. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(6 Pt 1):1474-8
6. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
7. Ignarro LJ, Byrns RE, Buga GM, Wood KS. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res*. 1987;61(6):866-79.

8. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet*. 1991;338(8776):1173-4.
9. Rossaint R, Falke KJ, López F, Slama K, Pison U, Zapol WM. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993;328(6):399-405.
10. Gerlach H, Pappert D, Lewandowski K, Rossaint R, Falke KJ. Long-term inhalation with evaluated low doses of nitric oxide for selective improvement of oxygenation in patients with adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 1993;19(8):443-9.
11. Bigatello LM, Hurford WE, Kacmarek RM, Roberts JD Jr, Zapol WM. Prolonged inhalation of low concentrations of nitric oxide in patients with severe adult respiratory distress syndrome. Effects on pulmonary hemodynamics and oxygenation. *Anesthesiology*. 1994;80(4):761-70.
12. Young JD, Brampton WJ, Knighton JD, Finfer SR. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure in adults. *Br J Anaesth*. 1994;73(4):499-502.
13. Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, Straube RC, Hauser DL, Criner GJ, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. *Crit Care Med*. 1998;26(1):15-23.
14. Michael JR, Barton RG, Saffle JR, Mone M, Markewitz BA, Hillier K, et al. Inhaled nitric oxide versus conventional therapy: effect on oxygenation in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1372-80.
15. Troncy E, Collet JP, Shapiro S, Guimond JG, Blair L, Ducruet T, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(5 Pt 1):1483-8.
16. Lundin S, Mang H, Smithies M, Stenqvist O, Frostell C. Inhalation of nitric oxide in acute lung injury: results of a European multicentre study. The European Study Group of Inhaled Nitric Oxide. *Intensive Care Med*. 1999;25(9):911-9.
17. Payen D, Vallet B, Group d'étude du NO dans l'ARDS. Results of the French prospective multicentric randomized double-blind placebo-controlled trial on inhaled nitric oxide (NO) in ARDS [abstract]. *Intensive Care Med* 1999;25(Suppl 1):S166
18. Cuthbertson BH, Galley HF, Webster NR. Effect of inhaled nitric oxide on key mediators of the inflammatory response in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2000;28(6):1736-41.
19. Mehta S, Simms HH, Levy MM, Hill NS, Schwartz W, Nelson D, et al. Inhaled nitric oxide improves oxygenation acutely but not chronically in acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *J Appl Res Clin Exp Ther* 2001;1(2):73-84
20. Gerlach H, Keh D, Semmerow A, Busch T, Lewandowski K, Pappert DM, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(7):1008-15.
21. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-26.
22. Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, Straube RC, Criner GJ, Davis K Jr, et al; Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(13):1603-9.
23. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2003;97(4):989-98.
24. Sokol J, Jacobs SE, Bohn D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002787.
25. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004477.
26. Adhikari N, Burns KE, Meade MO. Pharmacologic treatments for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *Treat Respir Med*. 2004;3(5):307-28.
27. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007;334(7597):779.
28. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(7):CD002787.
29. Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anesth Analg*. 2011;112(6):1411-21.
30. Adhikari NK, Dellinger RP, Lundin S, Payen D, Vallet B, Gerlach H, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
31. Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, Falke KJ. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993;23(8):499-502.
32. Germann P, Braschi A, Della Rocca G, Dinh-Xuan AT, Falke K, Frostell C, et al. Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Intensive Care Med*. 2005;31(8):1029-41.
33. Roch A, Hraiech S, Dizier S, Papazian L. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013;3(1):20.
34. Rossaint R, Lewandowski K, Zapol WM. Our paper 20 years later: Inhaled nitric oxide for the acute respiratory distress syndrome-discovery, current understanding, and focussed targets of future applications. *Intensive Care Med*. 2014;40(11):1649-58.
35. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest*. 2005;128(2):525-32.
36. Dellinger RP, Trzeciak SW, Criner GJ, Zimmerman JL, Taylor RW, Usansky H, et al. Association between inhaled nitric oxide treatment and long-term pulmonary function in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012;16(2):R36.
37. Beloucif S, Payen D. A European survey of the use of inhaled nitric oxide in the ICU. Working Group on Inhaled NO in the ICU of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):864-77.
38. Ficha técnica de óxido nítrico INOmax 400 ppm mol/mol, gas para inhalación. Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS-CIMA); [citada 30 Noviembre 2014]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000337/WC500032784.pdf
39. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Lounadou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
40. Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, Blackwell N, et al. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA*. 2009;302(17):1888-95.
41. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, Cook DJ, Marshall J, Lacroix J, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative. Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA*. 2009;302(17):1872-9.

42. Rodríguez A, Socías L, Guerrero JE, Figueira JC, González N, Maraví-Poma E, et al; Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. Gripe A pandémica en una unidad de cuidados intensivos: experiencia en España y Latinoamérica (Grupo Español de Trabajo de Gripe A Grave/Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias). *Med Intensiva*. 2010;34(2):87-94.
43. Park KJ, Lee YJ, Oh YJ, Lee KS, Sheen SS, Hwang SC. Combined effects of inhaled nitric oxide and a recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome. *Yonsei Med J*. 2003;44(2):219-26.
44. Johannigman JA, Davis K Jr, Campbell RS, Luchette FA, Frame SB, Branson RD. Positive end-expiratory pressure and response to inhaled nitric oxide: changing nonresponders to responders. *Surgery*. 2000;127(4):390-4.
45. Germann P, Pöschl G, Leitner C, Urak G, Ullrich R, Faryniak B, et al. Additive effect of nitric oxide inhalation on the oxygenation benefit of the prone position in the adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1998;89(6):1401-6.
46. Mehta S, MacDonald R, Hallett DC, Lapinsky SE, Aubin M, Stewart TE. Acute oxygenation response to inhaled nitric oxide when combined with high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2003;31(2):383-9.
47. Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Kaphan E, Thirion X, Saux P, et al. Does norepinephrine modify the effects of inhaled nitric oxide in septic patients with acute respiratory distress syndrome? *Anesthesiology*. 1998;89(5):1089-98.
48. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Stewart TE, Cluzel P, Arthaud M, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med*. 1994;20(5):319-27.
49. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, et al. Dose-response curves of inhaled nitric oxide with and without intravenous almitrine in nitric oxide-responding patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(5):929-43.
50. McIntyre RC Jr, Moore FA, Moore EE, Piedalue F, Haenel JS, Fullerton DA. Inhaled nitric oxide variably improves oxygenation and pulmonary hypertension in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Trauma*. 1995;39(3):418-25.
51. Lundin S, Westfelt UN, Stenqvist O, Blomqvist H, Lindh A, Berggren L, et al. Response to nitric oxide inhalation in early acute lung injury. *Intensive Care Med*. 1996;22(8):728-34.
52. Hsu CW, Lee DL, Lin SL, Sun SF, Chang HW. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008;75(3):288-95.
53. Cuthbertson BH, Dellinger P, Dyar OJ, Evans TE, Higenbottam T, Latimer R, et al. UK guidelines for the use of inhaled nitric oxide therapy in adult ICUs. American-European Consensus Conference on ALI/ARDS. *Intensive Care Med*. 1997;23(12):1212-8.
54. Young JD, Dyar O, Xiong L, Howell S. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1994;20(8):581-4.
55. Francoe M, Troncy E, Blaise G. Inhaled nitric oxide: technical aspects of administration and monitoring. *Crit Care Med*. 1998;26(4):782-96.
56. Högman M, Frostell C, Arnberg H, Hedenstierna G. Bleeding time prolongation and NO inhalation. *Lancet*. 1993;341(8861):1664-5.
57. Samama CM, Diaby M, Fellahi JL, Mdahafar A, Eyraud D, Arock M, et al. Inhibition of platelet aggregation by inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1995;83(1):56-65.
58. Christenson J, Lavoie A, O'Connor M, Bhorade S, Pohlman A, Hall JB. The incidence and pathogenesis of cardiopulmonary deterioration after abrupt withdrawal of inhaled nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(5):1443-9.
59. Todd Tzanetos DR, Housley JJ, Barr FE, May WL, Landers CD. Implementation of an Inhaled Nitric Oxide Protocol Decreases Direct Cost Associated With Its Use. *Respir Care*. 2015;60(5):644-50.
60. Pierce CM, Peters MJ, Cohen G, Goldman AP, Petros AJ. Cost of nitric oxide is exorbitant. *BMJ*. 2002;325(7359):336.

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Vicente-Sánchez S, Menéndez Naranjo L. Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®).
- Farm Hosp. 2017;41(2):313-314.



Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)

Debut in diabetic patients with hepatitis C treatment with ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático¹. La variabilidad intergenoma del VHC da lugar a diferentes genotipos y subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en Europa, y clásicamente, el más difícil de tratar, ya que la mayoría de los pacientes infectados con este genotipo habían sido tratados previamente con terapia basada en interferón, el cual se asocia a un gran número de efectos adversos y una menor efectividad. En los últimos años, sin embargo, las opciones de tratamiento para la infección crónica por el VHC han cambiado a un régimen de todo-oral. Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) es la primera combinación a dosis fijas (90/400 mg) de 2 antivirales de acción directa. Describimos el caso de un paciente con VHC, en tratamiento con LDV/SOF, en el que se produjo un debut de diabetes secundaria al fármaco.

Descripción del caso

Varón de 46 años infectado por VHC genotipo 1b en revisión desde 1991, sin antecedentes epidemiológicos claros de la adquisición del virus. En el 2004 fue tratado con peginterferón alfa-2a y ribavirina, suspendiéndose a los dos meses del inicio por falta de respuesta. En diciembre de 2012 fue remitido a la consulta de digestivo con carga viral (CV) de 4.155.000 UI/ml y grado de fibrosis F3. En marzo de 2013, inició un nuevo plan de tratamiento basado en peginterferón alfa-2a subcutáneo, ribavirina y boceprevir, el cual se suspendió en la semana 12 por presentar CV de 204 UI/ml. En julio de 2015, el paciente inició tratamiento con LDV/SOF durante 24 semanas, previa solicitud de autorización, presentando un grado de fibrosis F4, y CV 5.092.256 UI/ml (log 6,7). En la semana

4 acudió a la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos refiriendo mucho cansancio, al tiempo que manifestaba la necesidad de beber mucha agua. En la semana 8 regresó a la unidad de atención farmacéutica con una mayor intensidad de los síntomas (poliuria y polidipsia, cefalea, náuseas y mareos), observando el farmacéutico en la analítica correspondiente a la segunda dispensación los siguientes resultados: glucosa 411 mg/dl, triglicéridos 523 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 113 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica 218 UI/L y gamma glutamil transpeptidasa 960 UI/L. El farmacéutico instó al paciente a acudir en ese momento a urgencias y realizó la correspondiente notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia. En urgencias, el paciente fue tratado con 10 UI de insulina glulisina (acción rápida) y sueroterapia, tras las cuales la glucemia disminuyó a 371 mg/dl; posteriormente se pautó una bomba de insulina con 33 UI (100 cc de SSF a 18 ml/h). Al llegar a una glucemia de 200 mg/dl se suspendió la bomba y se pautaron 12 UI de insulina glargina (acción prolongada) subcutánea. Tras el debut diabético presentado por el paciente se decidió su ingreso a cargo de endocrinología, donde se le diagnosticó de diabetes mellitus no conocida (descompensación no cetósica/hiperosmolar), probablemente en relación con el nuevo fármaco. En planta de hospitalización presentó un adecuado control de la glucemia con pauta de insulina basal a dosis de 0,2 UI/kg. A los dos días se inició educación sanitaria para alta con el siguiente tratamiento crónico: dieta 2000 calorías en cinco tomas, insulina glargina 20 UI en cena y el antidiabético oral vildagliptina, 50 mg, en la comida. El paciente, tanto en el ingreso como al alta continuó con LDV/SOF, ya que la CV fue indetectable la semana 4. Posteriormente consiguió alcanzar niveles de glucosa estables, por lo que completó las 24 semanas de tratamiento antiviral.

Discusión

LDV/SOF es una combinación de ledipasvir (inhibidor específico de la proteína NS5A) y sofosbuvir



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

(inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B), ambos principios activos de acción directa^{2,3}, que forman parte del grupo de fármacos de más reciente aparición que han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C, convirtiéndola en una enfermedad curable, algo impensable hasta hace poco tiempo. LDV/SOF fue autorizado en España en noviembre de 2014 para el tratamiento de los genotipos 1, 3 y 4 del VHC en adultos. El uso de LDV/SOF en pacientes con VHC genotipo 1b está recomendado por las distintas guías clínicas utilizadas por los hepatólogos, como son la guía de la European Association for the Study of the Liver, de la American Association for the Study of Liver diseases, y el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C elaborado por el Sistema Nacional de Salud Español. Se dispone de tres ensayos clínicos fase III donde se incluyeron en total 1.950 pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, los cuales sirvieron de base para la comercialización del fármaco (ION3, ION2 y ION1). La Respuesta Viral Sostenida (RVS) fue la variable principal utilizada para determinar la tasa de curación del VHC, que se definió como la presencia de ARN inferior a 25 UI/ml a las 12 semanas después de la interrupción del tratamiento. En el caso del ensayo ION2, en el que se trataron pacientes que no habían tenido una RVS después del tratamiento con peginterferón y ribavirina, con o sin un inhibidor de la proteasa (como fue el caso de nuestro paciente), las tasas de respuestas superaron el 90%⁴. En cuanto al perfil de seguridad del fármaco estudiado en los ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de acontecimientos adversos de grado >2 fue baja y el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos fue aún menor (<1%). LDV/SOF fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más comunes: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, diarrea e insomnio⁵. En el paciente tratado se produjo un debut de diabetes relacionada con el fármaco, siendo este un efecto adverso que no había sido descrito en los ensayos clínicos fase III de LDV/SOF. Por tanto, se realizó una búsqueda bibliográfica Medline®/PubMed® para conocer la existencia de casos publicados de aparición de diabetes en pacientes en tratamiento con LDV/SOF, con el resultado de dos *Case report*⁶. Uno de ellos describe el caso de un paciente VHC positivo de 58 años de edad, no obeso, sin antecedentes familiares de diabetes, coinfectado con VIH en tratamiento con LDV/SOF y tenofovir. El paciente, en la semana 4 de biterapia, acudió a urgencias con poliuria, polidipsia y fatiga, así como un nivel de glucosa plasmática de 764 mg/dl. Posteriormente el paciente fue tratado con dieta e insulina y pudo completar las 12 semanas de tratamiento con LDV/SOF. El otro caso encontrado consistía en un paciente obeso y prediabético de 55 años de edad con VHC genotipo 1b, quien se presentó en urgencias con

poliuria y polidipsia, objetivándose una glucosa plasmática de 548 mg/dl, empezando a aumentar los niveles de glucosa al inicio del tratamiento con LDV/SOF. El paciente fue dado de alta, iniciando tratamiento con insulina y metformina. En apoyo a estos hallazgos, los autores describen, además, una revisión complementaria del ensayo clínico ION3, donde se encontraron tasas de hiperglucemia en pacientes en tratamiento con LDV/SOF (según los grados definidos por los criterios de terminología común para eventos adversos) de 21,4% (grado 1), 7,9% (grado 2) y 1,4% (grado 3), con una duración del tratamiento de 8 semanas y tasas de 33,3% (grado 1), 11,6% (grado 2) y 2,3% (grado 3) cuando la duración del tratamiento era de 12 semanas. Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado⁷, la reacción adversa fue clasificada como definida, apoyándonos en la secuencia temporal y la no existencia de posibles causas alternativas. Es necesario obtener mayor experiencia para garantizar una mayor seguridad en la utilización de LDV/SOF y es de gran importancia la consecución de nuevos ensayos clínicos postcomercialización que definan aún más el perfil de seguridad y el papel de LDV/SOF en el tratamiento del VHC de genotipo 1.

Referencias

1. Link JO, Taylor JG, Xu L, *et al.* Discovery of ledipasvir (GS-5885): a potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Med Chem* 2014;57(6):2033-46.
2. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013;146(3):736-43.
3. Afdhal N, Reddy KR, Nelson, DR, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-93.
4. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir/sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Pharmacotherapy*, 2016;36(5):562-74.
5. Premji R, Roopnarinesingh N, MD, Qazi N, Nylen E. New-Onset Diabetes Mellitus exposure to ledipasvir and sofosbuvir. *J Investig Med High Impact Case Rep.* [revista en internet]. 2015 [citado 29/12/2015];3(4): [aprox 3 pantallas]. Disponible en: <http://hic.sagepub.com/content/3/4/2324709615623300.full.pdf+html>
6. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

Sergio Vicente-Sánchez y Laura Menéndez Naranjo

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sergiovicente87@hotmail.com
(Sergio Vicente Sánchez).

Recibido el 5 de octubre de 2016; aceptado el 7 de diciembre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10674

Cómo citar este artículo/How to cite this article:

- Pelufo-Pellicer A, López-Montenegro Soria MA. Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso.
- Farm Hosp. 2017;41(2):315-316.



Toxicidad por warfarina al cambiar lopinavir/ ritonavir por dolutegravir: a propósito de un caso

Toxicity for warfarine switching from lopinavir/ritonavir to dolutegravir

Sr. Director:

Dolutegravir (DTG) es un inhibidor de la integrasa de segunda generación, indicado en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). El perfil farmacocinético de DTG permite su administración en una única toma diaria. DTG se une a proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida, y tiene una larga semivida de eliminación, manteniendo concentraciones muy superiores a las eficaces para virus sensibles¹. DTG es metabolizado principalmente por UGT1A1, y en menor medida, por CYP3A4²; no obstante, su potencial de interacciones es muy bajo, ya que no es inhibidor ni inductor enzimático³. Esta característica hace que pueda combinarse a las dosis habituales con la mayoría de fármacos antirretrovirales, excepto con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos y algunos inhibidores de proteasa (fosamprenavir/ritonavir y tipranavir/ritonavir)⁴.

Caso clínico

Mujer de 40 años con infección por VIH que en octubre del año 2008 inició tratamiento con tenofovir/emtricitabina 245/200 mg, 1 comprimido al día, y lopinavir/ritonavir 200/50 mg, 2 comprimidos cada 12 horas, alcanzando una situación inmunológica normal y carga viral indetectable. En septiembre del año 2014 se le diagnosticó estenosis aórtica e insuficiencia mitral; fue intervenida con implantación de una prótesis aórtica y anuloplastia mitral e inició tratamiento con warfarina, instaurándose una dosis de mantenimiento de 20 mg/día lunes, jueves y sábado, y 25 mg/día los martes, miércoles, viernes y domingos. Todos los controles hematológicos fueron satisfactorios; así, en febrero del año 2015 presentaba un Cociente Internacional Normalizado (INR)

de 2,5, dentro del intervalo recomendado en pacientes con válvulas cardíacas protésicas (INR: 2.0-3.0)⁵; un mes después, tras revisión por su cardiólogo, se confirmó que estaba bien anticoagulada, estable y sin edemas.

A finales de marzo, el internista cambió el tratamiento con lopinavir/ritonavir por dolutegravir 50 mg, 1 comprimido al día, para reducir el riesgo de interacción con warfarina. Tras mes y medio con esta nueva combinación (tenofovir/emtricitabina + dolutegravir), acude a urgencias por malestar general, hipertensión, odinofagia, múltiples hematomas y deposiciones negruzcas. La paciente afirma que se encuentra en ese estado desde que le cambiaron la medicación. En la exploración física se detectan múltiples hematomas (a destacar cara externa del brazo y codo) y los datos del hemograma de Urgencias presentan un índice de Quick <5 (80-115), INR >10, hematíes $2,48 \times 10^{12}/L$, Hb (hemoglobina) 7 g/dL y hematocrito 21,3%. Tras estos resultados se decide transfundir 2 unidades de concentrado de hematíes, se administran 30 mg de vitamina K, a fin de revertir el efecto de warfarina, y se prescribe una dosis de carga de omeprazol de 80 mg. Tras contactar con el hematólogo de guardia se acuerda retirar la warfarina y sustituirla por enoxaparina, 40 mg. Se descarta anemia hemolítica, se suspende el tratamiento con dolutegravir y se reintroduce lopinavir/ritonavir; seis días después se le prescribe la última dosis de enoxaparina, junto con la reintroducción de la warfarina 20 mg, alternando en siguientes días con dosis de 15 y 20 mg. Se va de alta el día 7, con los valores hematológicos controlados (INR=1) y sin riesgo de sangrado; se deriva a Consultas Externas de Hematología para nuevos controles, alcanzando niveles terapéuticos (INR=2,1) a las dos semanas del alta hospitalaria.

Discusión

En el presente caso clínico se observa un efecto adverso producido por warfarina causado tras el cambio de lopinavir/ritonavir por dolutegravir. Tras consultar la ficha técnica de Tivicay^{®6} y realizar una búsqueda bibliográfica en Pub Med y UpToDate, no se han encontrado



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
Creative Commons Attribution 4.0.

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

evidencias de interacción farmacocinética entre dolutegravir y warfarina^{1,2,4}. No obstante, a pesar de no utilizar las mismas vías metabólicas de eliminación, el dolutegravir se une a las proteínas plasmáticas en más de un 99%, principalmente a la albúmina y a la α 1-glicoproteína ácida^{1,4}, por lo que cabe la posibilidad de que el dolutegravir haya podido desplazar a warfarina de su unión, aumentando la fracción de fármaco libre y el efecto anticoagulante; en este sentido, en la ficha técnica de Aldocumar[®] comprimidos se especifica el riesgo de interacción de los fármacos que desplazan a los anticoagulantes de su unión a proteínas plasmáticas, con potenciación de la actividad anticoagulante⁷. Por otra parte, lopinavir/ritonavir son fármacos inductores y se han descrito reducciones en las concentraciones de warfarina a causa de una inducción del CYP2C9^{8,9,10,11}; es por ello que en la ficha técnica se recomienda el control del INR en los pacientes en tratamiento con Kaletra^{®12}. En nuestro caso es muy probable que al suspender el tratamiento con lopinavir/ritonavir se anulara su efecto inductor sobre warfarina y provocara un aumento en la concentración plasmática de la misma, y consecuentemente en su efecto anticoagulante.

Con todo ello, es importante tener en cuenta el riesgo que supone en algunas ocasiones el cambio a nuevos antirretrovirales con menor potencial de interacción, si no se tiene en cuenta el efector inductor/inhibidor del fármaco que se suspende. Además, no solo son importantes las interacciones farmacocinéticas a nivel metabólico, sino que también hay que tener precaución con las interacciones a nivel de distribución (unión a proteínas plasmáticas).

Referencias

- Ribera E, Podzamczar D. Mecanismo de acción, farmacología e interacciones de Dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):2-8.
- Activity of CYP3A as Measured by a Phenotyping Drug Cocktail in Healthy Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):52-60.
- Rivero A, Domingo P. Perfil de seguridad de dolutegravir. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(1):9-13.
- Clinical Pharmacokinetic, Pharmacodynamic and Drug-Interaction Profile of the Integrase Inhibitor Dolutegravir. Mackenzie L. Cottrell, Tanja Hadzic, Angela D. M. Kashuba. *Clinical pharmacokinetics.* 2013;52(11): 981-994.
- Nishimura R, Otto C, Anderson J, et al. 2014 AHA/ACC Valvular Heart Disease Guideline: Executive Summary. *JACC.* 2014; 63(22): 2438-88.
- Tivicay[®] (Dolutegravir) 50 mg comprimidos recubiertos con película [Ficha Técnica]. Brentford (Reino Unido) ViiV Healthcare UK Limited; enero 2014. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002753/WC500160680.pdf
- Aldocumar[®] (Warfarina) comprimidos [Ficha Técnica]. Esplugues de Llobregat (Barcelona) Laboratorio Aldo-Union, S.L; mayo 2009. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63064/FichaTecnica_63064.html.pdf
- Hughes CA, Freitas A, Miedzinski LJ. Interaction Between Lopinavir/Ritonavir and Warfarin. *CMAJ.* 2007; 177(4): 357-9.
- Fulco PP, Zingone MM, Higginson RT. Possible Antiretroviral Therapy-Warfarin Drug Interaction. *Pharmacotherapy.* 2008; 28(7): 945-9.
- Bonora S, Lanzafame M, D'Avolio A, et al. Drug Interactions Between Warfarin and Efavirenz or Lopinavir-Ritonavir in Clinical Treatment. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(1): 146-7.
- Yeh RF, Gaver VE, Patterson KB, et al. Lopinavir/Ritonavir Induces the Hepatic Activity of Cytochrome P450 Enzymes CYP2C9, CYP2C19, and CYP1A2 but Inhibits the Hepatic and Intestinal activity of CYP3A as measured by a phenotyping drug cocktail in healthy volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;42(1):52-60.
- Kaletra[®] (Lopinavir/Ritonavir) 200 /50 mg comprimidos recubiertos con película [Ficha Técnica]. Maidenhead (Reino Unido) AbbVie Ltd; marzo 2011. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000368/WC500039043.pdf.

Ana Pelufo-Pellicer y M^a Ángeles López-Montenegro Soria

Servicio de Farmacia, Hospital Lluís Alcanyis de Xàtiva, Valencia, España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pelufo_ana@gva.es
(Ana Pelufo Pellicer).

Recibido el 17 de octubre de 2016; aceptado el 13 de diciembre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10685