elfarmacéutico hospitales

n.º 225 I mayo 2023

www.elfarmaceuticohospitales.es

CRÓNICAS

El congreso de la SEFH volvió a la presencialidad

V Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud

ENTREVISTAS

Dra. María Sanjurjo

Dr. José Luis Poveda

EN PROFUNDIDAD

Intervención farmacéutica en prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes mayores polimedicados en atención primaria

ARTÍCULO ESPECIAL

Monitorización de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal

Estudio comparativo de la cinética de disolución de diferentes marcas de comprimidos de paracetamol 650 mg

CASO CLÍNICO

Hemofilia A grave con inhibidor: manejo clínico

GRUPO MAYO

el farmacéutico hospitales
www.elfarmaceuticohospitales.es
n.º 225 I mayo 2023

sumario

CRÓNICAS

03 **El congreso de la SEFH volvió a la presencialidad en Barcelona**
M. Larrosa, B. Guembe, A. Puertas, J. Gómez

06 **V Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud**
A. Maella

ENTREVISTAS

10 **Dra. María Sanjurjo**
Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

15 **Dr. José Luis Poveda**
Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia

EN PROFUNDIDAD

19 **Intervención farmacéutica en prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes mayores polimedicados en atención primaria**
M. Lafuente, M.A. Calleja, M. Ferrit

ARTÍCULO ESPECIAL

37 **Monitorización de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab en enfermedad inflamatoria intestinal**
C. Ribera, P. Clèries, M. Casellas, J. Guardiola, F. Rodríguez, L. Rodríguez, A. Ruiz, F. Morandeira, E. Santacana, N. Padullés

49 **Estudio comparativo de la cinética de disolución de diferentes marcas de comprimidos de paracetamol 650 mg**
J.M. Suñé, A. Fraschi, D. Mercadé, P. Pérez, E. García, A. Nardi, M. Suñé

CASO CLÍNICO

59 **Hemofilia A grave con inhibidor: manejo clínico**
O. Benítez, J.C. Juárez

Directores:
Maria Queralt Gorgas Torner,
Juan Carlos Juárez Giménez

Coordinador editorial: Javier March

Dirección artística y diseño: Emili Sagóls

Departamento comercial:
Barcelona: medios@grupomayo.com
Madrid: Raquel Morán
(raquelmoran@edicionesmayo.es)

Comité científico:
Manuel Jesús Cárdenas Aranzana
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba
María Dolores Fraga Fuentes
Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real
Mario Longoni Merino
Hospital Universitari Mútua Terrassa. Barcelona
Cecilia Martínez Fernández-Llamazares
Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Edita:
GRUPO MAYO
grupomayo.com

Redacción y administración:
Aribau, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643
Madrid: Méndez Álvaro, 20, despacho 520.
28045 Madrid. Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693
e-mail: comunicacion@edicionesmayo.es

Depósito legal: B. 38994-90

ISSN: 0214-4697

Foto portada: shutterstock.com

Esta revista está indexada en la base de datos International Pharmaceutical Abstracts (IPA)

El farmacéutico hospitales consta en los catálogos y directorios de revistas:
- Catàleg Col·lectiu de Publicacions Periòdiques de la Coordinadora de Documentació Biomèdica (CDB)
- Catálogo Colectivo de Publicaciones Periódicas de la Biblioteca Nacional (BNE)
- Directorio de revistas españolas de ciencias de la salud de la Biblioteca Nacional de Ciencias de Ciencias de la Salud (BNCS)
- Sistema Regional de Información en Línea para revistas Científicas de América Latina, El Caribe, España y Portugal (Latindex)

© Ediciones Mayo. Reservados todos los derechos. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos contenidos en este número sin autorización previa y escrita del editor. Los artículos aquí publicados reflejan la opinión de sus autores, **el farmacéutico hospitales** no se responsabiliza necesariamente de los criterios en ellos expuestos

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 3-5

EL 67 CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA REUNIÓ A 2000 PROFESIONALES

El congreso de la SEFH volvió a la presencialidad en Barcelona

María Larrosa García[1], **Blanca Guembe Zabaleta**[2], **Adrián Puertas Sanjuan**[2], **Javier Gómez**[2]

[1]Farmacéutica especialista. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. [2]Farmacéutico residente. Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron

Los días 24, 25 y 26 de noviembre la ciudad de Barcelona pudo acoger el 67 Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), después de dos años de eventos virtuales marcados por la COVID-19. Durante estos días, 2000 profesionales –técnicos y farmacéuticos especialistas en farmacia hospitalaria–, procedentes no solo de España sino también de Portugal y Latinoamérica, pudieron disfrutar de un completo programa científico de alta calidad con aproximadamente 800 comunicaciones científicas (incluyendo perlas clínicas, casos, comunicaciones orales), mesas plenarias y presentación de proyectos de I+I.

El lema elegido por el comité científico del congreso, constituido por las doctoras **Dolors Soy**, **Edurne Gamarra** y **María Queralt Gorgas**, fue «Reformúlate», una palabra que hace referencia a la necesidad de constante adaptación, aprendizaje e innovación por parte de la farmacia hospitalaria ante los avances de las nuevas terapias y estrategias para dar respuesta a las necesidades de las personas y su salud.

Una de las sesiones plenarias más destacadas fue la de la «Re evolución de las terapias», en la que se debatieron las novedades y retos en el contexto del nuevo paradigma de manejo de las enfermedades oncohematológicas marcado por las terapias avanzadas. En ella, la **Dra. Sol Ruiz Antúnez**, de la Agencia Española del Medicamento, comentó los aspectos administrativos de este tipo de estudios y el manejo de estos tratamientos. Por otro lado, la oncóloga **Enriqueta Felip Font** realizó una revisión del uso del mRNA, implementado en el desarrollo de vacunas frente a la COVID-19 en el campo de la oncología. Por último, **Silvia Berisa** compartió los retos a nivel tecnológico, logístico y administrativo que suponen las terapias avanzadas desde el punto de vista de la farmacia hospitalaria.

Edurne Fernández de Gamarra durante el acto inaugural

En relación con la «reformulación» que hizo de eje del congreso, la reflexión sobre el compromiso de la farmacia hospitalaria con la sostenibilidad y el medio ambiente también tuvo un papel protagonista en la mesa plenaria, titulada: «Verde que te quiero verde». En ella, los doctores **Olga Delgado**, **Jaume Durán Navarro**, **Gorka Orive Arroyo** y **Unax Lertxundi Etxebarria** reflexionaron sobre el contexto que se plantea globalmente, marcado por el cambio climático y la necesidad de buscar la implicación de todos los agentes sociales en trabajar por la sostenibilidad conjuntamente en el Pacto Mundial de Naciones Unidas. Para ello se definen los que se conocen como objetivos de desarrollo sostenible (ODS), que incluyen medidas concretas a desarrollar a lo largo de este año y que se han recogido en el documento «2023+SOStenible».

Correspondencia:
María Larrosa García
Correo electrónico: maria.larrosa@vallhebron.cat

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Contexto epidemiológico

El abordaje del contexto epidemiológico que ha dejado la pandemia COVID-19 a nivel global, marcado por las resistencias bacterianas, también ha sido un eje fundamental del 67 Congreso SEFH. El **Dr. Rafael Cantón** habló de las necesidades terapéuticas no cubiertas para el tratamiento de nuevas bacterias «panresistentes» como *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa*, entre otras, además del desafío científico y económico que supone hacer frente a este problema prioritario global. Por su parte, el **Dr. Jordi Vila** presentó distintas estrategias tradicionales e innovadoras para desarrollar tratamientos eficaces frente al aumento de la frecuencia y de la complejidad de las bacterias resistentes, entre las que destacó: el desarrollo racional de fármacos, el diseño de moléculas nuevas a partir de las antiguas, el bloqueo de los factores de virulencia, el uso de péptidos que alteren el biofilm bacteriano, la terapia con fagos, el trasplante de heces y el uso de RNA antisentido. En esta sesión se destacaron las estrategias nacionales e internacionales, como el Plan de Acción de Resistencia contra los antibióticos de la Organización Mundial de la Salud, así como el papel de los farmacéuticos hospitalarios y comunitarios como garantes del buen uso de los antibióticos.

> «La necesidad constante de adaptación de la farmacia hospitalaria se vio reflejada en la sesión de las nuevas reglas del juego»

Nuevas reglas del juego

La necesidad constante de adaptación de la farmacia hospitalaria se vio reflejada en la sesión de las nuevas reglas del juego. El **Dr. Fernando Gutiérrez Nicolás** habló de la adaptación de los ensayos clínicos a las nuevas necesidades, con el uso creciente de diseños innovadores como los estudios «basket» y «umbrela», que buscan garantizar la sostenibilidad y la calidad de la investigación de tratamientos personalizados. Además, **Ana Ripoll** y **Laia Arnal** presentaron estrategias innovadoras, como son: los gemelos digitales, el *big data*, la inteligencia artificial y el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la salud.

Los avances en la igualdad de género también estuvieron presentes en el congreso, concretándose en la mesa de perspectiva de género en salud. En ella, las doctoras **Carme Valls** y **Margarita Majen** comentaron las carencias que todavía existen hoy en día en la investigación clínica y básica a la hora de incluir y representar adecuadamente al género femenino, así como las consecuencias que esto tiene a la hora de tratar a las pacientes. Cabe destacar que los estudios poscomercialización indican que las mujeres pueden obtener resultados distintos a los esperados en algunos tratamientos cuando se administra la digoxina o se realiza la inmunoterapia.

Participantes en la sesión de las nuevas reglas del juego

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Foto de familia de los premiados

Proyectos

Durante el 67 Congreso se presentaron los distintos proyectos diseñados y ejecutados por los especialistas de la SEFH. Entre los trabajos presentados destacaron aquellos dirigidos a la atención farmacéutica de pacientes, como la herramienta de salud móvil para el seguimiento farmacoterapéutico de pacientes con cáncer colorrectal de **Pau Riera Armengol**, y el programa de atención farmacéutica para mejorar la adherencia en paciente trasplantados renales de **Mónica Estopiñá Antolí**. También fueron reconocidos trabajos basados en nuevas tecnologías de la información, como el desarrollo de un agente conversacional para el uso de la guía farmacoterapéutica y presentado por **Andrea Bocos Baelo**, y el uso de herramientas inteligentes en la validación farmacéutica, de **Alba Martín Val**. Por último, destacaron proyectos de preparación de plasma rico en plaquetas para el tratamiento de patologías musculoesqueléticas (**María Ferris Villanueva**), y el desarrollo de un programa de administración de quimioterapia a domicilio con trazabilidad en pacientes hematológicos, presentado por **Alba Manzaneque**.

El congreso reunió a 2000 profesionales

Homenaje y premios

Hay que destacar que este año han sido dos las personas homenajeadas con la medalla **Joaquim Bonal** en reconocimiento a su trayectoria y dedicación a la Farmacia Hospitalaria en España: la **Dra. María Sanjurjo**, jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid, y el **Dr. José Luis Poveda**, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. El premio de reconocimiento de Méritos SEFH fue concedido al **Dr. Enrique Soler**, del Servicio de Farmacia del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia. **Kiko Toja**, adjunto del Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, fue reconocido como mejor residente con el Premio Roberto Marín, y, por último, se quiso reconocer el trabajo e implicación de **M.ª José Dalama**, gerente de la SEFH, con el I Premio Compromiso con la Farmacia Hospitalaria.

El broche final del 67 Congreso de la SEFH se reflejó en una cena en el Museo Marítimo de Barcelona, marcada por el resumen audiovisual de los intensos días de congreso, con sorpresas musicales incluidas. El listón de la organización de este congreso ha quedado muy alto, pero no cabe duda de que los compañeros de Bilbao asumirán el reto de acoger el 68 Congreso de la SEFH en el que la farmacia hospitalaria está emplazada a reunirse de nuevo. ■

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 6-9

V Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud

Texto y fotografías: Aurelia Maella

El modelo de evaluación de intervenciones sanitarias, los modelos flexibles de compra, los nuevos Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y la Red de Evaluación de Medicamentos (REvalMed) fueron los temas centrales del «V Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud», organizado por la Barcelona School of Management de la Universitat Pompeu Fabra (UPF-BSM) dentro de la Cátedra Almirall de Gestión de las Innovaciones en Políticas Farmacéuticas en el Sistema Nacional de Salud de la UPF-BSM. La reunión, celebrada en formato virtual, constó de 3 *webinars*.

> «El modelo de voluntariedad no solo no es sostenible, sino que, además, es preciso profesionalizar un proceso de tanta envergadura como es la evaluación»
> (P. Serrano)

Evaluación de las intervenciones en salud

El primer *webinar*, titulado «El modelo de evaluación de intervenciones en salud en España y Europa: ¿dónde nos encontramos?», se celebró el 15 de noviembre y contó con **Juan Oliva Moreno** (catedrático de Economía, Universidad de Castilla-La Mancha) como moderador de la reunión.

En el coloquio, los tres expertos invitados, **Pedro Serrano Aguilar** (Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud), **Fernando Ignacio Sánchez Martínez** (catedrático de Economía Aplicada, Universidad de Murcia) y **Maria Antònia Mangues Bafalluy** (directora del Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), coincidieron en que carece de sentido la diferenciación tan radical que existe entre la evaluación de los medicamentos (ReValMed) y la evaluación de otras tecnologías sanitarias (RedETS). Concretamente, **P. Serrano** recordó que «la evaluación de intervenciones está sujeta a una metodología común» y que la separación entre la evaluación de las diferentes intervenciones «es un hecho artificial que responde a alguna voluntad, pero ni a la complejidad ni a los métodos que se requieren». Añadió que hay muchos ejemplos en países desarrollados «donde la evaluación de cualquier tipo de tecnología se asume por una misma organización», y fue tajante al afirmar que «el modelo de voluntariedad no es sostenible y, además, es preciso profesionalizar un proceso de tanta envergadura como es la evaluación». **P. Serrano** añadió que «los profesionales que están detrás de la emisión de esos informes deberían estar acreditados para ello, al igual que deberían acreditarse los procedimientos de manera paralela».

En otro momento de la reunión, **M. A. Mangues** señaló que el cambio en la manera de realizar los Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) ha sido muy positivo. «Aspectos como la efectividad relativa y la incorporación de la evaluación económica, junto con la nueva estructura, tienen como resultado una orientación mucho más útil para tomar decisiones en la práctica habitual». La experta indicó que a pesar de que el proceso de realización sigue siendo lento y adolece de falta de transparencia, los IPT actuales «son los mejores que hemos tenido hasta ahora». Por su parte, **F. I. Sánchez Martínez** recordó que actualmen-

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Juan Oliva Moreno

Pedro Serrano Aguilar

Fernando Ignacio Sánchez Martínez

Maria Antònia Mangues Bafalluy

te menos del 10 % de los IPT incorporan una evaluación económica. Para el experto, este es uno de los grandes retos en la evaluación de intervenciones sanitarias, si bien coincidió con M. A. Mangues en que «se avanza en el buen camino».

Los tres expertos coincidieron en afirmar que son necesarios más recursos para avanzar en el buen camino en la evaluación de intervenciones en salud. Concretamente, **P. Serrano** destacó que este ámbito debería abordarse «no con voluntarismo, sino con estructuras, e idealmente con una estructura conjunta o colaborativa». Por su parte, **F. I. Sánchez Martínez** remarcó que a su juicio el principal déficit está en la ausencia de «una estructura con una arquitectura institucional, organizativa, en forma de agencia independiente en su funcionamiento y que cumpla con los requisitos de transparencia, participación y de criterios metodológicos, entre otros».

En el coloquio, los tres expertos coincidieron en indicar tres características básicas que debería tener idealmente un proceso de evaluación de intervenciones: metodología rigurosa, transparencia y agilidad. El experto **F. I. Sánchez Martínez** recomendó «dar voz a todos los agentes, ya sean pacientes, la industria, los centros gestores, etc.».

Modelos flexibles de compra

El segundo *webinar*, celebrado el 22 de noviembre bajo el título «La incorporación eficiente de la innovación en los hospitales: ¿qué hemos aprendido de los modelos flexibles de compra?», fue moderado por **Lluís Segú Tolsa** (profesor en la UPF-Barcelona School of Management, y Director-Principal Consultant, Pharmalex) y contó con cuatro expertos en el campo.

Interrogados por el moderador sobre cómo valoran el acceso a la innovación terapéutica en el Sistema Nacional de Salud español, **Isabel Pineros** (directora del Departamento de Acceso, Farmaindustria) indicó que el modelo de incorporación para medicamentos muy necesarios, que cubren una laguna terapéutica, se ha quedado obsoleto. «Estamos intentando aplicar el mismo modelo o los mismos criterios de evaluación que estábamos utilizando hace muchos años porque la legislación no se ha cambiado». Por este motivo, según I. Pineros, «deberíamos ser capaces de incorporar la innovación que viene investigada de manera diferente al ensayo clínico y autorizada así».

> «Aspectos como la efectividad relativa y la incorporación de la evaluación económica, junto con la nueva estructura, tienen como resultado una orientación mucho más útil para tomar decisiones en la práctica habitual»
> (M. A. Mangues)

Por su parte, **Caridad Pontes García** (gerente del Área del Medicamento, Servei Català de la Salut) señaló que, si bien el acceso podría ser mejor y más rápido, la innovación prioritaria accede adecuadamente. A pesar de la bonanza de las cifras, reconoció que hay

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

una insatisfacción general, y a su juicio también «cierta incomprensión». La experta recordó que las expectativas sociales están creciendo, «pero esta expectativa solo se origina a partir de la noticia en los medios de comunicación, y no tiene en cuenta que es necesario implementar todas las garantías y procesos para asegurar que la innovación se introduce ordenadamente, donde aporta valor y sin descalabrar los presupuestos públicos».

En su turno, **Miguel Ángel Calleja Hernández** (jefe de Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla) manifestó que «en España somos muy buenos evaluando, pero extremadamente lentos, y por ello a menudo la evaluación pierde validez». Para el experto, la introducción de la vacuna para la COVID-19 7 días después de ser autorizada por la FDA «ha demostrado que podemos introducir una innovación bien y rápidamente». Otro aspecto negativo que destacó M. A. Calleja es que los medicamentos no se revalúan según resultados en salud en vida real, sino que el precio se revalúa cuando hay una nueva indicación.

> «Los acuerdos de riesgo compartido han evolucionado hacia un alto grado de complejidad, y por ello "necesitamos modelos más simples", que permitan simplificar la operativa y el registro de variables»
>
> (S. Reboredo)

Una petición que realizó **I. Pineros** al abordarse en el coloquio la utilidad de los modelos flexibles de compra es que la Administración establezca el marco adecuado para que la industria sepa con antelación con qué medicamento, en función de cómo ha sido ensayado o autorizado, va a tener que proponer o no un acuerdo de resolución de incertidumbre clínica. Para la experta es necesario abandonar la improvisación, «pues hemos madurado lo suficiente para establecer unos criterios claros de antemano».

Por su parte, **C. Pontes** recordó que se está produciendo una transferencia de la recogida de información y de la generación de evidencia. «Ahora, con las autorizaciones en fases precoces o con datos preliminares, esa información se recoge en vida real a partir de su incorporación en el Sistema Nacional de Salud». Por este motivo, según C. Pontes, los acuerdos de riesgo compartido «tienen que ser compartidos de verdad», y es preciso disponer de herramientas para poder dar un precio ajustado al valor que está aportando el producto en cada momento.

Respecto a la evolución de los acuerdos de acceso a la innovación, **Silvia Reboredo García** (subdirectora general de Farmacia de la Dirección General de Asistencia Sanitaria, Servicio Gallego de Salud) indicó que los acuerdos de riesgo compartido han evolucionado hacia un alto grado de complejidad, y por ello «necesitamos modelos más simples», que permitan simplificar la operativa y el registro de variables, e integrar el registro con los sistemas de información de las comunidades autónomas para no duplicar registros, entre otras medidas.

Informes de posicionamiento terapéutico

El último *webinar*, titulado «Los IPT y REvalMed: evaluación del camino recorrido y propuestas de mejora», se celebró el 29 de noviembre y contó como moderador con **Pedro Gómez Pajuelo** (funcionario de la Administración General del Estado en excedencia).

La primera pregunta que planteó el moderador a los panelistas fue si consideran que se han cumplido los objetivos del plan de consolidación de los IPT. El experto **César Hernández García** (director general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia) indicó que los objetivos se han ido cumpliendo en gran medida, si bien transcurrido este tiempo considera necesaria una revaluación para introducir un nuevo ciclo de mejora. En su turno, **Jaime Espín Balbino** (profesor en la Escuela Andaluza de Salud Pública [EASP]), respondió que considera que unas líneas de acción han avanzado más rápido que otras. Entre las más desarrolladas destacó la red de evaluación REvalMed y el diseño y metodología de los nuevos IPT. Por su parte,

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Manuel J. Cárdenas Aranzana (jefe de Sección, Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba) estuvo de acuerdo con J. Espín en el gran desarrollo que ha experimentado REvalMed, pues según el experto la red de evaluación ya está en gran medida consolidada, si bien indicó que «puede ser deseable que se incorporen más participantes a la misma». Por otra parte, recordó que todavía falta por desarrollar la monitorización de los indicadores clave de rendimiento.

En otro momento del coloquio, **Mónica Povedano Panadés** (jefa de Sección de Neurofisiología-Servicio de Neurología del Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona) recordó que los clínicos participan en muchos de los ensayos clínicos que permiten que el fármaco objeto del IPT esté posteriormente en el mercado. Sin embargo, remarcó que «nos sentimos infrarrepresentados y poco escuchados. En ocasiones se nos consulta y nosotros emitimos comentarios, pero luego no los ves reflejados ni son tenidos en cuenta».

Otro de los temas abordados en la reunión es la tardanza que suele haber en la elaboración de los IPT. A este propósito, **C. Hernández García** remarcó que «evidentemente ha habido un problema de recursos», si bien reconoció que el retraso se va normalizando. De cara al futuro, el experto indicó que «hay que gestionar mucha incertidumbre con un potencial que no siempre es fácil de establecer para cada medicamento y con "rigideces" en el establecimiento de precios». Según C. Hernández García, es posible que, en algún caso, la dificultad para separar los elementos de la evaluación económica de la decisión también contribuya a que algunas de las discusiones se alarguen; de ahí la necesidad de trabajar en este aspecto. Una segunda área de trabajo que planteó para acelerar el acceso a los medicamentos, y que ya se ha presentado a las compañías farmacéuticas, es empezar a trabajar meses o semanas antes de tener el IPT, llegar a un acuerdo de precio y solapar algunos de los procesos secuenciales. «Probablemente puedan otorgarse precios provisionales a productos que tengan un potencial alto para que puedan ser modificados a lo largo del tiempo en función de cómo se van cubriendo la incertidumbre clínica y la financiera». Acciones como estas conseguirían acortar tiempos y, sobre todo, permitirían una predictibilidad, «saber si va a tardar 6 meses o 9». Sin embargo, remarcó que hay un elemento que a su juicio tiene que acompañar a toda negociación, y es «que las compañías no utilicen esa pérdida de tiempo para poner el precio alemán».

A propósito de Valtermed, **J. Espín** recordó que esta herramienta ha sido el resultado lógico de una tendencia internacional hacia el pago por resultados. Indicó que «España lo ha hecho muy bien, de forma muy selectiva». Según el experto, España está aportando algo que no han aportado otros países europeos, y es el apartado denominado informe de resultados en salud o recopilación de datos de la vida real de los pacientes a través de pago por resultados. Por otra parte, J. Espín reconoció que «sabemos que la alta carga burocrática que lleva asociada es una queja constante de los profesionales que están trabajando con Valtermed», de ahí que el experto abogase por la búsqueda de una solución que evite que este exceso de trabajo recaiga sobre los profesionales asistenciales.

«Probablemente puedan otorgarse precios provisionales a productos que tengan un potencial alto para que puedan ser modificados a lo largo del tiempo en función de cómo se van cubriendo la incertidumbre clínica y la financiera»
(C. Hernández García)

Por último, **C. Hernández García** remarcó que a su juicio la participación de los pacientes en los diferentes niveles de los procesos de evaluación es positiva e inevitable, y que «tendrá como consecuencia que nos sintamos mucho más legitimados». ■

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 10-14

«Todos los farmacéuticos tenemos que ver la farmacia con un enfoque innovador y de mejora continua»

María Sanjurjo

Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
Medalla Joaquín Bonal en el 67 Congreso Nacional de la SEFH

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

–¿Cuáles son los aspectos clave del éxito de su Servicio?

–Me gustaría destacar cuatro grandes hitos en nuestro Servicio a lo largo de estos 25 años. El primero es claramente la especialización de farmacéuticos por área clínica, que lo empezamos hace más de 10 años y fue absolutamente esencial para garantizar, entre otras cosas, la continuidad asistencial de nuestros pacientes. En segundo lugar, situaría el cambio de nuestro modelo de gobierno del Servicio: ahora tenemos un liderazgo absolutamente compartido, participativo, muy transversal y enfocado al desarrollo de competencias, tanto personal como de equipo. En tercer lugar, estaría la apuesta por la automatización, la innovación y las nuevas tecnologías. Hemos automatizado totalmente el circuito logístico del medicamento, lo que nos ayudó a liberar muchos recursos humanos y a mejorar mucho en calidad y seguridad del paciente. Y, por último, está nuestra apuesta firme por la calidad y la mejora continua.

–¿Cuáles son las principales líneas estratégicas del Servicio?

–Trabajamos con planificación estratégica desde hace 20 años. En este momento, estamos comenzando nuestra séptima reflexión estratégica. Nuestro plan estratégico actual, que finaliza este año 2023, tiene cinco grandes líneas: conseguir una farmacoterapia eficiente y segura para los pacientes, nuestra razón de ser; hacerlo con la participación del propio paciente, impulsando la figura del paciente activo y teniendo en cuenta sus opiniones; contar con un equipo de personas competentes y muy comprometidas, apostando totalmente por equipos de excelencia, no solo a nivel profesional sino también a nivel personal, y esto es clave, siempre digo que a los profesionales hay que cuidarlos. La cuarta línea consiste en apostar por la docencia y la investigación, inherente a todas las profesiones sanitarias, ya que estamos comprometidos con reportar y mejorar el conocimiento; y finalmente, muy en la línea de nuestras sociedades científicas, afianzar nuestra responsabilidad social.

–¿Qué balance hace de su etapa como jefa de Servicio?

Repasamos con la Dra. María Sanjurjo los principales hitos de la farmacia hospitalaria durante los 43 años que lleva trabajando, 25 de ellos al frente del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Gregorio Marañón. Un bagaje esencial para apuntar hacia dónde camina la farmacia hospitalaria y los retos a los que se enfrenta.

–Siempre digo que el balance de mi desempeño lo tendrán que valorar mis jefes y, sin ninguna duda, mis propios compañeros de trabajo. Creo que llevamos 25 años apasionantes.

»La planificación estratégica es básica como hilo conductor para no despistarnos a lo largo de todos estos años. Hemos conseguido disponer de la cartera de servicios que puede tener una farmacia hospitalaria, ya que la ofertamos a nuestros médicos y a nuestros pacientes al completo; hemos conseguido automatizar toda la logística del medicamento (almacenamiento y dispensación); hemos logrado dar el salto a la clínica, y eso para una farmacia hospitalaria es básico. Tenemos que colaborar con los equipos asistenciales e integrarnos con ellos, y, finalmente, estamos muy inmersos en acercarnos más al paciente.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

–¿Cómo ve la evolución que ha habido en la farmacia hospitalaria?

–La evolución que hemos vivido en la farmacia hospitalaria es brutal. Acabo de cumplir 43 años trabajando en farmacia hospitalaria, la farmacia que yo conocí no tiene nada que ver con la farmacia de ahora. En esta evolución distinguiría tres grandes etapas.

»La primera es una etapa formulista, de farmacotecnia, de formulación magistral. La segunda etapa fue muy logística y gestora, con el impulso de toda la industria farmacéutica y con la aparición y el desarrollo de la dispensación por dosis unitaria, un hito en el desarrollo de nuestra profesión. Después, gracias a la automatización y digitalización, la prescripción electrónica nos liberó de muchísimos recursos humanos y nos ha permitido dar el salto a la clínica. Y así llegamos a la tercera fase, la clínica, en la que cada vez somos más asistenciales. Nuestra formación académica, nuestros conocimientos y experiencia como farmacéuticos, es complementaria a la de nuestros compañeros médicos y de enfermería, por lo que aportamos valor y eficacia a los equipos asistenciales.

> «Mejorar la experiencia del paciente pasa por mejorar la experiencia de los profesionales que atienden al paciente»

–¿Y ahora hacia dónde se dirige la farmacia hospitalaria? ¿Cómo ve esa siguiente fase?

–Todos los farmacéuticos tenemos que ver la farmacia con un enfoque innovador y de mejora continua. Todavía queda muchísimo por hacer; tenemos que seguir formándonos y especializándonos en áreas clínicas concretas, e integrándonos en los equipos asistenciales. También debemos trabajar mucho en conocer los resultados de los medicamentos en la práctica clínica real, porque cada vez los periodos se acortan más, la innovación es más rápida y llegan más medicamentos a la práctica asistencial que se conocen menos, y ahí los farmacéuticos de hospital tenemos una labor fundamental. Hay que avanzar muchísimo en extraer el conocimiento de las grandes bases de datos que nos ayude a decisiones tanto clínicas como de gestión. Además, tenemos una asignatura pendiente en la que debemos meternos sí o sí: la medicina personalizada o de precisión. Y, por supuesto, tenemos que estar muy atentos a todo lo que viene, no solo a lo farmacoterapéutico sino también a toda la innovación tecnológica que se produce a diario para ir incorporándola a la organización.

–¿Cómo entiende la farmacia asistencial?

–Hasta ahora estábamos en un mundo muy fracturado: por un lado, la atención especializada; por otro, la atención primaria, y el paciente no entiende de niveles asistenciales. El medicamento es la principal herramienta terapéutica y un buen hilo conductor para conseguir la continuidad asistencial. Cuando hablamos de farmacia asistencial estamos hablando de todos los farmacéuticos, y todos tenemos que trabajar juntos y remar en la misma dirección. Si queremos llamarnos asistenciales y sentirnos que somos profesionales asistenciales, le tenemos que garantizar al paciente la calidad y la continuidad de su atención sanitaria, y para eso tenemos que trabajar juntos. Aquí desempeñan un papel esencial las sociedades científicas: los que nos dirigen se tienen que poner de acuerdo, hacer protocolos de actuación conjuntos, y establecer las bases para poder echar todos a andar. Tenemos que unir fuerzas y trabajar en equipo porque todos somos necesarios y todos hacemos falta. Se está avanzando mucho, y ya hay mucho sentido de que todos somos farmacéuticos asistenciales y que tenemos el compromiso de trabajar unidos por el paciente.

–¿Qué necesidades tiene el paciente actual? ¿Han cambiado las necesidades del paciente?

–Han cambiado mucho porque ahora nos encontramos con pacientes muy complejos: crónicos, mayores y con muchas comorbilidades. Los hospitales están cambiando y nosotros tenemos que cambiar a la

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

«El medicamento es la principal herramienta terapéutica y un buen hilo conductor para conseguir la continuidad asistencial»

vez. Los hospitales se están organizando en equipos muy transversales y en equipos pluridisciplinares, ofreciendo una continuidad asistencial para poder dar atención de calidad a estos pacientes. Ya hay directores de continuidad asistencial, trabajamos cada vez más con otros niveles sociosanitarios y el paciente, aparte de crónico complejo, es un paciente cada vez más informado, formado y activo. Esto también nos influye haciendo que el paciente se corresponsabilice en conseguir los objetivos terapéuticos que tenemos y en el seguimiento y cuidado de su enfermedad. Se trata de un cambio total que nos afecta a todos y que implica no solo trabajar juntos, sino también con el paciente.

–¿Cree que es necesario disponer de canales de comunicación con los pacientes y los profesionales sanitarios de los diferentes niveles asistenciales?

–Es fundamental. Estamos hablando de trabajar en equipo, trabajar entre niveles asistenciales y trabajar con el paciente, y para ello se requieren sistemas de comunicación bidireccionales, tanto con nuestros pacientes como con los profesionales sanitarios del hospital y de otros niveles asistenciales. Es algo básico y se está trabajando muchísimo en ello. Unas comunidades autónomas lo tienen mucho mejor resuelto que otras, pero creo que debemos tener los sistemas informáticos integrados y disponibles para todos los niveles; si no, nunca podremos garantizar la continuidad de los cuidados de los pacientes.

–A pesar de toda la evolución que ha habido en la farmacia hospitalaria, el farmacéutico de hospital sigue siendo un profesional muy desconocido para la población general y para los pacientes. ¿Qué se puede hacer para solventar esta situación?

–Es muy importante que los pacientes nos conozcan, pero más importante es generar valor en su proceso asistencial. Creo que eso ya está demostrado, aunque tenemos que seguir trabajando. El que los pacientes no nos conozcan tanto tiene mucho que ver con nuestros orígenes logísticos; empezamos en nuestros rincones, en los Servicios de Farmacia de puertas para dentro, con la elaboración de medicamentos y con la dispensación.

»Los primeros pacientes que han conocido a los farmacéuticos de hospital han sido los pacientes externos, que vienen al Servicio de Farmacia a recoger su medicación, normalmente de uso hospitalario, prescrita por los especialistas y dispensada por la farmacia de hospital. En menor medida nos van conociendo también los pacientes que se atienden en los hospitales de día, sobre todo Hospitales de Oncología.

»Es fundamental conocer a los pacientes y saber realmente qué necesitan y en qué podemos ayudarlos como farmacéuticos. Hay mucho recorrido por delante, pero es la forma de que los pacientes ingresados nos vayan conociendo. Creo que el camino está abierto, sabemos muy bien hacia dónde ir y ya solo queda recorrerlo poquito a poco.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

–Tras la pandemia han cambiado muchas cosas, ¿pero se ha modificado también la forma de trabajar de la farmacia hospitalaria?

–La pandemia fue un catalizador de todas las ideas y de las posibles innovaciones que tenía mucha gente en la cabeza, y que, si no llega a ser por la pandemia, o se hubiesen quedado en una mera idea o hubiesen tardado muchísimo más en llegar a la práctica.

»Entre las cosas que nos ha dejado la pandemia la más importante es la telemedicina, que nos va a traer un futuro diferente. Tenemos que ser capaces de salir del hospital y de cuidar al paciente más allá del hospital, porque, por ejemplo, estamos trasladando muchísima complejidad al domicilio de los pacientes, como la medicación oncológica oral, y con la telefarmacia se posibilita la atención a los pacientes desde su propio domicilio. Por otro lado, la telemedicina nos va a facilitar muchísimo el teletrabajo y, por lo tanto, la conciliación entre la vida laboral y la vida profesional.

–¿Cómo entiende la humanización de la atención farmacéutica en el ámbito hospitalario?

–Ahora toca llegar a la persona. Es mucho más que un paciente, que una enfermedad. Hay que ver a las personas en su contexto y acercarnos a ellas para saber cómo podemos ayudar. Desde las sociedades científicas y desde los propios hospitales estamos trabajando mucho en humanización. Nosotros tenemos nuestro propio programa desde hace dos años, y el año pasado creamos el primer consejo asesor de pacientes, donde están representados profesionales sanitarios y asociaciones de pacientes particulares, y nos están ayudando muchísimo en cómo les podemos apoyar.

»Pero la humanización tiene dos grandes líneas: por un lado, nuestro trato con el paciente y, por otro, la humanización de los profesionales. Mejorar la experiencia del paciente pasa por mejorar la experiencia de los profesionales que atienden al paciente. A los profesionales hay que cuidarlos, hay que ayudarlos a desarrollarse, como profesionales, pero también como personas, para que el profesional se sienta satisfecho y bien tratado en los equipos. Creo que hablar de humanización solo enfocada al paciente no funciona.

–En el último congreso nacional de la Sociedad de Farmacia Hospitalaria se le concedió, junto a José Luis Poveda, la Medalla Joaquín Bonal, así que es inevitable preguntarle. ¿Cuál es el principal legado de Joaquín Bonal y qué ha supuesto este reconocimiento para usted?

–Joaquín Bonal ha sido y es una persona importantísima en farmacia hospitalaria. Fue el precursor, el verdadero impulsor, de la farmacia clínica en España. Era una persona con muchísimo liderazgo y visión. De joven viajó y visitó varios hospitales americanos, importando el modelo americano a España. Tuve la fortuna de conocerlo de R3, lo admiré una barbaridad y lo sigo admirando, porque ahí sigue el legado de Joaquín.

»Cambió mucho la profesión, le tenemos mucho que agradecer. Pero fue una figura especial no solo en lo profesional sino también en lo personal. Era simpático, cercano y trataba a un R3 como si fuese un jefe de Servicio, porque era de esas personas empáticas y próximas.

»No sé si la medalla me viene un poquito grande, pero es un honor recibirla y es un honor haberla recibido con José Luis Poveda, porque es uno de los líderes claros de nuestra profesión. Creo que este reconocimiento es también un agradecimiento a todos los que han compartido mi vida profesional. Uno no es nada si va solo. Esto lo hacemos un equipo, y la vida la hacen todos los equipos con los que has trabajado en tu vida. Trabajé en seis hospitales, y de cada uno de ellos me llevo un montón de amigos, un montón de aprendizaje, de experiencias y de vida. Soy quien soy o he llegado donde he llegado por todos los que me han ido acompañando. Esto es por ellos. Y hablando en concreto del Gregorio Marañón, nuestra clave del éxito son las personas que trabajamos aquí. Tenemos unas personas tremendamente competentes, comprometidas, que trabajan con ilusión, que visten la camiseta de la farmacia en el Marañón. Es un lujo trabajar con ellos. ■

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 15-18

«Hemos logrado integrar la innovación en el ADN del Servicio, una innovación que, además, hemos intentado que fuera lo más disruptiva posible»

José Luis Poveda

Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia.
Medalla Joaquín Bonal en el 67 Congreso Nacional de la SEFH

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

–Dirige el Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia. ¿Cuáles son los aspectos claves del éxito de su Servicio de Farmacia?

–Creo que hemos logrado integrar la innovación en el ADN del Servicio, una innovación que, además, hemos intentado que fuera lo más disruptiva posible. Desde hace años estamos asumiendo numerosos retos que ahora se ven con normalidad en muchos Servicios de Farmacia, pero en los que nosotros hemos sido pioneros. Empezamos en el año 2003 con la prescripción electrónica asistida, cuando en los hospitales los sistemas de automatización eran casi anecdóticos, pero nosotros los incorporamos de forma masiva en el hospital.

»Todos los sistemas de control de calidad donde hemos incorporado diferentes tecnologías los hemos ido desarrollando, y lo mismo últimamente con todos los aspectos relacionados con la inteligencia artificial. Todos los miembros del equipo han apostado por mejorar su área asistencial incorporando innovación, pero teniendo siempre presente que fuera hacia las personas, hacia los pacientes, y, básicamente, para mejorar la calidad de la actividad que realizamos. Yo creo que esta sería la clave del éxito, haber impregnado a cada uno de los miembros del equipo de la necesidad de esa mejora continua, y, por otra parte, la incorporación de la innovación como elemento de transformación de los procesos que realizamos.

»En segundo lugar, yo destacaría también el compromiso con la humanización en la actividad que realizamos, y más en un área específica de especial vulnerabilidad como son los pacientes con enfermedades raras y con los medicamentos huérfanos, donde hemos desarrollado una guía de buenas prácticas que hoy es un ejemplo para el resto de los hospitales, y que nos está sirviendo al conjunto de hospitales de España para monitorizar las actividades que se están llevando a cabo en este ámbito. En resumen, innovación como elemento clave y humanización como elemento sustancial de toda nuestra actividad.

–¿Hay algún aspecto del que se sienta especialmente orgulloso?

El Dr. José Luis Poveda, jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari i Politècnic La Fe de Valencia, fue reconocido con la Medalla Joaquín Bonal en el 67 Congreso Nacional de la SEFH. En esta entrevista nos interesamos por su trayectoria profesional, que le ha hecho merecedor de este galardón.

–Cada una de las modificaciones y actividades que se han hecho en las diferentes secciones ha sido clave para el desarrollo conjunto. Lo más importante aquí es que todas las actividades que hacemos relacionadas con la atención al paciente ingresado, al ambulante y al paciente externo, están desarrolladas de forma armónica. Hemos intentado que no hubiera asimetrías entre la actividad que realizamos a los diferentes pacientes, más allá del ámbito asistencial donde estén. Es decir, hemos intentado dar una continuidad de calidad asistencial a lo largo de todo su proceso.

»Creo que también hemos sido un Servicio tremendamente innovador en el área de pacientes externos, con iniciativas que ahora se consideran ya consustanciales a gran parte de la actividad de los Servicios. Un buen ejemplo es la dispensación a domicilio; la iniciamos en 2011, mucho antes de lo que más tarde hemos visto a causa de la COVID.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

»La telefarmacia, toda la estrategia 2.0, el elemento de formación hacia el paciente empoderado, el empleo de nuevas tecnologías, la utilización consustancial al Servicio de las redes sociales… en este sentido creo que hemos sido un Servicio incluso visionario a la hora de incorporar este tipo de tecnologías que más adelante se han demostrado claves en nuestro proceso asistencial.

–Tras la pandemia, ¿ha cambiado la forma de trabajar de la farmacia hospitalaria?

–Sí, creo que estamos reformulando gran parte de las actividades, buscando un ámbito complementario entre lo presencial y lo virtual. La posibilidad de controlar de forma diferente el binomio espacio-tiempo ha aportado grandes ventajas, pero también es verdad que nos hemos dado cuenta de que el contacto cercano con los pacientes, la actividad presencial en toda su magnitud desde el punto de vista de la calidez del encuentro que supone una entrevista personal… no es lo mismo que en una entrevista a través de la asistencia farmacéutica que podamos hacer mediante diferentes procedimientos virtuales. Al final, lo que estamos viendo es algo que ya sabíamos, y es que cada paciente se siente más cómodo con un tipo de actividades dependiendo no solo de su enfermedad, sino también de cómo él vislumbra su proceso asistencial.

–Precisamente usted ha dicho que el paciente es un continuo reto y que es preciso adaptarse a sus necesidades cambiantes. ¿Qué necesidades tiene el paciente actual?

–La transformación digital forma parte de nuestras vidas, y hay que intentar trasladarla a nuestro trabajo. Al final, los pacientes no dejan de ser ciudadanos que están en el entorno social en el que viven y se desarrollan y, por tanto, hemos de incorporar estas nuevas tecnologías para hacer más fácil la accesibilidad y mejorar la participación de los pacientes en su proceso asistencial. De todas formas, las organizaciones sanitarias y los Servicios de Farmacia todavía tenemos un reto importante, que es incorporar al paciente en la definición de los objetivos del proceso asistencial y en su hoja de ruta. Tenemos mucho que aprender de los pacientes, y hemos de incorporarlos en los elementos de decisión para que nos ayuden a identificar cuáles son los aspectos que más valor les proporcionan en la asistencia que les estamos ofreciendo.

> «Estamos reformulando gran parte de las actividades, buscando un ámbito complementario entre lo presencial y lo virtual»

–Hablando de retos, para el farmacéutico de hospital un reto pendiente es su visibilidad.

–Todo depende de cómo se mire. El porcentaje de pacientes que acuden a los hospitales es afortunadamente muy limitado y, por tanto, la visibilidad de los compañeros que desarrollan su trabajo en otros ámbitos como, por ejemplo, la oficina de farmacia, tiene el sustrato de lo que es la atención continua fuera del hospital. Yo no hablaría, pues, de si hay más o menos visibilidad de cara a la sociedad en el entorno social, aunque sí podemos identificar que en el entorno profesional la farmacia de hospital tiene una amplia visibilidad y, sobre todo, un amplio liderazgo en lo que es la estrategia terapéutica de los centros. Esa visibilidad, esa integración en el equipo asistencial, forma parte ya de lo que es la rutina de los propios hospitales, y en ese sentido sí ha habido un avance muy importante en lo que ha sido esta visión del farmacéutico que ponía su objetivo en el medicamento, que luego se ha posicionado hacia el paciente y cada vez más hacia los resultados.

»La visibilidad social es sin duda interesante; está bien que cada vez sea mayor y que los ciudadanos conozcan cuál es nuestra actividad, pero no olvidemos que afortunadamente nuestro contacto con los pacientes tiene que ver con un periodo de

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

«Tenemos mucho que aprender de los pacientes y hemos de incorporarlos en los elementos de decisión»

tiempo en un ámbito asistencial que es muy concreto.

–Fue presidente de la SEFH. ¿Cuál cree que fue su principal aportación?

–Creo que mi principal aportación fue integrar a la mayor parte de los socios, hacer crecer el número de socios y, sobre todo, hacerles partícipes de un modelo de inteligencia colaborativa que desarrollamos a través de los grupos de trabajo. Fue, realmente, que ellos sintieran a cada uno de los socios como la SEFH, como algo propio; que la actividad que teníamos que hacer, la teníamos que hacer de forma conjunta, y que nadie dentro de la sociedad era más que otro y, por tanto, todo el mundo tenía mucho que aportar.

»También destacaría la integración de los socios en algo que para mí es una prueba evidente: las asambleas de la sociedad. Antes de que yo fuera presidente había un número muy reducido de socios, y cuando finalizó mi presidencia prácticamente todos los socios que acudían al congreso asistían también a la asamblea. Ese fue, quizás, el éxito más palpable, que la sociedad volviera a ser de los socios.

–En el 67 Congreso Nacional de la SEFH se le concedió, junto a María Sanjurjo, la Medalla Joaquín Bonal. Creo que es inevitable preguntarle cuál es, en su opinión, el principal legado de Joaquín Bonal.

–La medalla lleva el nombre de Joaquín Bonal, pero en realidad también representa a otros tantos referentes, como Víctor Jiménez o Joaquín Giráldez, por citar a algunos que, como Joaquín Bonal, fueron pioneros y marcaron el cambio y la transformación de los Servicios de Farmacia. Lograron llevarlos hacia una farmacia más clínica, más integral, una farmacia que ya no ponía el foco solo en el medicamento sino que además se orientaba hacia el paciente. Ese es el cambio que representa esta medalla. Nuestro proceso tiene que ver con la herramienta que es la terapéutica, los medicamentos, pero nuestro objeto asistencial es el paciente, y no puede ser de otra forma.

–¿Hay algún aspecto que le gustaría que quedara reflejado en la entrevista?

–Más que un aspecto es una necesidad de reconocimiento a todo el equipo del Servicio de Farmacia del Hospital La Fe y también, por supuesto, a la gerencia del centro y a la Conselleria, puesto que nos hemos beneficiado, no cabe duda, de su apoyo en las diferentes iniciativas que hemos realizado. Me gustaría que quedara constancia de esto, porque muchas veces focalizamos los premios y los reconocimientos hacia las personas, pero las personas están dentro del equipo, y este equipo no hubiera sido posible sin el apoyo de los diferentes equipos directivos que ha habido durante estos años. ■

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 19-36

Intervención farmacéutica en prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes mayores polimedicados en atención primaria

Marta Lafuente González[1], Miguel Ángel Calleja Hernández[2], Mónica Ferrit Martín[3]

[1]Técnico superior en Sanidad. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [2]Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. [3]Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

RESUMEN

Introducción: Las intervenciones dirigidas al paciente mayor polimedicado y con pluripatología se han mostrado efectivas para mejorar la adecuación de la medicación, la calidad de la prescripción y la seguridad del paciente.

Objetivos: Estimar la prevalencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM), y evaluar el impacto de las intervenciones farmacéuticas (IF) del Farmacéutico de Atención Primaria (FAP) de PPIM en pacientes mayores de 65 años polimedicados crónicos utilizando los criterios de Beers (2012) y STOPP (2008).

Metodología: Estudio descriptivo, cuasi-experimental, antes-después sin grupo control en el Área de Atención Primaria de Toledo (España) entre enero de 2014 y abril de 2015.

Se incluyeron pacientes mayores de 65 años, con 7 o más medicamentos durante un periodo igual o superior a 6 meses, con historia clínica electrónica y prescripción farmacológica activa en el programa informático Turriano®. Se excluyeron pacientes con registro incompleto de la historia clínica, los pertenecientes a otras áreas sanitarias y los hospitalizados.

ABSTRACT

Pharmaceutical interventions in potentially inappropriate prescriptions for polymedicated elderly patients in primary care

Introduction: Interventions targeted towards polymedicated elderly patients suffering from multiple pathologies have been proven to be effective in improving appropriateness of prescribed medication, as well as prescribing quality, and patient safety.

Aims: To estimate the prevalence of potentially inappropriate drug prescriptions (PIDPs) and to evaluate the impact of pharmaceutical interventions by a Primary Care Pharmacist (PCP) on PIDPs in chronically polymedicated patients over the age of 65 years by means of the Beers criteria (2012) and STOPP criteria (2008).

Methodology: A descriptive, quasi-experimental, before-after study without a control group across the Toledo Primary Care Area (Spain) between January 2014 and April 2015.

The inclusion criteria were patients over 65 years of age, taking 7 or more drugs for a period of greater than or equal to 6 months, with an electronic medical record and active drug prescriptions on the Turriano® software platform.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses relacionados con este artículo. El estudio se realizó siguiendo la legislación vigente y las normas éticas en materia de confidencialidad, intimidad y protección de datos. El estudio no entraña ningún riesgo para la población incluida en la muestra. No se plantean problemas éticos o legales ni conflictos de intereses.
Autoría: Este artículo es producto del proceso de formación de Marta Lafuente González en el programa de doctorado en Farmacia Social de la Universidad de Granada, y es una parte del material presentado para la defensa de su tesis doctoral.
Agradecimientos: A los médicos y a la Gerencia de Atención Primaria de Toledo, y al equipo del programa de doctorado en Farmacia Social de la Universidad de Granada.
Financiación: Sin financiación.

Correspondencia:
Marta Lafuente González. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
Correo electrónico: mlafuentegon@gmail.com

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Los pacientes en cuidados paliativos o en situación terminal también fueron excluidos del estudio. Selección por muestreo aleatorio simple.

Para evaluar las PPIM se utilizaron los criterios de Beers (2012) y STOPP (2008). Las variables principales fueron el número de IF realizadas y el número de IF aceptadas por el médico de Atención Primaria (MAP). Las variables secundarias fueron: variables demográficas (edad, sexo), variables clínicas (problemas de salud o enfermedades), variables farmacológicas (número de medicamentos crónicos), número total de PPIM y número de PPIM por paciente, PPIM identificada con criterios de Beers y con criterios STOPP.

Para el cálculo de la significación estadística se utilizó la prueba de Spearman, considerando que existen diferencias estadísticamente significativas si $p < 0,05$.

Resultados: Se incluyeron 2598 pacientes, edad media 79,7 ± 7,5 años, 62,9 % mujeres. Las patologías crónicas más frecuentes fueron hipertensión (83,8 %), dislipemia (59,5 %) y diabetes (47,7 %). La media de medicamentos por paciente fue de 10 ± 2,7. Los principios activos más frecuentes (≥30 % de pacientes) fueron omeprazol (61,5 %), ácido acetilsalicílico (44,6 %), paracetamol (33,5 %) y simvastatina (32,1 %).

Con los criterios de Beers se identificaron un total de 1283 PPIM-Beers en 981 pacientes (37,8 %), media de 1,31 PPIM-Beers por paciente. Con los criterios STOPP se identificaron un total de 2156 PPIM-STOPP en 1148 pacientes (44,2 %), media de 1,88 PPIM-STOPP por paciente. No hubo diferencias significativas entre el número de PPIM identificadas por criterios de Beers y por criterios STOPP ($p = 0,464$). La mayor frecuencia de PPIM-Beers fueron fármacos del sistema nervioso central (19,9 %) y de PPIM-STOPP fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (26,2 %). Las PPIM fueron más frecuentes en las mujeres, en los pacientes de 66-69 años y en aquellos con 15 o más medicamentos, diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$).

Se realizaron IF en 1409 pacientes (54,2 %). La asociación entre IF y número de medicamentos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

We excluded patients with incomplete medical records, patients from other primary-care areas, and hospitalised patients. Patients in palliative or end-of-life care were also excluded from the study. Selection was carried out by simple random sampling.

The Beers criteria (2012) and the STOPP criteria (2008) were used to evaluate PIDPs. The main variables were the number of PIs carried out and the number of PIs accepted by the primary-care doctor (PCD). The secondary variables were: demographic variables (age, sex), clinical variables (health issues or diseases), pharmacological variables (number of drugs taken chronically), total number of PIDPs and number of PIDPs per patient, as well as PIDPs identified with the BEERS criteria and the STOPP criteria.

The Spearman's rank test was used to calculate statistical significance, whereby values were considered to be statistically significant if $p < 0.05$.

Results: We included 2,598 patients in the study with a mean age of 79.7 ± 7.5 years; 62.9% were female. The most frequent chronic pathologies were hypertension (83.8%), dyslipidaemia (59.5%), and diabetes (47.7%). The mean number of medications per patient was 10 ± 2.7. The most frequent active substances used (≥ 30% of patients) were omeprazole (61.5%), acetylsalicylic acid (44.6%), paracetamol (33.5%) and simvastatin (32.1%).

When applying the Beers criteria, a total of 1,283 PIDP-Beers were identified in 981 patients (37.8%); this gave a mean of 1.31 PIDP-Beers per patient. When applying the STOPP criteria, a total of 2,156 STOPP-PIDPs were identified in 1,148 patients (44.2%); this gave a mean of 1.88 STOPP-PIDPs per patient. There were no significant differences between the number of PIDPs identified by the BEERS criteria and the STOPP criteria ($p = 0.464$). The highest frequency of PIDP-Beers were central nervous system drugs (19.9%), and for PIDP-STOPP it was drugs that have a negative impact on those with a falls risk (26.2%). PIDPs were more frequent in women, in patients aged 66-69 years, and in patients taking 15 or more drugs, whereby statistically-significant differences were seen ($p < 0.001$).

PIs were performed in 1,409 patients (54.2%). The association between PIs and number of drugs was statistically-significant ($p < 0.001$).

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

La aceptación de las IF por el médico fue del 42,1 % y del 46,3 % para las PPIM por criterios de Beers y STOPP, respectivamente. No hubo diferencias entre los pacientes con IF y mortalidad a 3 años (26,6 % sin IF vs. 26,2 % con IF), estadísticamente significativa (p= 0,003).

Conclusiones: La prevalencia de PPIM en pacientes mayores de 65 años y polimedicados con 7 o más medicamentos de forma crónica del Área Sanitaria de Toledo fue elevada: del 37,8 % utilizando los criterios de Beers (2012) y del 44,2 % utilizando los criterios STOPP (2008). El 42,1 % de las recomendaciones del farmacéutico por PPIM con criterios de Beers fueron aceptadas por el médico y el 46,3 % de las PPIM con criterios STOPP. La incorporación de un farmacéutico al equipo multidisciplinar en el ámbito de la Atención Primaria contribuiría a optimizar la terapia farmacológica y la seguridad de los pacientes polimedicados, sin recursos adicionales.

Palabras clave: Personas mayores, polifarmacia, prescripciones potencialmente inadecuadas, criterios de Beers, criterios STOPP, intervención farmacéutica, Atención Primaria.

Acceptance of PIs by primary-care doctors was 42.1% and 46.3% respectively for the Beers and STOPP PIDPs. There was no significant difference (p = 0.003) between patients who received a PI and the 3-year mortality rate (26.6% without PI vs. 26.2% with PI).

Conclusions: The prevalence of PIDPs in patients over the age of 65 years and who are polymedicated with 7 or more drugs being taken chronically in the Toledo Health Area was high: 37.8% when applying the Beers criteria (2012); and 44.2% when using the STOPP criteria (2008). 42.1% of the pharmacist's recommendations for PIDPs in application of the Beers criteria were accepted by the primary-care doctor; with 46.3% of PIDP recommendations being accepted under the STOPP criteria. Incorporating a pharmacist into the multidisciplinary team in the field of Primary Care would contribute to optimising pharmacological treatments and the safety of patients who are polymedicated, without requiring additional resources.

Keywords: Elderly patients, polypharmacy, potentially inappropriate prescriptions, Beers criteria, STOPP criteria, pharmaceutical intervention, Primary Care.

Introducción

El desarrollo de la farmacia asistencial ha propiciado que el ejercicio profesional del farmacéutico derive de manera activa hacia la intervención farmacéutica (IF) orientada al paciente[1]. El concepto de IF engloba todas aquellas actuaciones en las que el farmacéutico participa de manera activa en la toma de decisiones en relación con el tratamiento de los pacientes y en la evaluación de los resultados[2]. Pero el farmacéutico no puede llevar a cabo estas funciones si no es integrándose en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente, y es precisamente en la Atención Primaria y en la hospitalaria donde la integración del farmacéutico cobra especial importancia.

El grupo de personas mayores ha ido aumentando progresivamente en los últimos años, según el Instituto Nacional de Estadística (INE) (en 2025 el 21,2 % de los españoles tendrá 65 o más años[3]) y también su esperanza de vida, que en el año 2019 alcanzó 83,6 años de media. El envejecimiento pone a las personas en riesgo de multimorbilidad y polifarmacia debido a los cambios fisiológicos y patológicos asociados[4]. La polifarmacia se ha relacionado con resultados clínicos adversos y con un incremento en la utilización de la asistencia sanitaria[5,6]. Los resultados de la encuesta sobre salud, envejecimiento y jubilación en Europa (SHARE) mostraron que la prevalencia de la polifarmacia, definida como el uso concomitante de cinco o más medicamentos en adultos mayores que viven en la comunidad (65 años o más, edad media de 75,1 ± 7,2 años), oscilaba entre el 26,3 y el 39,9 %[7]. La mayoría de las publicaciones relacionadas con la polimedicación coinciden en que es un problema de salud pública con consecuencias clínicas, éticas y económicas[8-10].

En general, un fármaco se considera adecuado cuando presenta una evidencia clara que apoya su uso en una indicación determinada, es bien tolerado en la mayoría de los pacientes y es coste-efectivo[11]. La prescripción potencialmente inapropiada de medicamentos (PPIM) hace referencia a situaciones en las que hay alternativas terapéuticas más seguras y/o eficaces[11,12].

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

La PPIM también incluye la prescripción de fármacos con una superior frecuencia o duración de la indicada a la realmente efectiva; la prescripción de fármacos con un elevado riesgo de interacciones medicamentosas; las duplicidades terapéuticas o la prescripción de fármacos de igual clase; o la no utilización u omisión de fármacos beneficiosos que podrían estar clínicamente indicados[11]. La prevalencia de PPIM en personas de edad avanzada con patologías crónicas se sitúa entre el 30 y el 56,1%[13], ya que depende de la metodología y de las herramientas utilizadas, así como del nivel asistencial estudiado, entre otros factores[14].

Se han desarrollado herramientas para evaluar la adecuación terapéutica que se han ido actualizando con los años. Las más extendidas y utilizadas probablemente sean los criterios de Beers[15] y los criterios STOPP (Screening Tool of Older Persons Prescriptions)[16]. Los criterios de Beers fueron desarrollados originalmente para revisar la prescripción de medicamentos que deberían evitarse en personas mayores de 65 años que viven en instituciones de atención de larga estancia, si bien, en ediciones posteriores, se ampliaron a diferentes ámbitos de la asistencia geriátrica[15,17]. Para los criterios STOPP hay adaptaciones para su utilización en España, en distintos ámbitos asistenciales, incluida la Atención Primaria[11,14]; son métodos que permiten sistematizar la detección de PPIM y consumen menos recursos, pero requieren actualizaciones constantes[11,14].

Las intervenciones dirigidas al paciente mayor polimedicado y con pluripatología se han mostrado efectivas para reducir el número de fármacos inapropiados, mejorar la calidad de la prescripción y la seguridad del paciente[18-21]. Las IF en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, consecuencia de la revisión de los tratamientos en pacientes mayores con enfermedades crónicas y con polifarmacia, aunque deberían formar parte de la práctica clínica habitual de los farmacéuticos de atención primaria (FAP), se han realizado en menor medida que en otras áreas asistenciales. El desarrollo e implantación de la historia clínica informatizada ha dado la oportunidad a los FAP de integrarse en los Equipos de Atención Primaria (EAP).

El objetivo de este trabajo fue revisar la medicación, identificar PPIM y estimar su prevalencia, así como evaluar el impacto de las IF del farmacéutico en PPIM en pacientes mayores de 65 años polimedicados crónicos del Área Sanitaria de Atención Primaria de Toledo (España), utilizando los criterios de Beers 2012[15] y los criterios STOPP 2008[11] y, en su caso, poner de manifiesto los beneficios de la integración del farmacéutico en el equipo multidisciplinar que atiende al paciente en la mejora de la calidad y seguridad del proceso farmacoterapéutico.

Material y método

Estudio descriptivo, cuasi-experimental, antes-después sin grupo control, llevado a cabo en el Área de Atención Primaria de Toledo (España) entre enero de 2014 y abril de 2015.

Los pacientes se seleccionaron por muestreo aleatorio simple. En total se incluyeron 2598 pacientes mayores de 65 años, con 7 o más medicamentos durante un periodo igual o superior a 6 meses, con historia clínica electrónica y prescripción farmacológica activa en el programa informático Turriano®. Se excluyeron del estudio los pacientes con registro incompleto de la historia clínica, los pertenecientes a otras áreas sanitarias y los hospitalizados. Los pacientes en cuidados paliativos o en situación terminal también fueron excluidos del estudio. No se tuvieron en cuenta los medicamentos no financiados ni los prescritos en receta oficial no incluidos en la prescripción electrónica del paciente, y tampoco los medicamentos de uso hospitalario.

Para evaluar las PPIM se utilizaron los criterios de Beers independientes del diagnóstico (2012)[15] y los criterios STOPP (2008)[11]. Los datos se obtuvieron de la observación documental de las historias clínicas y las prescripciones farmacológicas de los pacientes en Turriano®. Se identificaron las PPIM que debían ser objeto de comunicación al médico responsable del paciente para su valoración. Posteriormente, el farmacéutico revisó de nuevo las prescripciones farmacológicas y valoró el efecto de las IF.

Los principios activos se identificaron mediante sus correspondientes códigos de la Clasificación Anatómico-Terapéutica-Química (ATC)[22]. Se excluyeron los medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, las fórmulas magistrales y los medicamentos de dispensación hospitalaria.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Se definió polimedicación la prescripción de forma crónica de 7 o más medicamentos durante un periodo igual o superior a 6 meses; pluripatología, la presencia de 3 o más enfermedades crónicas. La PPIM es aquella prescripción con al menos un criterio de Beers o un criterio STOPP, e IF, el conjunto de acciones que llevó a cabo el farmacéutico en relación con el tratamiento de los pacientes dirigidas al médico. Se consideró IF aceptada si el médico aceptaba las recomendaciones del farmacéutico. Este estudio no supuso, en ningún caso, una intervención directa del investigador en el paciente; solo el médico podía modificar la prescripción tras recibir los informes, si así lo estimaba.

Las variables principales fueron el número de IF realizadas, el tipo de intervención y el número de IF aceptadas por el médico. Las variables secundarias fueron: variables demográficas (edad, sexo), variables clínicas (problemas de salud o enfermedades), variables farmacológicas (número de medicamentos crónicos, clasificación ATC de los medicamentos), número total de PPIM y número de PPIM por paciente, PPIM identificada con criterios de Beers y PPIM identificada con criterios STOPP.

Las variables independientes se categorizaron de la siguiente manera: a) edad (años): 4 categorías (66-69, 70-79, 80-89, ≥90); b) sexo: hombre o mujer; c) número de enfermedades crónicas: 3 categorías (1-3, 4-6, ≥7); d) número de medicamentos crónicos: 3 categorías (7-10, 11-14 y ≥15); e) clasificación ATC de los medicamentos (grupo terapéutico, subgrupo terapéutico y principio activo); f) número de PPIM por paciente, PPIM con criterios de Beers y PPIM con criterios STOPP.

El análisis de datos se hizo mediante estadística descriptiva; las variables cuantitativas se describieron mediante su media, desviación estándar y el intervalo de confianza (IC) del 95 %, y las variables cualitativas mediante su distribución de frecuencias absolutas. Todos los datos se recogieron para su posterior tratamiento en una base de datos Microsoft Excel 2010® en entorno Windows 7®. La información se migró al *software* Statistical Package for Social Sciences for Windows (SPSS®) versión 17.0. Para el cálculo de la significación estadística se utilizó la prueba de Spearman, considerando que existen diferencias estadísticamente significativas cuando p <0,05.

El proyecto de investigación fue aprobado por la Gerencia de Atención Primaria de Toledo y el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario de Toledo. La confidencialidad de los datos se acordó con el Servicio de Salud de Castilla-La Mancha (SESCAM), en cumplimiento de la normativa de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Resultados

Se incluyeron 2598 pacientes, 1633 eran mujeres (62,9 %). La edad media fue de 79,7 ± 7,5 años (rango, 66-103 años). El grupo más numeroso fue el de 80-89 años (44,2 %), un 11,9 % tenía entre 66 y 69 años, un 34,8 % entre 70 y 79 años y el 9,1 % 90 o más años. Las patologías crónicas más frecuentes fueron hipertensión (83,8 %), dislipemia (59,5 %) y diabetes (47,7 %). Un 11,7 % presentaba inmovilización.

El número total de medicamentos fue 25 949. La media de medicamentos por paciente fue de 10 ± 2,7. El 65,9 % tomaba entre 7 y 10 medicamentos, el 27,3 % entre 11 y 14, y el 7,0 % recibía 15 o más medicamentos, siendo un 34,3 % grandes polimedicados (≥10 medicamentos). Hubo una mayor proporción de mujeres que de hombres con polimedicación en cualquier estrato de edad (63,9 vs. 36,1 %), pero no fue estadísticamente significativa (p= 0,485). Los pacientes de 80 a 89 años fueron los que tenían más medicamentos, diferencia estadísticamente significativa (p= 0,006). El grupo de pacientes con 4-6 enfermedades fueron los que más medicamentos tenían prescritos, diferencia estadísticamente significativa (p <0,001). En cuanto al análisis por edad, sexo y número de patologías crónicas, se observó consistencia en los rangos de medicamentos establecidos. Los resultados se muestran en la tabla 1.

Atendiendo a la clasificación ATC, el grupo terapéutico C (sistema cardiovascular) fue el de mayor número de prescripciones (29,3 %), seguido del grupo N (sistema nervioso) con un 23,8 % y del grupo A (tracto alimentario y metabolismo) con el 20,4 %. Por subgrupo terapéutico o farmacológico, los de mayor número de prescripciones fueron: 9,1 % subgrupo A02B (fármacos para la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico),

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 1

Relación del número de medicamentos prescritos con características demográficas y clínicas

Rango del n.º de medicamentos		7-10		11-14		15 o más		Valor de p
Total de pacientes, N (%)		**1708**	65,9 %	**708**	27,3 %	**182**	7,0 %	
Sexo	Hombre	648	37,9 %	254	35,9 %	63	34,6 %	0,485
	Mujer	1060	62,1 %	454	64,1 %	119	65,4 %	
Rango de edad (años)	66-69	216	12,6 %	76	10,7 %	18	9,9 %	0,006
	70-79	605	35,4 %	231	32,6 %	67	36,8 %	
	80-89	713	41,7 %	354	50,0 %	81	44,5 %	
	90 o más	174	10,2 %	47	6,6 %	16	8,8 %	
N.º de enfermedades	1-3	349	20,4 %	83	11,7 %	18	9,9 %	<0,001
	4-6	943	55,2 %	372	52,5 %	90	49,5 %	
	7 o más	416	24,4 %	253	35,7 %	74	40,7 %	

7,3 % subgrupo B01A (agentes antitrombóticos) y 7,3 % subgrupo C10A (agentes modificadores de los lípidos en monoterapia). Para el nivel 4 de la clasificación ATC (subgrupo terapéutico, farmacológico o químico), los subgrupos A02BC (inhibidores de la bomba de protones), C10AA (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) y B01AC (inhibidores de la agregación plaquetaria, excluyendo heparinas) fueron los de mayor número de prescripciones, con el 8,6, el 6,5 y el 5,5 %, respectivamente. En cuanto a los principios activos más frecuentes (≥30 % de pacientes), el 61,5 % tomaban omeprazol, el 44,6 % ácido acetilsalicílico, el 33,5 % paracetamol y el 32,1 % simvastatina.

Con los criterios de Beers se identificaron un total de 1283 PPIM-Beers en 981 pacientes (37,8 %; IC del 95 %: 35,9-39,6); 734 pacientes (74,8 %; IC del 95 %: 72-77,4) tenían 1 PPIM-Beers, 203 (20,7 %; IC del 95 %: 18,3-23,3) 2 PPIM-Beers y 44 (4,5 %; IC del 95 %: 3,4-6) 3 o más PPIM-Beers. La media de PPIM-Beers por paciente fue de 1,31 (IC del 95 %: 1,24-1,38). Con los criterios STOPP se identificaron un total de 2156 PPIM-STOPP en 1148 pacientes (44,2 %; IC del 95 %: 42,3-46,1); 549 pacientes (47,8 %; IC del 95 %: 44,9-50,7) tenían 1 PPIM-STOPP, 325 (28,3 %; IC del 95 %: 25,8-31,0) 2 PPIM-STOPP, y 274 (23,9 %; IC del 95 %: 21,5-26,4) 3 o más PPIM-STOPP. La media de PPIM-STOPP por paciente fue de 1,88 (IC del 95 %: 1,80-1,99). No hubo diferencias significativas entre el número de PPIM identificadas por criterios de Beers y por criterios STOPP (p= 0,464), tampoco de PPIM-Beers respecto al sexo ni de PPIM-STOPP en relación con la edad, pero sí hubo significación estadística tanto para los criterios de Beers como para los criterios STOPP con el número de medicamentos.

En la tabla 2 se muestra la relación de las PPIM-Beers y PPIM-STOPP en la población del estudio según sexo, rango de edad y rango de medicamentos.

La mayor prevalencia de PPIM-Beers se encontró en los fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central (SNC) (516 pacientes, 19,9 %), seguidos de los fármacos que actúan a nivel del sistema cardiovascular (367 pacientes, 14,1 %) y del sistema musculoesquelético (177 pacientes, 6,8 %). La mayor prevalencia de PPIM-STOPP se encontró en los fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (681 pacientes, 26,2 %), seguidos de las duplicidades

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 2

Criterios de Beers y STOPP en la población del estudio según sexo, rango de edad y rango de medicamentos

	SEXO					EDAD (años)									N MEDICAMENTOS BASAL						
Característica	H		M		p	66-69		70-79		80-89		90 o MÁS		p	7-10		11-14		15 o MÁS		p
Total de pacientes	965		1633			310		903		1148		237			1708		708		182		
Total de pacientes con criterios de Beers	352	36,5 %	629	38,5 %	0,3	136	43,9 %	359	39,8 %	410	35,7 %	76	32,1 %	0,008	536	31,4 %	342	48,3 %	103	56,6 %	<0,001
N criterios	H		M		p	66-69		70-79		80-89		90 o MÁS		p	7-10		11-14		15 o MÁS		p
1 criterio, N (%)	265	75,3 %	469	74,6 %	0,666	93	68,4 %	258	71,9 %	323	78,8 %	60	78,9 %	0,027	453	84,5 %	228	66,7 %	53	51,5 %	<0,001
2 criterios, N (%)	74	21,0 %	129	20,5 %		32	23,5 %	80	22,3 %	76	18,5 %	15	19,7 %		71	13,2 %	99	28,9 %	33	32,0 %	
3 o más criterios, N (%)	13	3,7 %	31	4,9 %		11	8,1 %	21	5,8 %	11	2,7 %	1	1,3 %		12	2,2 %	15	4,4 %	17	16,5 %	
Total de pacientes con criterios STOPP, N (%)	376	39,0 %	772	47,3 %	<0,001	140	45,2 %	391	43,3 %	510	44,4 %	107	45,1 %	0,914	578	33,8 %	429	60,6 %	141	77,5 %	<0,001
N criterios	H		M		p	66-69		70-79		80-89		90 o MÁS		p	7-10		11-14		15 o MÁS		p
1 criterio, N (%)	199	52,9 %	350	45,3 %	0,026	76	54,3 %	176	45,0 %	237	46,5 %	60	56,1 %	0,074	326	56,4 %	176	41,0 %	47	33,3 %	<0,001
2 criterios, N (%)	103	27,4 %	222	28,8 %		35	25,0 %	112	28,6 %	145	28,4 %	33	30,8 %		155	26,8 %	131	30,5 %	39	27,7 %	
3 o más criterios, N (%)	74	19,7 %	200	25,9 %		29	20,7 %	103	26,3 %	128	25,1 %	14	13,1 %		97	16,8 %	122	28,4 %	55	39,0 %	

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

de medicamentos (326 pacientes, 12,5 %) y de los fármacos que actúan a nivel del sistema cardiovascular (268 pacientes, 10,3 %), sistema musculoesquelético (236 pacientes, 9,1 %), y SNC y psicofármacos (159 pacientes, 6,1 %).

Los principios activos con PPIM-Beers más frecuentes (≥100 pacientes) fueron doxazosina (20,3 %) y zolpidem (11,2 %). Las PPIM-STOPP más frecuentes (≥100 pacientes) fueron fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse: benzodiazepinas (47,7 %); cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase, excluyendo las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda (28,4 %), AINE con hipertensión moderada-grave (17,0 %), ácido acetilsalicílico a dosis superiores a 150 mg/día (14,2 %), uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis (12,0 %), fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse: neurolépticos (9,9 %).

En las tablas 3 y 4 se muestran las frecuencias de las PPIM por criterios de Beers y STOPP, respectivamente.

La herramienta que más PPIM detectó fueron los criterios STOPP, si bien, analizando la prevalencia total, no se encontraron diferencias significativas entre los dos criterios. La correlación entre la PPIM con criterios de Beers y STOPP se muestra en la figura 1.

Las PPIM fueron más frecuentes en las mujeres (38,5 % PPIM-Beers y 47,3 % PPIM-STOPP), en los pacientes de 66-69 años (43,9 % PPIM-Beers y 45,2 % PPIM-STOPP) y en aquellos que tenían 15 o más medicamentos (56,6 % PPIM-Beers y 77,5 % PPIM-STOPP), diferencias estadísticamente significativas (p <0,001). En todos estos grupos, la prevalencia de PPIM fue mayor con criterios STOPP. Se evaluó si había diferencias en cuanto a la tasa de mortalidad entre los pacientes con y sin PPIM aplicando por separado los criterios de Beers y los STOPP, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con PPIM y aquellos sin PPIM, con cualquiera de los dos criterios (p= 0,546 con criterios de Beers y p= 0,955 con criterios STOPP).

Se realizaron IF en 1409 pacientes (54,2 %). De las 1283 PPIM-Beers detectadas, el farmacéutico realizó una intervención en 1053 PPIM-Beers (82,1 %), y de las 2156 PPIM-STOPP detectadas, el farmacéutico realizó una intervención en 2098 PPIM-STOPP (97,3 %). La asociación entre IF y número de medicamentos fue estadísticamente significativa (p <0,001). El porcentaje de mujeres a quienes se realizó una IF fue mayor que el de hombres (64,9 vs. 35,1 %). Los pacientes con 4-6 enfermedades fueron los que más IF recibieron (53,9 %), diferencia estadísticamente significativa (p <0,001).

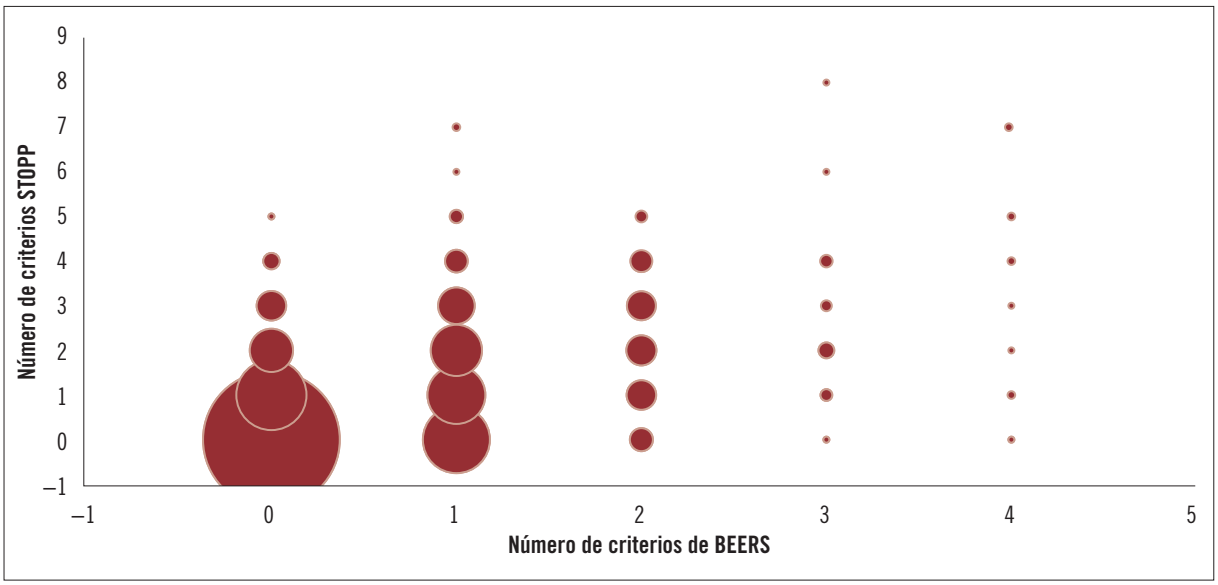

Figura 1. Correlación entre el número de criterios de Beers y STOPP en la población de estudio

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 3

Frecuencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM) por criterios de Beers independiente del diagnóstico o de la condición clínica (adaptados a comercialización en España) por grupo, subgrupo terapéutico y principio activo (clasificación del sistema ATC)

Total de pacientes con criterios de Beers: 981 (37,8 %; IC del 95 %: 35,9-39,6) Total de criterios de Beers: 1283		PPIM-Beers (n, %)	Proporción de pacientes con PPIM-Beers* (n, %)
Grupo terapéutico A de la clasificación ATC: Tracto alimentario y metabolismo		**67 (5,2 %)**	**67 (2,6 %)****
A10BB	A10BB01 Glibenclamida	37 (2,9 %)	3,8 %
A03FA	A03FA01 Metoclopramida	16 (1,2 %)	1,6 %
A03BB	A03BB01 Butilescopolamina	14 (1,1 %)	1,4 %
Grupo terapéutico B de la clasificación ATC: Sangre y órganos hematopoyéticos		**8 (0,6 %)**	**8 (0,3 %)****
B01AC	B01AC07 Dipiridamol	5 (0,4 %)	0,5 %
B01AC	B01AC05 Ticlopidina	3 (0,2 %)	0,3 %
Grupo terapéutico C de la clasificación ATC: Sistema cardiovascular		**391 (30,5 %)**	**367 (14,1 %)****
C02CA	C02CA04 Doxazosina	199 (15,5 %)	20,3 %
C01AA	C01AA05 Digoxina (dosis >0,125 mg/día, excepto en tratamiento de arritmias auriculares)	59 (4,6 %)	6,0 %
C01BD	C01BD01 Amiodarona	47 (3,7 %)	4,8 %
C03DA	C03DA01 Espironolactona >25 mg/día	47 (3,7 %)	4,8 %
C01BC	C01BC04 Flecainida	25 (1,9 %)	2,5 %
C08CA	C08CA05 Nifedipino de acción corta	5 (0,4 %)	0,5 %
C01BC	C01BC03 Propafenona	4 (0,3 %)	0,4 %
C07AA	C07AA07 Sotalol	2 (0,15 %)	0,2 %
C01BA	C01BA03 Disopiramida	2 (0,15 %)	0,2 %
C01BD	C01BD07 Dronedarona	1 (0,1 %)	0,1 %
Grupo terapéutico G de la clasificación ATC: Sistema genitourinario y hormonas sexuales		**4 (0,3 %)**	**4 (0,2 %)****
G04CA	G04CA03 Terazosina	4 (0,3 %)	0,4 %
Grupo terapéutico J de la clasificación ATC: Antiinfecciosos para uso sistémico		**4 (0,3 %)**	**4 (0,2 %)****
J01XE	J01XE01 Nitrofurantoína	4 (0,3 %)	0,4 %
Grupo terapéutico L de la clasificación ATC: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores		**17 (1,3 %)**	**17 (0,7 %)****
L02AB	L02AB01 Megestrol	17 (1,3 %)	1,7 %
Grupo terapéutico M de la clasificación ATC: Sistema musculoesquelético		**183 (14,3 %)**	**177 (6,8 %)****
M01AE	M01AE01 Ibuprofeno	84 (6,5 %)	8,6 %
M01AE	M01AE17 Dexketoprofeno	27 (2,1 %)	2,8 %
M01AE	M01AE02 Naproxeno	23 (1,8 %)	2,3 %

(Continúa)

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 3 (*continuación*)

Frecuencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM) por criterios de Beers independiente del diagnóstico o de la condición clínica (adaptados a comercialización en España) por grupo, subgrupo terapéutico y principio activo (clasificación del sistema ATC)

Total de pacientes con criterios de Beers: 981 (37,8 %; IC del 95 %: 35,9-39,6) Total de criterios de Beers: 1283		PPIM-Beers (n, %)	Proporción de pacientes con PPIM-Beers* (n, %)
M01AB	M01AB05 Diclofenaco	19 (1,5 %)	1,9 %
M01AC	M01AC06 Meloxicam	11 (0,9 %)	1,1 %
M01AX	M01AX01 Nabumetona	7 (0,5 %)	0,7 %
M03BX	M03BX08 Ciclobenzaprina	7 (0,5 %)	0,7 %
M01AB	M01AB01 Indometacina	5 (0,4 %)	0,5 %
Grupo terapéutico N de la clasificación ATC: Sistema nervioso		**595 (46,4 %)**	**516 (19,9 %)****
N05CF	N05CF02 Zolpidem	110 (8,6 %)	11,2 %
N05BA	N05BA06 Lorazepam ≥3 mg ($D_{máx.}$ 3 mg/día)	79 (6,2 %)	8,1 %
N05AX	N05AX08 Risperidona	61 (4,8 %)	6,2 %
N05BA	N05BA01 Diazepam	60 (4,7 %)	6,1 %
N03AE	N03AE01 Clonazepam	51 (4,0 %)	5,2 %
N05BB	N05BB01 Hidroxicina	49 (3,8 %)	5,0 %
N06CA	N06CA01 Amitriptilina	48 (3,7 %)	4,9 %
N05AH	N05AH04 Quetiapina	41 (3,2 %)	4,2 %
N05BA	N05BA05 Clorazepato dipotásico	35 (2,7 %)	3,6 %
N05BA	N05BA12 Alprazolam ≥2 mg ($D_{máx.}$ 2 mg/día)	21 (1,6 %)	2,1 %
N05AD	N05AD01 Haloperidol	15 (1,2 %)	1,5 %
N05CD	N05CD01 Flurazepam	9 (0,7 %)	0,9 %
N05AX	N05AX13 Paliperidona	5 (0,4 %)	0,5 %
N03AA	N03AA02 Fenobarbital	4 (0,3 %)	0,4 %
N06AA	N06AA04 Clomipramina	3 (0,2 %)	0,3 %
N05CD	N05CD10 Quazepam	2 (0,1 %)	0,2 %
N06AA	N06AA12 Doxepina >6 mg/día	1 (0,1 %)	0,1 %
N06AA	N06AA02 Imipramina	1 (0,1 %)	0,1 %
Grupo terapéutico R de la clasificación ATC: Sistema respiratorio		**14 (1,1 %)**	**14 (0, 5%)****
R06AB	R06AB02 Dexclorfeniramina	14 (1,1 %)	1,4 %

*Proporción de pacientes con criterios de Beers sobre el total de pacientes con criterios de Beers (n= 981, 37,8%).
**Proporción de pacientes con criterios de Beers sobre el total de pacientes incluidos en el estudio (n= 2598).
ATC: Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (índice de sustancias farmacológicas y medicamentos, organizados según grupos terapéuticos); IC: intervalo de confianza.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 4

Frecuencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM) por criterios STOPP (adaptados a la comercialización en España) por grupo terapéutico (clasificación del sistema ATC) y criterios STOPP 2008[11]

Total de pacientes con criterios STOPP: 1148 (44,2 %; IC del 95 %: 42,3-46)* Total de criterios STOPP: 2156	Número de PPIM-STOPP (n, %)	Proporción de pacientes con PPIM-STOPP (n, %)*
A. Sistema cardiovascular	**285 (13,2 %)**	**268 (10,3%)****
A12. AAS a dosis superiores a 150 mg/día	163 (7,6 %)	14,2 %
A1. Digoxina a dosis superiores a 0,125 mg/día a largo plazo en presencia de insuficiencia renal	58 (2,7 %)	5,1 %
A3. Diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en la hipertensión	41 (1,9 %)	3,6 %
A8. Antagonistas del calcio en el estreñimiento crónico	8 (0,4 %)	0,7 %
A7. Uso de diltiazem o verapamilo en la insuficiencia cardiaca grado III o IV de la NYHA	6 (0,3 %)	0,5 %
A9. Uso de la combinación de AAS y warfarina sin antagonistas H_2 (excepto cimetidina por su interacción con los anticoagulantes) o IBP	2 (0,1 %)	0,2 %
A10. Dipiridamol como monoterapia para la prevención cardiovascular secundaria	2 (0,1 %)	0,2 %
A13. AAS sin antecedentes de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad arterial periférica o un antecedente oclusivo arterial	2 (0,1 %)	0,2 %
A5. Bloqueadores beta no cardioselectivos en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1 (0 %)	0,1 %
A6. Bloqueadores beta en combinación con verapamilo	1 (0 %)	0,1 %
A11. AAS con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica sin antagonistas H_2 o IBP	1 (0 %)	0,1 %
B. Sistema nervioso central y psicofármacos	**177 (8,2 %)**	**159 (6,1 %)****
B7. Uso prolongado (es decir, más de 1 mes) de benzodiazepinas de vida media larga o benzodiazepinas con metabolitos de larga acción	77 (3,6 %)	6,7 %
B13. Uso prolongado (más de 1 semana) de antihistamínicos de primera generación	44 (2,0 %)	3,8 %
B8. Uso prolongado (es decir, más de 1 mes) de neurolépticos como hipnóticos a largo plazo	22 (1,0 %)	1,9 %
B9. Uso prolongado de neurolépticos (es decir, más de 1 mes) en el parkinsonismo	15 (0,7 %)	1,3 %
B2. ATC con glaucoma	6 (0,3 %)	0,5 %
B5. ATC con un opiáceo o un antagonista del calcio	6 (0,3 %)	0,5 %
B1. ATC con demencia	2 (0,1 %)	0,2 %
B4. ATC con estreñimiento	2 (0,1 %)	0,2 %

(Continúa)

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 4 (*continuación*)

Frecuencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM) por criterios STOPP (adaptados a la comercialización en España) por grupo terapéutico (clasificación del sistema ATC) y criterios STOPP 2008[11]

Total de pacientes con criterios STOPP: 1148 (44,2 %; IC del 95 %: 42,3-46)* Total de criterios STOPP: 2156	**Número de PPIM-STOPP (n, %)**	**Proporción de pacientes con PPIM-STOPP (n, %)***
B3. ATC con trastornos de la conducción cardiaca	1 (0 %)	0,1 %
B6. ATC con prostatismo o antecedentes de retención urinaria	1 (0 %)	0,1 %
B11. Anticolinérgicos para tratar los efectos secundarios extrapiramidales de los neurolépticos	1 (0 %)	0,1 %
C. Sistema gastrointestinal	**88 (4,1 %)**	**88 (3,4 %)****
C4. IBP para la enfermedad ulcerosa péptica a dosis terapéuticas plenas durante más de 8 semanas	86 (4,0 %)	7,5 %
C5. Espasmolíticos anticolinérgicos en el estreñimiento crónico (riesgo de agravamiento del estreñimiento)	2 (0,1 %)	0,2 %
E. Sistema musculoesquelético	**383 (17,8 %)**	**236 (9,1 %)****
E2. AINE con hipertensión moderada-grave (moderada: 160/100 mmHg-179/109 mmHg; grave: igual o superior a 180/110 mmHg)	195 (9,0 %)	17,0 %
E4. Uso prolongado de AINE (más de 3 meses) para el alivio del dolor articular leve en la artrosis	138 (6,4 %)	12,0 %
E5. Warfarina y AINE juntos	26 (1,2 %)	2,3 %
E3. AINE con insuficiencia cardiaca	8 (0,4 %)	0,7 %
E7. Corticosteroides a largo plazo (más de 3 meses) como monoterapia para la artritis reumatoide o la artrosis	7 (0,3 %)	0,6 %
E8. AINE o colchicina a largo plazo para el tratamiento crónico de la gota cuando no existe contraindicación para alopurinol	5 (0,2 %)	0,4 %
E6. AINE con insuficiencia renal crónica	4 (0,2 %)	0,3 %
F. Sistema urogenital	**6 (0,3 %)**	**4 (0,2 %)****
F4. Fármacos antimuscarínicos vesicales con prostatismo crónico	3 (0,2 %)	0,3 %
F1. Fármacos antimuscarínicos vesicales con demencia	2 (0,1 %)	0,2 %
F3. Fármacos antimuscarínicos vesicales con estreñimiento crónico	1 (0 %)	0,1 %
G. Sistema endocrino	**34 (1,6 %)**	**34 (1,3 %)****
G1. Glibenclamida o clorpropamida con diabetes mellitus tipo 2	34 (1,6 %)	3,0 %

(Continúa)

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 4 (*continuación*)

Frecuencia de las prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos (PPIM) por criterios STOPP (adaptados a la comercialización en España) por grupo terapéutico (clasificación del sistema ATC) y criterios STOPP 2008[11]

Total de pacientes con criterios STOPP: 1148 (44,2 %; IC del 95 %: 42,3-46)* Total de criterios STOPP: 2156	Número de PPIM-STOPP (n, %)	Proporción de pacientes con PPIM-STOPP (n, %)*
H. Fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos tres meses)	**748 (34,7 %)**	**681 (26,2 %)****
H1. Benzodiazepinas	548 (25,4 %)	47,7 %
H2. Neurolépticos	114 (5,3 %)	9,9 %
H5. Opiáceos a largo plazo en aquellos con caídas recurrentes	63 (2,9 %)	5,5 %
H3. Antihistamínicos de primera generación	23 (1,1 %)	2,0 %
I. Analgésicos	**109 (5,1 %)**	**86 (3,3%)****
I1. Uso a largo plazo de opiáceos potentes, es decir, morfina o fentanilo, como tratamiento de primera línea en el dolor leve a moderado	62 (2,9 %)	5,4 %
I2. Opiáceos regulares durante más de dos semanas en aquellos con estreñimiento crónico sin uso simultáneo de laxantes	33 (1,5 %)	2,9 %
I3. Opiáceos a largo plazo en la demencia, salvo cuando están indicados en cuidados paliativos o para el manejo de un síndrome doloroso moderado/grave	14 (0,6 %)	1,2 %
J. Clase de medicamento duplicada	**326 (15,1 %)**	**326 (12,5 %)****
J1. Cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase. Se excluyen las prescripciones duplicadas de fármacos que pueden precisarse a demanda	326 (15,1 %)	28,4 %

*Proporción de pacientes con criterios STOPP sobre el total de pacientes con criterios STOPP (n= 1148, 44,2 %).
**Proporción de pacientes con criterios STOPP sobre el total de pacientes incluidos en el estudio (n= 2598).
Nota: Warfarina se sustituyó por el anticoagulante utilizado en nuestro medio, acenocumarol.
AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATC: antidepresivos tricíclicos; IBP: inhibidores de la bomba de protones; IC: intervalo de confianza; NYHA: New York Heart Association.

Al 91,9 % de los pacientes con enfermedades cardiacas se les realizó una IF, así como al 56,9 % de los pacientes con enfermedades dermatológicas y al 55,6 % de los pacientes con enfermedades endocrinas, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto a los pacientes sin IF (p= 0,204, p= 0,371 y p= 0,293, respectivamente). No hubo diferencias entre los pacientes con IF y la mortalidad a 3 años, estadísticamente significativa (p= 0,003). La aceptación de las IF por el médico fue del 42,1 % y del 46,3 % para las PPIM por criterios de Beers y STOPP, respectivamente.

Discusión

Aunque se han publicado numerosas revisiones sistemáticas y trabajos de investigación, son escasos los realizados en Atención Primaria[23,24], no hay consistencia entre estudios[25] y toda comparación debe realizarse con la debida precaución[26]. Lo que sí parece evidente es que las intervenciones en pacientes polimedicados crónicos mejoran la efectividad clínica, disminuyen las visitas a Urgencias y los ingresos hospitalarios, y además mejoran la atención percibida por los pacientes[12,14,27,28].

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

En nuestro estudio la media de edad de los sujetos fue de 79,7 años, ligeramente superior en mujeres que en hombres (80,1 vs. 79). El grupo de 80 a 89 años fue el que tenía mayor número de medicamentos (41,7 % con 7-10 medicamentos, 50 % con 11-14 y 44,5 % con 15 o más), mientras que los mayores de 90 años fueron el grupo con menor polifarmacia (10,2 % con 7-10 medicamentos, 6,6 % con 11-14 y 8,8 % con 15 o más). La asociación edad y polifarmacia fue estadísticamente significativa (p= 0,006), así como la de pluripatología y polifarmacia (p <0,001); sin embargo, no hubo asociación del sexo con la polifarmacia (p >0,05). La elevada prevalencia de pluripatología (≥3 enfermedades) es una realidad en nuestro sistema sanitario, sobre todo en la población mayor de 65 años[29]. En nuestro estudio, el 54,1 % de los pacientes tenía 4-6 enfermedades crónicas, el 91,3 % enfermedades cardiovasculares, el 83,8 % hipertensión, el 59,5 % dislipemia y el 47,7 % diabetes, patologías más frecuentes en este grupo de población, como se muestra en otros estudios[24,30].

La adecuación del tratamiento a las necesidades específicas de los pacientes mayores es un pilar fundamental en la práctica clínica diaria que, sin embargo, reviste una gran complejidad[31]. La frecuencia de PPIM varía según el ámbito asistencial observado, las herramientas de evaluación utilizadas[30] y los criterios seleccionados. Se han obtenido prevalencias en Atención Primaria con criterios de Beers (2012) entre el 37 y el 59,2 %[26], y entre el 34,3 y el 61 % con criterios STOPP (2008)[32,33]. En nuestro estudio las PPIM fueron más frecuentes con criterios STOPP que con criterios de Beers (44,2 vs. 37,8 %), diferencia estadísticamente significativa (p <0,001), probablemente porque los criterios STOPP se adaptan mejor a la realidad y a la medicación disponible en nuestro entorno que los criterios de Beers[34]. Hay estudios publicados en línea con nuestros resultados[34,35] y otros en los que la prevalencia de PPIM fue mayor con los criterios de Beers[36-38]. Cabe destacar que el máximo número de PPIM-Beers identificadas por paciente fue de 4 y el de PPIM-STOPP fue de 8, aunque en la mayoría de los pacientes se detectaron 1 o 2 PPIM. Las versiones más actualizadas de los criterios de Beers y de los criterios STOPP muestran una mayor prevalencia de PPIM[39,40].

Las variables asociadas a la presencia de PPIM son numerosas y muy diversas. La asociación PPIM y polifarmacia se ha puesto de manifiesto en numerosos estudios[41-43], y parece tener valores más altos en centros sociosanitarios y en pacientes hospitalizados que en aquellos atendidos en Atención Primaria y en la comunidad[14,38]. En nuestro estudio, hubo una asociación estadísticamente significativa de PPIM con el número de medicamentos (p <0,001) y con la presencia de pluripatología (p <0,001), tanto con criterios de Beers como con criterios STOPP. Hubo un mayor número de PPIM con criterios de Beers (56,6 %) y con criterios STOPP (77,5 %) en pacientes con 15 o más medicamentos, siendo esta asociación estadísticamente significativa (p <0,001).

Los pacientes con mayor número de patologías recibían un mayor número de medicamentos (asociación estadísticamente significativa; p <0,001), y también las PPIM fueron mayores en los pacientes con un mayor número de patologías con independencia de la herramienta utilizada, lo que también se ha puesto de manifiesto en otros estudios[5,43-47].

En cuanto a la edad, hubo asociación entre edad y PPIM-Beers (p= 0,008), pero no con los criterios STOPP (p= 0,914). Aunque hay estudios que muestran que a partir de los 80-85 años el número de pacientes con PPIM aumenta[45,48], en nuestro estudio los pacientes con mayor número de PPIM fueron los que tenían de 66 a 69 años (43,9 % PPIM-Beers y 45,2 % PPIM-STOPP), si bien únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas al aplicar criterios de Beers. Hay autores que han encontrado asociación entre PPIM y edad[48]; sin embargo, otros no hallaron un mayor riesgo de presentar PPIM con la edad[49], por lo que la edad es un factor controvertido en este sentido. El sexo femenino es, según algunos autores, un factor de riesgo para presentar PPIM[42,43,50]; sin embargo, en nuestro estudio, aunque la proporción de mujeres con al menos una PPIM-Beers (38,5 %) fue ligeramente mayor que en los hombres (36,5 %), la diferencia no fue estadísticamente significativa (p= 0,3), mientras que con PPIM-STOPP fue del 47,3 vs. 39,0 %, diferencia estadísticamente significativa (p <0,001). Una revisión sistemática mostró una asociación significativa inconsistente de la edad y el sexo con una prescripción inadecuada[51].

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

En nuestro estudio los ansiolíticos fueron el grupo farmacológico (N05B, 24,9 % pacientes) más representativo en cuanto al número de PPIM-Beers, seguido de los antagonistas de los receptores alfa-adrenérgicos (C02C, 20,3 % pacientes), antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos (AINE) (M01A, 17,4 % pacientes), antipsicóticos (N05A, 12,4% pacientes) e hipnóticos y sedantes (N05C, 12,3 % pacientes). Los principios activos con más PPIM-Beers fueron, por orden decreciente: doxazosina, zolpidem, ibuprofeno, lorazepam a dosis ≥3 mg/día, risperidona y diazepam. En una gran mayoría de los estudios que utilizan criterios de Beers, las PPIM más frecuentes fueron las relacionadas con el uso de benzodiazepinas[12,32,43,51,52]. En cuanto a los resultados de las PPIM con los criterios STOPP (2008), el criterio de los fármacos que afectan negativamente a los propensos a caerse (1 o más caídas en los últimos 3 meses) fue el más frecuente, con un 34,7 % PPIM en el 26,2 % de los pacientes, de los cuales un 25,4% PPIM-STOPP fueron benzodiazepinas. También en otros estudios los fármacos del sistema nervioso fueron los más prevalentes, y en concreto las benzodiazepinas[32,39,52,53]. En otros estudios los fármacos del sistema cardiovascular ocuparon el segundo lugar[30,54]. También el mal uso de antiagregantes y/o su duplicidad farmacológica han sido criterios frecuentes en la literatura[12,33,55,56], así como la prescripción de inhibidores de la bomba de protones[33,57], que en nuestro estudio fueron 86 PPIM (4 %) en el 7,5 % de los pacientes. Los grupos farmacológicos más implicados en las PPIM-STOPP fueron ansiolíticos e hipnóticos derivados de benzodiazepinas, antipsicóticos y AINE, que también se han comunicado como los más frecuentes en otros estudios[58]. Las duplicidades más comunes se asociaron a los antiagregantes, AINE, benzodiazepinas y antidepresivos.

El farmacéutico realizó una intervención en el 82,1 % de las PPIM-Beers detectadas y en el 97,3 % de las PPIM-STOPP. El 42,1 y el 46,3 % de las PPIM por criterios de Beers y STOPP, respectivamente, fueron aceptadas por el médico. Se han encontrado niveles de aceptación más altos en otros estudios. La aceptación de las recomendaciones depende de los criterios utilizados, del ámbito asistencial, de la vía de comunicación utilizada y de la relación médico-farmacéutico. Lo que parece claro es que los mejores resultados se obtienen cuando el farmacéutico realiza la revisión de la farmacoterapia de forma activa, estructurada y en el contexto de un abordaje interdisciplinar, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y cuando se mantienen en el tiempo[19,59,60], aunque es difícil determinar con qué intervenciones se consiguen mejores resultados[61].

Más allá de las limitaciones de las comparaciones entre estudios (heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, diferente diseño y criterios utilizados, duración y ámbito asistencial), hay una elevada frecuencia de PPIM que se pueden detectar utilizando estos criterios como una herramienta de apoyo a la prescripción. La incorporación del farmacéutico al equipo de salud para detectar PPIM ha demostrado una mayor efectividad, permitiendo detectar y resolver PPIM en mayores polimedicados[9,19,60,62-64], como se ha puesto de manifiesto en nuestro estudio, sin necesidad de recursos adicionales, aunque el estudio no tiene el poder estadístico suficiente para estimar la contribución del farmacéutico a los resultados de salud.

Todo lo anterior pone de manifiesto la importancia que tiene la revisión de la medicación y la detección de las PPIM en la mejora de la calidad de la población mayor y en el seguimiento activo de las prescripciones.

Una de las principales limitaciones del estudio es que no se calculó *a priori* el tamaño muestral y, por tanto, este hecho podría haber tenido implicaciones en la potencia del estudio. Sin embargo, el elevado número de pacientes hace posible que los resultados tengan significación estadística. Para la selección de la muestra de pacientes se realizó un muestreo (seleccionando a aquellos pacientes polimedicados mayores de 65 años con 7 o más medicamentos de forma crónica), que no disminuyó la representatividad de la muestra.

También se debe considerar una limitación la vía de comunicación seleccionada en nuestro estudio, ya que hay publicaciones en las que se muestra que una comunicación directa médico-farmacéutico es el modo más efectivo para aceptar recomendaciones sobre adecuación de la prescripción[65]. Pero la elevada dispersión geográfica de los centros participantes, el elevado número de MAP y el hecho de que solo un FAP realizara la IF no permitían otras alternativas.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Otras limitaciones para la interpretación de los resultados de este estudio son que la valoración de cada criterio (Beers y STOPP) se realizó por separado, y que los criterios utilizados no estaban adaptados a la población española ya que el estudio se llevó a cabo previamente a la publicación de las versiones adaptadas.

A pesar de las limitaciones, una de las fortalezas del estudio se relaciona con la población seleccionada, que no ha requerido recursos adicionales para su desarrollo, siendo clave el papel del FAP en la mejora de la farmacoterapia y en la seguridad de los pacientes.

Conclusiones

La prevalencia de PPIM en pacientes mayores de 65 años y polimedicados con 7 o más medicamentos de forma crónica del Área Sanitaria de Toledo fue elevada: del 37,8 % utilizando los criterios de Beers (2012) y del 44,2 % utilizando los criterios STOPP (2008). El 42,1 % de las recomendaciones del farmacéutico por PPIM con criterios de Beers fueron aceptadas por el MAP, y el 46,3 % de las PPIM con criterios STOPP.

La incorporación de un farmacéutico al equipo multidisciplinar que atiende al paciente en el ámbito de la Atención Primaria contribuiría a optimizar la terapia farmacológica y la seguridad de los pacientes polimedicados, sin recursos adicionales. ■

Bibliografía

1. Panel de Consenso. Tercer Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) y Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM). Ars Pharmaceutica. 2007; 48(1): 5-17.
2. Clopés A. Intervenciones farmacéuticas. Farmacia Hospitalaria. 2002. Tomo 1. Capítulo 1.3.1.4. Disponible en: ww.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap1314.pdf
3. Instituto Nacional de Estadística. Banco de Series Temporales, Porcentaje de población mayor de 65 años [consultado 29 Mar 2021]. Disponible en: https://ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1417#!tabs-tabla
4. Von Buedingen F, Hammer MS, Meid AD, Müller WE, Gerlach FM, Muth C. Changes in prescribed medicines in older patients with multimorbidity and polypharmacy in general practice. BMC Fam Pract. 2018; 19(1): 131.
5. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. Expert Opin Drug Saf. 2018; 17(12): 1185-1196.
6. Khezrian M, McNeil CJ, Myint PK, Murray AD. The association between polypharmacy and late life deficits in cognitive, physical and emotional capability: a cohort study. Int J Clin Pharm. 2019; 41(1): 251-257.
7. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. Arch Gerontol Geriatr. 2018; 78: 213-220. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30015057.
8. Morales Cabanillas M. Polimedicación en personas mayores de 65 años en Atención Primaria. Nuberos Científica. 2020; 4(31): 39-44. Disponible en: http://ciberindex.com/c/nc/3139nc [acceso: 04/09/2021].
9. Campins L, Serra-Prat M, Palomera E, Bolíbar I, Martínez MA, Gallo P. Reduction of pharmaceutical expenditure by a drug appropriateness intervention in polymedicated elderly subjects in Catalonia (Spain). Gac Sanit. 2019; 33(2): 106-111. Disponible en: https://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2017.09.002
10. World Health Organization (WHO). Medication Without Harm - WHO Global Patient Safety Challenge. 2017; Accessed 12 Aug 2020.
11. Delgado Silveira E, Muñoz García M, Montero Errasquin B, Sánchez Castellano C, Gallagher P, Cruz-Jentoft A. Prescripción inadecuada en los pacientes mayores: los criterios STOPP-START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009; 44(5): 273-279. doi: 10.1016/j.regg.2009.03.017.
12. Nicieza-García ML, Salgueiro-Vázquez ME, Jimeno-Demuth FJ, Manso G. Criterios de Beers versus STOPP en pacientes mayores, polimedicados y residentes en la comunidad. Farm Hosp. 2016; 40(3): 150-164.
13. San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, García J, et al. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. BMC Geriatr. 2015; 15: 42.
14. Delgado Silveira E, Montero Errasquín B, Muñoz García M, Vélez-Díaz-Pallarés M, Lozano Montoya I, Sánchez-Castellano C, et al. Mejorando la prescripción de medicamentos en las personas mayores: una nueva edición de los criterios STOPP-START. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2015; 50: 89-96. doi: 10.1016/j.regg.2014.10.005.
15. The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society. The American updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012; 60: 616-631.
16. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46: 72-83. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18218287
17. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS beers criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2019; 67(4): 674-694.
18. Patterson SM, Hughes C, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Data-base of Syst Rev. 2012. CD008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub2.
19. Spinewine A, Fialová D, Byrne S. The role of the pharmacist in optimizing pharmacotherapy in older people. Drugs Aging. 2012; 29: 495-510.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

20. Smith SM, Soubhi H, Fortin M, Hudon C, O'Dowd T. Managing patients with multi morbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings. BMJ. 2012; 345: e5205.
21. O'Sullivan D, O´Mahony D, O´Connor MN, Gallagher PF, Cullinan S, O'Sullivan R, et al. The impact of a structured pharmacist intervention of the appropriateness of prescribing in older hospitalized patients. Drugs Aging. 2014; 31: 471-481.
22. World Health Organization. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index. Disponible en: http://www.whocc.no/atc ddd index/
23. Orueta R, Sánchez-Oropesa A, Gómez-Calcerrada RM, Arriola M, Nieto I. Adecuación terapéutica en pacientes crónicos. Rev Clin Med Fam. 2015; 8(1): 31-47.
24. Paci JF, García M, Redondo FJ, Fernández MI. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. Aten Primaria. 2015; 47(1): 38-47. doi: 10.1016/j.aprim.2014.03.013.
25. Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 9(9): CD008165.
26. Awad A, Hanna O. Potentially inappropriate medication use among geriatric patients in primary care setting: a cross-sectional study using the Beers, STOPP, FORTA and MAI criteria. PLoS ONE. 2019; 14(6): e0218174. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218174
27. Mármol-López MI, Montoya IM, Montejano Lozoya R, Escribano Pérez A, Gea-Caballero V, Ruiz Hontangas A. Impacto de las intervenciones enfermeras en la atención a la cronicidad en España. Revisión sistemática. Rev Esp Salud Pública. 2018; 92: e1-e15. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/resp/v92/1135-5727-resp- 92-e201806032.pdf
28. Bellver Monzó O, Moreno Royo L, Salar Ibáñez L. Prescripciones potencialmente inadecuadas en pacientes ancianos polimedicados. Intervención y seguimiento del farmacéutico comunitario. Farmacéuticos Comunitarios. 2018; 10(2): 5-14. Disponible en: https://raco.cat/index.php/FC/article/view/340434 [Consulta: 10-09-2021].
29. Alonso Coello P, Bernabeu Wittel M, Casariego Vales E, Rico Blázquez M, Rotaeche del Campo R, Sánchez Gómez S. Desarrollo de guías de práctica clínica en pacientes con comorbilidad y pluripatología. Documento de trabajo presentado por las sociedades científicas Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), y Federación de Asociaciones de Enfermería Comunitaria y Atención Primaria (FAECAP). Actualización de octubre de 2013. Disponible en: https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2016/05/DesarrolloGuiasPluripatologia.pdf
30. Parodi N, Villán YF, Granados MI, Royuela A. Prescripción potencialmente inapropiada en mayores de 65 años en un centro de salud de atención primaria. Aten Primaria. 2014; 46(6): 290-297. doi: 10.1016/j.aprim.2013.12.007.
31. Ameneiros-Lago E, Carballada-Rico C, Garrido-Sanjuán JA, García Martínez A. Adecuación de las intervenciones clínicas en pacientes con enfermedad avanzada y compleja. Propuesta de algoritmo para la toma de decisiones. Revista de Calidad Asistencial. 2015; 30(1): 38-43.
32. Candela E, Mateos N, Palomo L. Adecuación de la prescripción farmacéutica en personas de 65 años o más en centros de salud docentes de Cáceres. Rev Esp Salud Pública. 2012; 86: 419-434.
33. Cruz-Esteve I, Marsal-Mora JR, Galindo-Ortego G, Galván-Santiago L, Serrano-Godoy M, Ribes-Murillo E, et al. Análisis poblacional de la prescripción potencialmente inadecuada en ancianos según criterios STOPP/START (estudio STARTREC). Aten Primaria. 2017; 49(3): 166-176.
34. Ubeda A, Ferrándiz ML, Maicas N, Gómez C, Bonet M, Peris JE. Potentially inappropriate prescribing in institutionalised older patients in Spain: the STOPP-START criteria compared with the Beers criteria. Pharmacy Practice. 2012; 10(2): 83-91.
35. Ryan C, O'Mahony D, Kennedy J, Weedle P, Byrne S. Potentially inappropriate prescribing in an Irish elderly population in primary care. Br J Clin Pharmacol. 2009; 68(6): 936-947. doi: 10.1111/j.1365-2125.2009.03531.x. PMID: 20002089; PMCID: PMC2810806.
36. Mud F, Mud S, Rodríguez MJ, Ivorra MD, Ferrándiz ML. Detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en pacientes ancianos: estudio descriptivo en dos farmacias comunitarias. Farmacéuticos Comunitarios. 2014; 6(2): 20-26. doi: 10.5672/FC.2173-9218.(2014/Vol6).002.04.
37. Ortiz Ureña AM, Chaverri Fernández JM, Díaz Madriz JP, Zavaleta Monestel E, Chaves León D, Morales Ledezma K. Análisis comparativo de herramientas usadas para identificar prescripciones potencialmente inapropiadas de medicamentos en adultos mayores en un hospital de Costa Rica. [Comparative analysis of tools used to detect drugs' potentially inappropriate prescriptions in the elderly at a private hospital in Costa Rica]. Pharm Care Esp. 2018; 20(6): 429-441.
38. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: enhanced applicability for detecting potentially inappropriate medications in European older adults? A comparison with the screening tool of older person's potentially inappropriate prescriptions. J Am Geriatr Soc. 2014; 62(7): 1217-1223. PMID: 24917083.
39. Blanco-Reina E, Valdellós J, Aguilar-Cano L, García-Merino MR, Ocaña-Riola R, Ariza-Zafra G, et al. 2015 Beers Criteria and STOPP v2 for detecting potentially inappropriate medication in community-dwelling older people: prevalence, profile, and risk factors. Eur J Clin Pharmacol. 2019; 75(10): 1459-1466. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00228-019-02722-0
40. Rodríguez-Blanco R, Álvarez-García M, Villalibre-Calderón C, Piña-Ferreras LD, Junquera-Alonso S, Alonso-Lorenzo JC. Evaluación de la actualización de los criterios STOPP-START en atención primaria. Semergen. 2019; 45 (3): 180-186. doi: 10.1016/j.semerg.2018.06.004.
41. Gallagher P, Lang PO, Cherubini A, Topinková E, Cruz-Jentoft A, Montero Errasquín B, et al. Prevalence of potentially inappropriate prescribing in an acutely ill population of older patients admitted to six European hospitals. Eur J Clin Pharmacol. 2011; 67: 1175-1188.
42. Al-Azayzih A, AlAmoori R, Altawalbeh SM. Potentially inappropriate medications prescribing according to Beers criteria among elderly outpatients in Jordan: a cross sectional study. Pharm Pract (Granada). 2019; 17(2): 1439. Disponible en: https://www.pharmacypractice.org/index.php/pp/article/view/1439

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

43. Roux B, Sirois C, Simard M, Gagnon ME, Laroche ML. Potentially inappropriate medications in older adults: a population-based cohort study. Family Practice. 2020; 37(2): 173-179. Disponible en: https://doi.org/10.1093/fampra/cmz060
44. Díaz-González A, Morera-Herreras T, Medibil-Crespo I, Pisón-Rodríguez J, Martín-Lesend I. Prescripción inadecuada, crónica y a demanda, en pacientes pluripatológicos ≥65 años según los criterios STOPP-START. Gac Med Bilbao. 2018; 115(2): 45-47. Disponible en: http://www.gacetamedicabilbao.eus/index.php/gacetamedicabilbao/article/view/661
45. Rivas-Cobas PC, Ramírez-Duque N, Gómez Hernández M, García J, Agustí A, Vidal X, et al. Características del uso inadecuado de medicamentos en pacientes pluripatológicos de edad avanzada. Gac Sanit. 2017; 31(4): 327-331. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.06.013
46. Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalencia de polifarmacia y factores asociados en adultos mayores en España: datos de la Encuesta Nacional de Salud 2017. Med Clin (Barc). 2019; 153(4): 141-150. ISSN 0025-7753. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.12.013
47. Liew TM, Lee CS, Goh Shawn KL, Chang ZY. Potentially inappropriate prescribing among older persons: a meta-analysis of observational studies. Ann Fam Med. 2019; 17(3): 257-266.
48. Mo L, Ding D, Pu SY, Liu QH, Li H, Dong BR, et al. Patients aged 80 years or older are encountered more potentially inappropriate medication use. Chin Med J. 2016; 129(1): 22-27. Disponible en: https://doi.org/10.4103/0366- 6999.172558
49. Galán Retamal C, Garrido Fernández R, Fernández Espínola S, Ruiz Serrato A, García Ordóñez MA, Padilla Marín V. Prevalence of potentially inappropriate medication in hospitalized elderly patients by using explicit criteria. Farm Hosp. 2014; 38(4): 305-316. Disponible en: https://doi.org/10.7399/fh.2014.38.4.1148
50. Muhlack DC, Hoppe LK, Stock C, Haefeli WE, Brenner H, Schöttker B. The associations of geriatric syndromes and other patient characteristics with the current and future use of potentially inappropriate medications in a large cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2018; 74(12): 1633-1644. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00228-018-2534-1
51. Tommelein E, Mehuys E, Petrovic M, Somers A, Colin P, Boussery K. Potentially inappropriate prescribing in community-dwelling older people across Europe: a systematic literature review. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71: 1415-1427. Disponible en: https://doi.org/10.1007/s00228-015-1954-4. PMID: 26407687
52. Monteiro C, Canário C, Ribeiro MÂ, Duarte AP, Alves G. Medication evaluation in Portuguese elderly patients according to Beers, STOPP/START criteria and EU(7)-PIM List –An exploratory study. Patient Prefer Adherence. 2020; 14: 795-802. Disponible en: https://doi.org/10.2147/PPA.S247013
53. Sotoca JM, Anglada H, Molas G, Fontanals S, Rovira M, Sebastián L. Aplicación de los nuevos criterios de prescripción inadecuada STOPP-START a pacientes geriátricos institucionalizados. FAP. 2011; 9: 2-7.
54. Mera F, Mestre D, Almeda J, Ferrer A, Formiga F, Rojas S, et al. Paciente anciano y medicación crónica inapropiada en la comunidad: ¿somos conscientes de ello? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2011; 46: 125-130.
55. Filomena Pacia J, García Alfaro M, Redondo Alonso FJ, Fernández San-Martín MI; Grupo Polimedicación Litoral. Prescripción inadecuada en pacientes polimedicados mayores de 64 años en atención primaria. Aten Primaria. 2015; 47: 38-47.
56. Terán-Álvarez L, González-García MJ, Rivero-Pérez AL, Alonso-Lorenzo JC, Tarrazo-Suárez JA. Prescripción potencialmente inadecuada en pacientes mayores grandes polimedicados según criterios STOPP. SEMERGEN. 2016; 42: 2-10.
57. González-López A, Nava-Rebollo A, Chocarro-Martínez A, Andrés-Martin B, Santana-Zapatero H, Herrera-Gómez F, et al. Prescripción potencialmente inapropiada en pacientes en diálisis utilizando los criterios STOPP-START. Nefrología. 2019; 39(1): 84-109. doi: 10.1016/j.nefro.2018.03.001.
58. De Agustín Sierra L. Tesis doctoral. Aplicación de criterios PRISCUS, STOPP y Beers en la detección de prescripciones potencialmente inapropiadas en el paciente mayor polimedicado. Madrid, 2021. Disponible en: https://eprints.ucm.es/id/eprint/66411/1/T42549.pdf
59. Mangin D, Bahat G, Golomb BA, Mallery LH, Moorhouse P, Onder G, et al. International Group for Reducing Inappropriate Medication Use & Polypharmacy (IGRIMUP): position statement and 10 recommendations for action. Drugs Aging. 2018; 35(7): 575-587.
60. Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K, Flamaing J, Tournoy J, Spriet I. Clinical pharmacy services in older inpatients: an evidence-based review. Drugs Aging. 2020; 37(3): 161-174.
61. Acosta-García H, Alfaro-Lara ER, Sánchez-Fidalgo S, Sevilla-Sánchez D, Delgado-Silveira E, Juanes-Borrego A, et al. Intervention effectiveness by pharmacists integrated within an interdisciplinary health team on chronic complex patients. Eur J Public Health. 2020; 30(5): 886-899.
62. Kiesel E, Hopf Y. Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review. Eur J Hosp Pharm. 2018; 25(e1): e74-e81.
63. Kalim R, Mcmahon N, Ryder S. 113 Pharmacist interventions at discharge and the quality of older patients' care: a systematic review. Age Ageing. 2019; 48(S3): iii17-iii65.
64. Skjot-Arkil H, Lundby C, Kjeldsen LJ, Skovgards DM, Almarsdottir AB, Kjolhede T, et al. Multifaceted pharmacist-led interventions in the hospital setting: a systematic review. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2018; 123(4): 363-379.
65. Campins L, Serra-Prat M, Gózalo I, López D, Palomera E, Agustí C, et al.; REMEI Group. Randomized controlled trial of an intervention to improve drug appropriateness in community-dwelling polymedicated elderly people. Fam Pract. 2017; 34(1): 36-42. doi: 10.1093/fampra/cmw073.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 37-48

Monitorización de ustekinumab y anticuerpos anti-ustekinumab en la enfermedad inflamatoria intestinal

Ribera-Puig Clara[1]*, Clèries-Rovira Pol[1]*, Casellas-Gibert Miriam[1], Guardiola-Capón Jordi[2], Rodríguez-Moranta Francisco[2], Rodríguez-Alonso Lorena[2], Ruiz-Cerulla Alexandra[2], Morandeira-Rego Fran[3], Santacana-Juncosa Eugènia[1,4], Padullés-Zamora Núria[1,4]

[1]Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). [2]Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). [3]Servicio de Inumonología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). [4]Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge-IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

*Coautores principales.

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que engloba principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), se caracteriza por ser una enfermedad inflamatoria inmunomediada que alterna periodos de actividad inflamatoria y remisión, afectando principalmente al intestino. El tratamiento con anticuerpos monoclonales ha revolucionado el manejo de los pacientes con EII, con el objetivo de controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y los tejidos comprometidos.

Actualmente tienen la indicación infliximab, adalimumab y golimumab (solo para CU), vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib (solo para CU) y filgotinib (solo para CU). A pesar del impacto positivo que han tenido en el manejo de pacientes con EII, existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a estos fármacos y no es posible alcanzar la curación total. Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII no responden a la terapia con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα) y, de los que responden inicialmente, la pérdida de respuesta secundaria puede tener lugar hasta en un 40 % de los pacientes durante el primer año de tratamiento.

ABSTRACT

Monitoring of ustekinumab and anti-ustekinumab antibodies in inflammatory bowel disease

Inflammatory bowel disease (IBD), which for the most part comprises Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC), is an immune-mediated inflammatory disease that presents with alternating periods of inflammatory activity and remission, mainly affecting the intestine. Treatments using monoclonal antibodies have revolutionised the management of IBD patients, with the aim of controlling and suppressing inflammatory activity, and promoting healing of the mucosa and other compromised tissues.

Agents currently indicated for this use include: infliximab, adalimumab and golimumab (for UC only), vedolizumab, ustekinumab, tofacitinib (for UC only), and filgotinib (for UC only). Despite the positive impact that these agents have had in the management of patients with IBD, there is significant intraindividual and interindividual variability with respect to response to these drugs, and it is not possible to achieve a total cure. Approximately one-third of IBD patients do not respond to tumour-necrosis-factor-alpha antagonists (anti-TNFα), and of those who show a response initially, a subsequent loss of response to treatment may occur in up to 40% of patients within the first year of treatment.

Conflicto de intereses: Los autores primeros firmantes del manuscrito de referencia, en sus nombres y en el de todos los autores firmantes, declaran que no existe ningún potencial conflicto de interés relacionado con el artículo.

Correspondencia:

Clara Ribera Puig. Servei de Farmàcia. Hospital Universitari de Bellvitge. Institut Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. C/Feixa Llarga s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona
Correo electrónico: cribera@bellvitgehospital.cat

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23 que ha demostrado su eficacia tanto al inducir como al mantener la remisión clínica. La eficacia al intensificar el tratamiento a 4-6 semanas es del 50 %, y la reinducción también se ha descrito como una posible estrategia en casos en los que se ha suspendido el tratamiento por cirugía o bien si aparece pérdida de respuesta.

En varios estudios prospectivos y retrospectivos recientes se ha demostrado una relación exposición-respuesta positiva entre la concentración de ustekinumab y la remisión clínica, permitiendo una optimización de la respuesta al tratamiento. Las concentraciones predosis de ustekinumab (Cmín UST) en los estudios revisados fueron superiores en los pacientes respondedores frente a los no respondedores, tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento.

Palabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, ustekinumab, farmacocinética

Ustekinumab is an IgG1 human monoclonal antibody that binds to the p40 subunit of interleukins 12 and 23 which has been shown to be effective in both inducing and maintaining clinical remission. Its efficacy following treatment intensification at 4-6 weeks is 50%, and reinduction has also been described as a possible strategy in cases where treatment has been discontinued due to surgery, or where there has been a loss of response.

A number of recent prospective and retrospective studies have demonstrated a positive exposure-response relationship between ustekinumab concentration and clinical remission, making it possible to optimise the treatment response. Pre-dose concentrations of ustekinumab (Cmin UST) in the studies reviewed were higher in responders as compared to non-responders, in both the induction and maintenance phases.

Keywords: inflammatory bowel disease, ustekinumab, pharmacokinetics

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), principalmente la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), incluye un grupo de enfermedades crónicas que alternan periodos de actividad inflamatoria y remisión y afectan principalmente al intestino. La necesidad precoz de corticoides, el patrón fistulizante, la enfermedad perianal agresiva y la edad inferior a 40 años en el momento del diagnóstico se han descrito como factores de mal pronóstico y se asocian a un patrón más agresivo de la enfermedad[1].

Durante la última década ha habido un cambio en el abordaje del tratamiento de la EII, ya no solo basado en el control sintomático, sino también en disminuir la progresión del daño intestinal mediante la optimización terapéutica con tratamientos biológicos y/o inmunomoduladores, ya que se conoce que los síntomas digestivos no siempre reflejan la presencia/gravedad de las lesiones digestivas y la mejoría o desaparición de estas se asocia a una evolución más favorable de la enfermedad[2]. El tratamiento con anticuerpos monoclonales (mAb) ha demostrado eficacia respecto a otros tratamientos convencionales en la inducción y mantenimiento de la remisión clínica[3], reduciendo las necesidades de tratamiento concomitante con corticoides, el número de hospitalizaciones y la necesidad de intervención quirúrgica. Los tratamientos biológicos que actualmente tienen la indicación por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) son: tres antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNFα) (infliximab, adalimumab y golimumab, el último solo en CU), un inhibidor de la integrina $\alpha4\beta7$ (vedolizumab), un inhibidor de las interleucinas 12 y 23 (ustekinumab [UST])[1] y dos inhibidores de la Janus quinasa (tofacitinib y filgotinib, solo en CU)[1,4].

No obstante, existe una elevada variabilidad inter e intraindividual en la respuesta a estos fármacos y no es posible alcanzar la curación total de la EII. El objetivo, por tanto, es controlar y suprimir la actividad inflamatoria, induciendo la curación de la mucosa y de los tejidos comprometidos, con el fin de lograr la mejoría o desaparición de los síntomas clínicos, mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar complicaciones a medio-largo plazo.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con EII no responden a la terapia con anti-TNFα[1,5] y un 40 % de los pacientes sufren pérdida de respuesta secundaria durante el primer año de tratamiento[1,2]. Esta se

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

asocia a brotes de la enfermedad, necesidad de hospitalización e intervención quirúrgica, y a una disminución en la calidad de vida. Además, se ha demostrado que la terapia anti-TNFα anterior se asocia con una mayor probabilidad de fracaso del tratamiento primario y pérdida secundaria de respuesta de la terapia anti-TNFα posterior[2]. Una revisión sistemática y un metaanálisis informaron de que la eficacia de un segundo anti-TNFα en pacientes con EC dependía en gran medida de la causa del cambio, ya que las tasas de remisión fueron más altas en pacientes con intolerancia anti-TNFα previa (61 %), en comparación con pacientes con pérdida de respuesta secundaria (45 %) o falta de respuesta primaria (30 %)[2].

Vedolizumab o UST son opciones terapéuticas que permiten una mayor probabilidad de inducir remisión en pacientes difíciles de tratar. Sin embargo, la selección del agente biológico de primera línea es crucial, ya que conforme se cambia de agente biológico se reduce la tasa de respuesta[2]. UST es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que se une a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. La reducción de citocinas proinflamatorias da lugar a una disminución en la producción de células Th1 y Th17. Está aprobado para el tratamiento de la psoriasis, artritis psoriásica y EII (EC y CU). La dosis de inducción es vía intravenosa (i.v.) única basada en el peso corporal del paciente y la dosis de mantenimiento es vía subcutánea (s.c.) cada 8 semanas, empezando 8 semanas después de la dosis i.v.[6].

Ustekinumab en la enfermedad de Crohn

UST ha demostrado su eficacia tanto al inducir como al mantener la remisión clínica en pacientes con EC en tres ensayos clínicos aleatorizados y en estudios de práctica clínica habitual[5]. Varios estudios de cohortes observacionales han confirmado la eficacia y la seguridad de UST en EC[7]. En un estudio observacional realizado en 221 pacientes con EC, se observó remisión clínica (sin corticoides) en el 38 y el 37 % de los pacientes en la semana 24 y 52, respectivamente[8].

El programa UNITI incluye tres estudios fase III multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con EC moderada-grave (puntuación CDAI [del inglés *clinical disease activity index*] de 220-450): los estudios UNITI-1 y UNITI-2 en fase de inducción y el estudio IM-UNITI en fase de mantenimiento (52 semanas)[9].

En el estudio UNITI-1 se incluyeron 741 pacientes con falta de respuesta primaria (PNR), pérdida de respuesta (LOR) o intolerancia a anti-TNFα[9]. En UNITI-2 se incluyeron aquellos pacientes que habían presentado efectos adversos graves con el tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, mercaptopurina o metotrexato) o corticoides (n= 628)[9]. Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a placebo, UST 130 mg i.v. o UST 6 mg/kg i.v. (si ≤55 kg: 260 mg; si 55-85 kg: 390 mg, y si ≥85 kg: 520 mg)[9]. En el estudio IM-UNITI se incluyeron 397 pacientes y se evaluaron tres pautas de dosificación vía s.c.: placebo, 90 mg/8 semanas durante 40 semanas (n= 132) o 90 mg/12 semanas durante 36 semanas (n= 132)[9]. Se definió LOR como CDAI ≥220 y un aumento en la puntuación CDAI respecto al valor basal ≥100 puntos. Los pacientes del grupo que recibió UST cada 12 semanas se ajustaron a cada 8 semanas si presentaban LOR. En la semana 6, se alcanzó una puntuación CDAI <150 en el 22, 34 y 34 % de los pacientes en el grupo placebo, UST 130 mg y UST 6 mg/kg, respectivamente, en el estudio UNITI-1, y en el 29, 52, y 56 % en el estudio UNITI-2[9].

El estudio IM-UNITI (fase de mantenimiento)[6] incluyó a los 397 pacientes respondedores durante la inducción. El 36, 49, y 53 % de los pacientes en el grupo placebo, UST 90 mg/12 semanas y 90 mg/8 semanas, respectivamente, mantuvieron la remisión clínica (definida como CDAI <150). El 62 y el 70 % de los pacientes con la pauta cada 12 semanas y 8 semanas, respectivamente, mantuvieron remisión clínica a la semana 152[9].

El estudio STARDUST[10] incluyó un total de 498 pacientes con EC respondedores a UST a la semana 16 después de recibir una dosis de carga UST 6 mg/kg y 90 mg s.c. en la semana 8. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 a un grupo de tratamiento por objetivos, en el que los pacientes recibieron UST cada 12 semanas o cada 8 semanas según mejoría endoscópica, sintomatología y biomarcadores, con posibilidad de intensificación a cada 4 semanas según clínica, o bien al tratamiento estándar con UST cada 12 semanas in-

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

tensificable a cada 8 semanas. Los resultados evaluados en la semana 48 no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, por lo que no se demostró que una decisión basada en criterios endoscópicos, biomarcadores y sintomatología pudiera mejorar la evolución de la enfermedad respecto a una decisión basada únicamente en la sintomatología de los pacientes[10].

Recientemente, en un estudio multicéntrico retrospectivo a nivel nacional[11] que incluyó a 463 pacientes, se observó que el 57 y el 70 % de los pacientes presentaron respuesta clínica a las semanas 8 y 16, y un 44 y 56 % de los pacientes alcanzaron remisión clínica a las semanas 6 y 16, respectivamente. La tasa de LOR fue del 29,7 % por paciente-año de seguimiento. En el 21,6 % de los pacientes se intensificó el tratamiento: el 13,2 % de los pacientes a cada 4 semanas y el 7,1 % de los pacientes a cada 6 semanas. Seis pacientes se reindujeron; principalmente por LOR (71 %) y PNR (17 %). La normalización en los valores de calprotectina fecal (CPF) se observó en el 44 y 54 % de los pacientes en las semanas 26 y 52, respectivamente, pero la normalización de la proteína C reactiva (PCR) solo se observó en el 36 y 37 % de los pacientes[11].

Ustekinumab en la colitis ulcerosa

UST también se ha aprobado por la EMA en el tratamiento de la CU (2019). Los datos de los estudios pivotales UNIFI demuestran su eficacia y seguridad en pacientes *naive* y en aquellos que previamente han recibido tratamiento inmunomodulador o anti-TNFα[7,12].

Durante la fase de inducción del estudio UNIFI[12], que incluyó a 642 pacientes, se aleatorizaron en 3 grupos según recibieron UST 130 mg i.v., UST 6 mg/kg i.v. o placebo. De los pacientes que recibieron UST, entre el 52 y el 54 % tomaba corticoides, el 51 % había recibido previamente un anti-TNFα, y entre el 17 y el 18 % había tomado un anti-TNFα y vedolizumab. Los pacientes que presentaron respuesta clínica en la semana 8 y aquellos del grupo placebo que no respondieron en la semana 8 pero sí alcanzaron remisión clínica a las 8 semanas de recibir una dosis única de UST 6 mg/kg i.v., se incluyeron en la fase de mantenimiento del estudio UNIFI. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 a recibir 90 mg s.c. cada 8 semanas, 90 mg s.c. cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas. Posteriormente podían participar en el estudio de extensión hasta la semana 92, y los pacientes que habían recibido UST cada 12 semanas podían pasar a cada 8 semanas según valoración del equipo investigador. Mostraron remisión clínica un 15 % de los pacientes tratados con UST i.v., un porcentaje significativamente superior al 5,3 % de pacientes tratados con placebo. Respecto a los que siguieron el estudio en la fase de mantenimiento, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los porcentajes de remisión clínica entre los pacientes tratados cada 8 o 12 semanas respecto a placebo (43,8 y 38,4 % vs. 24 %)[12].

Necesidad de intensificación del tratamiento o reinducción con ustekinumab en la EII

La pauta posológica de UST recomendada en la ficha técnica es la de una infusión i.v. ajustada por peso, seguida de la administración s.c. de 90 mg cada 8 semanas[6]. No obstante, aunque los ensayos clínicos y estudios observacionales han demostrado que UST es seguro y eficaz para inducir y mantener la respuesta y remisión en pacientes con EII refractaria, una proporción no despreciable de pacientes no alcanzan los objetivos de remisión clínica sin necesidad de corticoides ni curación mucosa[8,9,13,14], y está descrito que algunos requieren intensificar el tratamiento a 4-6 semanas, teniendo esta estrategia una eficacia del 50 %[10]. La reinducción también se ha descrito como una posible estrategia en casos en los que se ha suspendido el tratamiento por cirugía o bien si aparece LOR[15].

Se han descrito múltiples factores que pueden contribuir a la PNR o LOR, entre los que encontramos: infección intestinal, otras alteraciones funcionales y la presencia de concentraciones infraterapéuticas. En varios estudios se ha observado un subgrupo de pacientes que presentan una respuesta inicial insuficiente o pérdida de respuesta secundaria, que requieren reducir el intervalo de administración y también reinducir con UST i.v., resultando en una mejoría clínica y de los parámetros bioquímicos[16]. En la Tabla 1 se muestra un resumen de los factores predictores de respuesta a UST en la EII.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 1. Factores predictores de la respuesta a UST en la EII

ENFERMEDAD DE CROHN	
Correlación positiva	**Correlación negativa**
Paciente joven	Fumador/a
Mujer	Patrón fistulizante
Etnia caucásica	Elevada actividad de la enfermedad
Bajo peso	Corticoterapia concomitante
SES-CD bajos	Tratamiento previo con biológico
Bacteroides (microbiota)	
PCR 10 mg/mL	

Colitis ulcerosa (correlación positiva)

- Etnia caucásica y no asiática
- Peso en cuartil bajo o alto
- No fumador/a o exfumador/a
- Diagnóstico reciente

Adaptado de ref. 16. PCR: proteína C reactiva; SES-CD: Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease

La revisión realizada por Restellini et al. en 2018 basándose en los datos de UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI relacionados con la farmacocinética de UST, remarca que entre los pacientes en fase de mantenimiento que recibían UST cada 12 semanas y presentaban LOR, llegaban a recuperarla hasta en un 55 % cuando se intensificaban cada 8 semanas. Además, propusieron una concentración mínima (Cmín) de UST óptima de 1,0-4,5 mg/L en fase de mantenimiento[17].

En un estudio retrospectivo publicado en 2020[18] se aporta información sobre la prevalencia de la intensificación en EE. UU. entre 2015 y 2018 en pacientes con EII que reciben tratamiento con un agente biológico. Los pacientes que recibían tratamiento con infliximab presentaron la prevalencia más alta, seguido de adalimumab. En el caso de UST, el porcentaje fue del 22 %. En cuanto a la magnitud en la intensificación, la mayor fue en los pacientes tratados con UST (131 %), seguido de infliximab (70 %), VDZ (62 %), adalimumab (59 %), certolizumab pegol (50 %) y golimumab (45 %). Los porcentajes observados demuestran la necesidad de optimizar la posología e individualizar el tratamiento con UST en el manejo clínico de los pacientes con EII[18].

En otro estudio realizado en España en 2016 que incluyó a 116 pacientes con EC refractaria a anti-TNFα, el 90 % de ellos eran intolerantes o habían fracasado a 2 o más anti-TNFα[19]. Durante los 10 meses de seguimiento, 11 pacientes se intensificaron (de 90 mg cada 8 a cada 4 o 6 semanas en 8 pacientes y un paciente, respectivamente; de 45 mg cada 8 a cada 6 semanas en un paciente, y de 45 mg cada 12 a cada 8 semanas en otro paciente). En el 73 % se indujo respuesta[19].

Posteriormente, se presentaron los resultados de otro estudio retrospectivo unicéntrico que incluyó a un mayor número de pacientes (n= 506) con EC que recibían UST 90 mg cada 8 semanas. A 110 pacientes se les redujo el intervalo de dosificación a 4 semanas. Tras la reducción del intervalo, la mediana del índice de Harvey-Bradshaw (HBI), PCR y CPF de los pacientes disminuyó de 4,5 a 3 (p = 0,002), de 8 mg/L a 3 mg/L (p= 0,031) y de 378 µg/g a 157 µg/g (p= 0,57), respectivamente. De los pacientes que presentaban indicadores de actividad de la enfermedad elevados antes de reducir el intervalo (HBI >4, PCR ≥5 mg/L, CPF >250 µg/g, o evidencia endoscópica de actividad de la enfermedad), el 28 % alcanzó remisión clínica (HBI ≤4). En el 22 % de los pacientes la PCR fue <5 mg/L, y el 50 % presentó valores de CPF <250 µg/g, con una disminución media de 378 µg/g a 157 µg/g (p= 0,57). El 36 % alcanzó remisión endoscópica[20].

En otro estudio retrospectivo de cohortes multicéntrico[21] se incluyeron 100 pacientes con EC con criterios de actividad inflamatoria que requirieron una disminución del intervalo a UST 90 mg cada 4 semanas por LOR o respuesta incompleta a UST 90 mg cada 8 semanas. La mediana de edad fue de 35 (28-49) años y la mediana de duración de la enfermedad fue de 12 (7-20) años hasta la intensificación de UST. La intensificación de UST disminuyendo el intervalo de cada 8 a cada 4 semanas se realizó tras una mediana de 5,0

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

(2,8-9,0) meses de tratamiento, y se asoció a corticoides e inmunosupresores en el 29 y el 27 % de los casos, respectivamente. La respuesta clínica y la remisión clínica se alcanzaron en el 61 y el 31 %, respectivamente, después de una mediana de 2,4 (1,3-3,0) meses. Tras una mediana de seguimiento de 8,2 (5,6-12,4) meses, el 61 % de los pacientes seguían en tratamiento con UST y el 26 % estaban en remisión clínica sin necesidad de corticoides. Entre los 39 pacientes a quienes se realizó colonoscopia durante el seguimiento, 14 lograron la remisión endoscópica. Durante el periodo de estudio, el 27 % de los pacientes fueron hospitalizados y el 19 % sometidos a cirugía de resección intestinal[21].

El estudio GETAID trató de evaluar la eficacia y seguridad en práctica clínica habitual de UST en pacientes con UC. Se incluyeron 103 pacientes con CU (62 hombres, edad media de 41,2 años y un 52 % de pacientes con pancolitis E3) con respuesta insuficiente a inmunosupresores, anti-TNFα y/o vedolizumab. En la semana 52, 45 (44 %) pacientes habían suspendido UST principalmente por falta de eficacia (n= 41). Las probabilidades acumuladas de persistencia de UST fueron del 96,1 %, 81,6 %, 71,7 % y 58,4 % a los 3, 6, 9 y 12 meses, respectivamente. Se alcanzó remisión clínica sin necesidad de corticoides en la semana 52 en el 32 % de los pacientes, de los cuales el 71 % presentaba subpuntuaciones nulas para el sangrado rectal y la frecuencia de las deposiciones. Diez pacientes fueron sometidos a colectomía en un tiempo medio de 6,7 (4,3-10,6) meses[22].

Otro estudio retrospectivo multicéntrico europeo que incluyó a 142 pacientes con EC activa que recibieron la dosis estándar i.v. de inducción y como mínimo una dosis s.c. de mantenimiento de 90 mg a las 8 semanas, evaluó la efectividad de la optimización del tratamiento a cada 4 o 6 semanas, reinducción intravenosa o ambas estrategias combinadas. UST se intensificó después de una media de 30 semanas de tratamiento. A la semana 16 de la intensificación, el 51,4 % respondieron al tratamiento y un 38,7 % lograron respuesta y remisión clínica. Se alcanzó remisión sin necesidad de corticoides en un 17,6 % de los pacientes. Los últimos datos de seguimiento (disponibles en un 62,7 % de los pacientes, con una media de 26 semanas de tratamiento [IQR 32-52]) muestran que un 52 % responden al tratamiento y el 42 % obtuvieron remisión clínica. La remisión clínica sin corticoides se consiguió en un 26,5 % de los pacientes tras la optimización. El tratamiento corticoideo se reinició en un 7,4 % de los pacientes[23].

Un estudio retrospectivo de 2020 incluyó a 96 pacientes que recibieron UST. Se observó una mejora de la PCR (p <0,05), HBI y SIBDQ (p <0,05) después de una media de 62 días de seguimiento. El 68 % obtuvo una mejora endoscópica y el 25 % remisión endoscópica. El 57 % obtuvo respuesta histológica (descrita como mejoría de la inflamación) y el 25 % remisión histológica. Treinta y cuatro pacientes se reindujeron con UST, 21 de ellos vía s.c. y 13 vía i.v. Solo 4 pacientes discontinuaron UST s.c. después de la reinducción en un seguimiento de 152 días (2 se sometieron a cirugía, 1 cambió a infliximab y 1 no obtuvo respuesta). Los 13 pacientes de UST i.v. mantuvieron el tratamiento hasta el final del periodo de estudio[15]. Según un análisis *post hoc* del estudio UNIFI, en los pacientes con CU moderada-grave que ya reciben UST cada 4 semanas, la reinducción i.v. se ha relacionado con una mejoría sintomática asociada a reducción en la inflamación (PCR y CPF) a las dos semanas de la reinducción, y se ha observado que un 53 % de los pacientes pueden lograr la remisión[24]. Actualmente, está en marcha el estudio multicéntrico fase IIIb POWER (NCT03782376), que tiene como objetivo evaluar, en pacientes con EC moderada-grave con LOR en tratamiento de mantenimiento con UST 90 mg s.c., la eficacia y la seguridad de una dosis de reinducción i.v. de UST 6 mg/kg seguida de UST 90 mg cada 8 semanas por vía s.c. en fase de mantenimiento vs. placebo i.v. seguido del mismo tratamiento de mantenimiento durante un periodo de 24 semanas[25].

Monitorización farmacocinética de ustekinumab en fase de inducción

En los estudios UNITI realizados en pacientes con EC, las concentraciones de UST en la semana 8 fueron de 6,4 mg/L en el grupo que recibió 6 mg/kg i.v. y de 2,1 mg/L en el grupo que recibió 130 mg i.v.; en el estudio UNITI-2 fueron de 6,3 y 2,0 mg/L, respectivamente. Se observó una relación exposición-respuesta positiva

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

entre la concentración de UST y la remisión clínica en la semana 8, siendo las tasas de remisión clínica mayores en el tercer y cuarto cuartiles comparados con el primero y segundo (estudio UNITI-2, p= 0,007; estudio UNITI-1, p= 0,039). Analizando solo los datos del grupo que recibió UST 6 mg/kg, no se observa esta relación. En el análisis conjunto de los datos de los estudios UNITI-1 y UNITI-2 también se demostró una asociación positiva entre las concentraciones de UST y la normalización de los valores de PCR (p ≤0,001 en ambos estudios). En las curvas ROC se correlacionó un valor de 3,3 mg/L con remisión clínica a la semana 8. En los estudios UNITI, la incidencia de anticuerpos anti-UST fue muy baja (0,2 %)[9,26-28].

En 2017, Battat et al. realizaron un estudio que incluyó a 62 pacientes refractarios o intolerantes a anti-TNF; los pacientes recibieron UST 90 mg s.c. las semanas 0, 1 y 2 durante la inducción, y 90 mg cada 4 u 8 semanas en el mantenimiento. En la semana 26, el 66,1 % de los pacientes alcanzaron remisión clínica y el 58,9 % remisión endoscópica. La Cmín media de UST a partir de la semana 26 fue de 4,4 mg/L. La Cmín media de UST fue mayor en los pacientes con respuesta endoscópica (4,7 mg/L) que en los que no alcanzaron respuesta endoscópica (3,8 mg/L); p= 0,03. Aquellos con Cmín UST superiores a 4,5 mg/L en la semana 26 presentaban una PCR media inferior a la de los pacientes con Cmín <4,5 mg/L (12,6 vs. 23,9 mg/L; p= 0,04). No se detectaron anticuerpos frente a UST en ningún paciente[29].

En 2019, en un estudio prospectivo que incluyó a 86 pacientes con EC refractarios o intolerantes a anti-TNFα o vedolizumab, se procedió a la inducción con UST 6 mg/kg i.v., seguido de mantenimiento con UST de 90 mg cada 8 semanas s.c. La remisión clínica fue del 39,5 % en la semana 24. La CPF disminuyó de 1242,9 µg/g a 529 µg/g en la semana 4. Las Cmín UST en la semana 4 y 8 fueron de 21,3 mg/L y 7,2 mg/L, respectivamente. Fueron factores predictores positivos de Cmín UST durante la inducción: mayor concentración de albúmina sérica, menor CPF basal y sexo femenino. Se asoció una disminución del 50 % en la CPF a Cmín UST >15,9 mg/L en la semana 4 y >4,2 µg/mL en la semana 8. Durante la fase de mantenimiento vía s.c., la concentración media de UST fue de 2,6 mg/L (IQR 1,1-4,2) en la semana 16 y de 2,1 mg/L (IQR 0,8-3,2) en la semana 24[30].

Posteriormente, el mismo año, se publicaron los datos de otro estudio prospectivo multicéntrico que incluyó a 51 pacientes con EC, en el que se observó que en la semana 8 las Cmín UST eran significativamente mayores en respondedores vs. no respondedores (6 mg/L frente a 1,3 mg/L). Se definió respondedor como aquel paciente que presentaba remisión clínica y bioquímica sin necesidad de corticoides en la semana 16 (HBI ≤4 con PCR <5 mg/L y CPF <250 µg/g). En la curva ROC se correlacionó una Cmín UST en la semana 8 de >2 mg/L con respuesta a la inducción (p= 0,04)[31].

Respecto a la evaluación de concentraciones mínimas efectivas, Thomann et al. en 2020 realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico con 72 pacientes con EC de actividad moderada y grave de los cuales 41 pacientes (61 %) mostraron respuesta terapéutica al tratamiento en la semana 16. Se obtuvo muestra de los pacientes para análisis a la semana 8 y se estimó que la concentración mínima terapéutica a la semana 6 era de 2,0 mg/L (AUC 0,72, p= 0,001) para obtener una respuesta clínica, y mostraron mayor disminución en CPF y del HBI[26].

En un estudio piloto abierto que incluyó a 19 pacientes con EC que previamente habían recibido tratamiento con un anti-TNFα, se administraron 180 mg de UST SC en la semana 0, 90 mg s.c. en la semana 1 y 90 mg s.c. en la semana 2. Las Cmín UST fueron de 16, 20 y 6,1 mg/L, respectivamente. El valor de 6,1 mg/L fue muy similar al observado en la semana 8 en el estudio UNITI-1 (6,4 mg/L). Hubo una mejoría significativa en el HBI desde la semana 0 (mediana 5, IQR 2-8) hasta la semana 8 (mediana 1, IQR 0-3) (p= 0,002). Las concentraciones de PCR no cambiaron significativamente, pero sí la CPF, siendo de 533 µg/g en la semana 0 y de 276 µg/g (p= 0,038) en la semana 8[32].

En otro estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a 42 pacientes con EC no respondedores a anti-TNFα, los pacientes recibieron UST 90 mg s.c. en las semanas 0, 4 y 12, y la tasa de respuesta clínica en la semana 12 (definida como una reducción en el HBI de 3 puntos) fue del 57 %. Sin embargo, no se observaron diferencias en las Cmín UST medias en la semana 12 entre respondedores (1,16 mg/L; IQR: 0,60-1,64)

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

y no respondedores (1,56 mg/L; IQR: 0,49-2,76; p = 0,24)[33].

Si bien la mayoría de los datos se centran en pacientes con EC, Adedokun et al., en su publicación de 2020, analizaron los datos del estudio UNIFI, en el que confirmaron que la correlación de niveles y remisión clínica y remisión endoscópica observada en los estudios en EC también se producía en CU. En el estudio UNIFI, 322 pacientes con CU fueron tratados con UST en fase de inducción y se determinaron las concentraciones de UST a la semana 8, proponiendo una Cmín UST ≥3,7 mg/L para obtener respuesta clínica[34].

Otro estudio prospectivo observacional realizado en 2021 incluyó a 41 pacientes tratados con UST 6 mg/kg i.v. seguidos de 90 mg s.c. cada 8 semanas. La remisión endoscópica se alcanzó en el 24,4 % de los pacientes y la respuesta bioquímica en un 51,2 % en la semana 24. Seis de 13 pacientes (46 %) con Cmáx UST superiores a 105 mg/L lograron la remisión endoscópica, mientras que solo uno de 14 pacientes (7 %) con Cmáx UST <88 mg/L (tercil inferior) logró remisión endoscópica a la semana 24. Los autores concluyen que la monitorización de concentraciones en la semana 2 puede ser útil para estratificar a los pacientes de acuerdo con la probabilidad de alcanzar los objetivos terapéuticos a la semana 24[13].

Según la última Guía SEFH de la práctica farmacéutica en la enfermedad inflamatoria intestinal, se recomienda a la semana 8 una Cmín UST ≥3,5 mg/L para alcanzar respuesta y ≥7,0 mg/L para la curación de la mucosa[35].

Monitorización farmacocinética de ustekinumab en fase de mantenimiento

En un análisis *post hoc* de la cohorte IM-UNITI se demostró la asociación entre remisión clínica y concentraciones de UST, siendo el punto de corte óptimo de 0,8-1,4 mg/L en la semana 24[27]. Además, unas concentraciones >1,1 mg/L se asociaron con un aumento de la probabilidad de normalizar la PCR en la semana 24 (52 frente al 25 %; p <0,0001). Las Cmín UST fueron de 2-2,2 mg/L en las semanas 8, 16, 24, 32 y 40 para la dosis de 90 mg/8 semanas, y de 0,6-0,8 mg en el grupo que recibió UST 90 mg/12 semanas en las semanas 12 y 36, y se mantuvieron estables hasta la semana 44[27].

Verstockt et al. demostraron una asociación entre las concentraciones en la semana 16 >2,3 mg/L y en la semana 24 >1,9 mg/L, con respuesta endoscópica en la semana 24[30]. Battat et al. realizaron un estudio prospectivo que incluyó a 62 pacientes con EC refractaria, y demostraron una asociación entre PCR, mejoría endoscópica y concentraciones UST >4,5 mg/L en la semana 26 o superior[29].

En el estudio de Hirayama et al., que incluyó a 28 pacientes con EC, se proponen dos puntos de corte de Cmín UST en fase de mantenimiento: 1,7 mg/L para respuesta biológica y 2,0 mg/L para remisión endoscópica[35].

En otro estudio en 51 pacientes con EC, los autores observaron que una concentración de UST a la semana 16 de tratamiento de 1,4 mg/L se asoció significativamente con una respuesta clínica en 32 pacientes (63 %)[31]. De forma similar, Painchart et al. llegaron a la conclusión de que los pacientes con concentraciones de UST >1,1 mg/L a la semana 12 de tratamiento estaban asociadas a la respuesta biológica a los 6 meses[37].

Takenaka et al. propusieron en 2021, mediante un estudio transversal de 33 pacientes con EC en mantenimiento con UST, que se requieren niveles más elevados de UST para conseguir una remisión endoscópica a nivel del intestino delgado respecto a la remisión endoscópica colónica. En este caso el punto de corte propuesto fue de 4,0 mg/L para conseguir la curación de la mucosa del intestino delgado[38].

Por lo que respecta a pacientes con CU, los datos de los estudios pivotales muestran resultados similares a los de los pacientes con EC. Las concentraciones de UST se correlacionan directamente con la eficacia clínica e histológica, incluyendo la normalización de marcadores inflamatorios. Las Cmín UST en el grupo que recibió el fármaco cada 8 semanas fueron 3 veces superiores a las del grupo que recibió UST cada 12 semanas, en las semanas 16 y 20. Una Cmín UST de 3,7 mg/L en la semana 8 se asoció con respuesta clínica, PCR ≤3 mg/mL y lactoferrina fecal ≤7,2 µg/g[27].

Respecto al análisis de datos del estudio UNIFI, en este caso de pacientes con UC, también se incluyó

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 2. Estudios de monitorización farmacocinética de UST en fase de inducción

Diagnóstico (referencia)	Tipo de estudio	N	Semana determinación	Cmín UST (mg/L)	Resultado y semana	Técnica analítica
EC Adedokun OJ. Gastroenterology. 2018; 154: 1660-1671[28]	Análisis *post hoc* de los estudios UNITI-1 y 2 e IM-UNITI	701	8	3,3	Remisión clínica en semana 8	ECLIA (MSD Platform)
EC Battat R. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2[29]	Prospectivo observacional y de cohortes	62	26	4,5	Remisión clínica y endoscópica en semana 26	HMSA (Prometheus Laboratories Inc., San Diego)
EC Verstockt B. JCC 2019; 13: 864-872[30]	Prospectivo de cohortes	86	4	15,9	Disminución del 50 % en la CPF en semana 8	*In-house sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay*
		51	4	13	Respuesta clínica y bioquímica en semana 16	
		86	8	7,2	Remisión clínica en semana 8	
		86	8	4,2	Disminución del 50 % en la CPF en semana 8	
EC Soufflet N. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019[31]	Prospectivo de cohortes	51	8	2	Respuesta clínica y bioquímica en semana 16	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Thomann AK. Gastroenterol. 2020; 58: 439-444[26]	Retrospectivo observacional	72	8	2	Respuesta clínica en semana 16	Cromatografía líquida-espectrometría de masas
EC Hanzel J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(1): 111-118.e10[13]	Prospectivo observacional	41	2	30,9	Respuesta clínica en semana 8	ELISA
				31,1	Respuesta clínica en semana 16	
				30,5	Respuesta clínica en semana 24	
EC Rowan CR, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48(3): 333-339[32]	Prospectivo observacional	19	8	6,1	HBI en semana 8	ELISA
UC Adedokun OJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020. 18(10): 2244-2255.e9[34]	Análisis del estudio UNIFI	642	8	3,7	Respuesta clínica en semana 8	ECLIA

La semana 8 corresponde al final de la fase de inducción. Cmín: concentraciones predosis; EC: enfermedad de Crohn; ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia; ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*; LC-MSMS: *liquid chromatography–mass spectrometry*;. UST: ustekinumab.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 3. Estudios de monitorización farmacocinética de UST en fase de mantenimiento

Diagnóstico (referencia)	Tipo de estudio	N	Semana determinación	Cmín UST (mg/L)	Resultado y semana	Técnica analítica
EC Adedokun OJ. Gastroenterology. 2018; 154: 1660-1671[28]	Análisis *post hoc* de los estudios UNITI-1 y 2 e IM-UNITI	1366	40	1,4	Remisión clínica en semana 44	ECLIA (MSD Platform)
EC Verstockt B. JCC. 2019; 13: 864-872[30]	Prospectivo observacional	86	24	1,9	Respuesta endoscópica en semana 24	*In-house sandwich-type enzyme-linked immunosorbent assay*
			16	2,3		
EC Battat R, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2[29]	Prospectivo observacional y de cohortes	62	26	4,5	Respuesta endoscópica en semana 26 o superior	HMSA (Prometheus Laboratories Inc., San Diego)
EC Hirayama H, et al. BMC Gastroenterol. 2022; 22: 195[36]	Retrospectivo	28	48 (media)	1,7	Remisión clínica	ELISA
				2,0	Remisión endoscópica	
EC Soufflet N. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019[31]	Prospectivo observacional	51	16	1,4	Remisión clínica y bioquímica en semana 16	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Painchart C, et al. Dig Dis Sci. 2020; 65: 1445-1452. doi: 10.1007/s10620-019-05865-3[37]	Prospectivo observacional	72	12	1,1	Respuesta biológica a los 6 meses	LISA-TRACKER; Theradiag, Marne-la-Vallée, Francia
EC Takenaka K, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54(8): 1052-1060[38]	Transversal	33	28 (mínimo)	4,0	Remisión endoscópica en intestino delgado	ELISA
UC Adedokun OJ, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(10): 2244-2255.e9[34]	Análisis del estudio UNIFI	523	12 (mínimo)	1,3	Remisión clínica a la semana 44	ECLIA

Cmín: concentraciones predosis; EC: enfermedad de Crohn; ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia; ELISA: Enzyme-linked immunosorbent assay; HMSA: Homogeneous Mobility Shift Assay; UST: ustekinumab.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

una recomendación de niveles objetivo en fase de mantenimiento. Se observó que en el grupo UST dosificado cada 8 semanas se alcanzaron niveles 3 veces superiores a los del grupo cada 12 semanas, y que la respuesta clínica era directamente proporcional a las concentraciones obtenidas, proponiendo una Cmín UST ≥1,3 mg/L para la obtención de respuesta clínica[34].

Algunos autores recomiendan la monitorización activa de niveles de UST en EC tanto al final de la fase de inducción como en la de mantenimiento para la optimización del tratamiento de pacientes con EII, debido a la clara correlación entre niveles plasmáticos y remisión biológica y endoscópica. También se considera apropiada la determinación de anticuerpos antibiológicos en pacientes que presenten pérdida de respuesta secundaria al tratamiento[39].

Según la última Guía SEFH de la práctica farmacéutica en la EII, para el mantenimiento se recomiendan una Cmín ≥1 mg/L para alcanzar respuesta y una Cmín ≥4,5 mg/L para la curación de la mucosa[35].

Conclusiones

Los diferentes estudios clínicos publicados concluyen que hay una correlación significativa entre la Cmín UST, tanto en fase de inducción como en fase de mantenimiento, y la respuesta bioquímica, endoscópica y clínica al tratamiento.

La monitorización farmacocinética predosis de UST podría ayudar a la toma de decisiones clínicas para la reinducción o la intensificación del tratamiento. En la fase de inducción se ha observado eficacia clínica en ensayos clínicos a partir de concentraciones predosis de 3,3 mg/L, mientras que en estudios prospectivos de cohortes se ha visto beneficio a partir de 2,0 mg/L (Tabla 2). En la fase de mantenimiento se ha demostrado eficacia clínica en ensayos clínicos a partir de 1,4 mg/L (Tabla 3). Para lograr la curación de la mucosa se ha observado beneficio con niveles de UST de 4,5-5 mg/L. ■

Bibliografía

1. Gisbert JP, Chaparro M. Predictors of primary response to biologic treatment (anti-TNF, Vedolizumab and Ustekinumab) in patients with IBD disease: from basic to clinical practice. JCC 2020; 14: 694-709.
2. Atreya R, Neurath MF, Siegmund B. Personalizing treatment in IBD; hype or reality in 2020? Can we predict response to anti-TNF? Front Med. 2020; 7: 517.
3. Chiu YL, Rubin DT, Vermeire S, Louis E, Robinson AM, Lomax KG, et al. Serum adalimumab concentration and clinical remission in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2013; 19: 1112-1122. doi: 10.1097/MIB.0b013e3182813242.
4. Ficha técnica Filgotinib (Jyseleca). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jyseleca-epar-product-information_es.pdf
5. Sandborn WJ, Panaccioen R, et al, Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: week 44 results from UNIFI. JCC. 2019; 13: S025-56.
6. Ficha técnica Ustekinumab (Sterara). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_es.pdf. Consultada: 20/03/2021.
7. Sandborn WJ, Feagan BG, Danese S, O'Brien CD, Ott E, Marano C, et al. Safety of ustekinumab in inflammatory bowel disease: pooled safety analysis of results from phase 2/3 studies. Inflamm Bowel Dis. 2021; 27(7): 994-1007. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ibd/izaa236
8. Biemans VBC, van der MEulen-de Jong AE, can der Woude CJ, Löwenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's disease: results of the ICC Registry, a nationwide prospective observational cohort study. J Crohns Colitis. 2020; 14(1): 33-45.
9. Feagan BG, Sanborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al.; UNITI-IM-UNITI Study Group. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. NEJM. 2016; 375: 1946-1960.
10. Danese S, Vermeire S, D'Haens G, Panés J, Dignass A, Magro F, et al.; STARDUST study group. Treat to target versus standard of care for patients with Crohn's disease treated with ustekinumab (STARDUST): an open-label, multicentre, randomised phase 3b trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022; 7(4): 294-306.
11. Chaparro M, Baston-Rey I, Fernández-Salgado E, González García J, Ramos L, Diz-Lois Palomares MT, et al. Long-term real-world effectiveness and safety of ustekinumab in Crohn's disease patients: the SUSTAIN Study. Inflamm Bowel Dis. 2022; 28(11): 1725-1736.
12. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Zhang H, et al. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2019; 381: 1201-1214.
13. Hanzel J, Zdovc J, Kurent T, Sever N, Javornik K, Tuta K, et al. Peak concentrations of ustekinumab after intravenous induction therapy identify patients with Crohn's disease likely to achieve endoscopic and biochemical remission. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19: 111-118e10.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Feagan BG, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, et al. IM-UNITI: three-year efficacy, safety, and immunogenicity of ustekinumab treatment of Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2020; 14(1): 23-32.
15. Bennett A, Evers Carlini L, Duley C, Garrett A, Annis K, Wagnon J, et al. A single center experience with long-term ustekinumab use and reinduction in patients with refractory Crohn disease. Crohns Colitis 360. 2020; 2(1): otaa013.
16. Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I. How to optimize treatment with ustekinumab in inflammatory bowel disease: lessons learned from clinical trials and real-world data. Front Med (Lausanne). 2021; 8: 640813.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

17. Restellini S, Khanna R, Afif W. Therapeutic drug monitoring with ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease. Inflammatory Bowel Diseases. 2018; 24(10): 2165-2172. Disponible en: https://doi.org/10.1093/ibd/izy134
18. Ehrenberg R, Griffith J, Theigs, C, McDonald B. Dose escalation assessment among targeted immunomodulators in the management of inflammatory bowel disease. J Manag Care Spec Pharm. 2020; 26(6): 758-765.
19. Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the treatment of refractory Crohn's disease: the Spanish experience in a large multicentre open-label cohort. Inflamm Bowel Dis. 2016; 22(7): 1662-1669.
20. Ollech JE, Normatov I, Peleg N, Wang J, Patel SA, Rai V, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021; 19(1): 104-110.
21. Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Nancey S, Altwegg R, Gilletta C, Veyrard P, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab intensification at 90 mg every four weeks in Crohn's disease: a multicenter study. J Crohns Colitis. 2020; jjaa177.
22. Fumery M, Filipi J, Abitbol V, Biron A, Laharie D, Serrero M, et al. Effectiveness and safety of ustekinumab maintenance therapy in 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID cohort study. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54(7): 944-951.
23. Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. Aliment Pharmacol Ther. 2020; 52(1): 135-142.
24. Sedano R, Guizzetti L, McDonald C, Jairath V. Intravenous ustekinumab reinduction is effective in prior biologic failure Crohn's disease patients already on every-4-week dosing. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Jul;19(7):1497-1498.
25. A study to evaluate efficacy and safety of ustekinumab re-induction therapy in participants with moderately to severely active Crohn's disease (POWER). Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03782376
26. Thomann AK, Schulte LA, Globig AM, Hoffmann P, Klag T, Itzel T, et al. Ustekinumab serum concentrations are associated with clinical outcomes in Crohn's disease—a regional multi-center pilot study. Z Gastroenterol. 2020; 58: 439-444.
27. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of utekinumab in patients with Crohn's disease. Gastroenterology. 2018; 154: 1660-1671.
28. Sparrow MP, Papamichael K, Ward MG, Riviere P, Laharie D, Paul S, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics during induction to prevent primary non-response. J Crohns Colitis. 2020; 14(4): 542-556.
29. Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association between ustekinumab trough concentrations and clinical, biomarker, and endoscopic outcomes in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2.
30. Verstockt B, Dreesen E, Noman M, Outtier A, Van den Berghe N, Aerden I, et al. Ustekinumab exposure-outcome analysis in Crohn's disease only in part explains limited endoscopic remission rates. J Crohns Colitis. 2019; 13(7): 864-872.
31. Soufflet N, Boschetti G, Roblin X, Cuercq C, Williet N, Charlois AL, et al. Concentrations of ustekinumab during induction therapy associate with remission in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(12): 2610-2612.
32. Rowan CR, Keegan D, Byrne K, Cullen G, Mulcahy HE, Sheridan J, et al. Subcutaneous rather than intravenous ustekinumab induction is associated with comparable circulating drug levels and early clinical response: a pilot study. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 48(3): 333-339.
33. Claire P SB, Nicolas D, et al. Trough levels and antibodies to ustekinumab are not correlated to response to ustekinumab treatment in Crohn's disease patients. J Crohns Colitis. 2017; S260-S261.
34. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, et al. Ustekinumab pharmacokinetics and exposure response in a phase 3 randomized trial of patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020; 18(10): 2244-2255.e9. doi: 10.1016/j.cgh.2019.11.059.
35. Guía SEFH de la práctica farmacéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Guia_EII/guiaEII_.pdf?ts=20220202130319
36. Hirayama H, Morita Y, Imai T, Takahashi K, Yoshida A, Bamba S, et al. Ustekinumab trough levels predicting laboratory and endoscopic remission in patients with Crohn's disease." BMC Gastroenterol. 2022; 22(1): 195. doi: 10.1186/s12876-022-02271-4.
37. Painchart C, Brabant S, Duveau N, Nachury M, Desreumaux P, Branche J, et al. Ustekinumab serum trough levels may identify suboptimal responders to ustekinumab in Crohn's disease. Dig Dis Sci. 2020; 65: 1445-1452.
38. Takenaka K, Kawamoto A, Hibiya S, Suzuki K, Fujii T, Motobayashi M, et al. Higher concentrations of cytokine blockers are needed to obtain small bowel mucosal healing during maintenance therapy in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2021; 54(8): 1052-1060. doi: 10.1111/apt.16551.
39. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Casteele N, Kozuch PL, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17(9): 1655-1668.e3. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.03.037

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 49-58

Estudio comparativo de la cinética de disolución de diferentes marcas de comprimidos de paracetamol 650 mg

Suñé Negre JM, Fraschi Nieto A, Mercadé Frutos D, Pérez Lozano P, García Montoya E, Nardi Ricart A, Suñé Pou M

Unidad de Tecnología Farmacéutica. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, y Fisicoquímica. Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona.
Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación. Universidad de Barcelona

RESUMEN

Se efectúa el estudio comparativo del ensayo de disolución de 6 marcas de comprimidos de paracetamol del mercado español con un contenido declarado de principio activo de 650 mg, según las condiciones establecidas por USP 44/ FN39. Se emplea un equipo de disolución en continuo Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59) con su correspondiente espectrofotómetro Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59), en el cual se analizan 6 comprimidos de cada uno de los lotes de medicamentos considerados. Se definen los perfiles de disolución individuales y medios mediante resultados obtenidos en continuo cada minuto entre el inicio del ensayo y los 15 minutos; a partir de este tiempo se tienen resultados de los tiempos 20, 25 y 30 minutos. De las marcas estudiadas, hay que destacar que para la referencia Gelocatil® 650 mg se observa un perfil mucho más rápido que el que presentan las demás referencias, obteniendo casi el 100 % a los 2 minutos del ensayo. Todas las marcas estudiadas cumplen las exigencias del ensayo de disolución de la USP 44/ FN39, ya que la cantidad disuelta a los 30 minutos de iniciarse el ensayo de disolución se encuentra por encima del 85 % establecido.

Palabras clave: Paracetamol. Comprimidos de paracetamol. Disolución.

ABSTRACT

This work shows a comparative dissolution test study carried out on different commercial acetaminophen tablets 650 mg from Spanish market. The conditions of the dissolution test applied are described in the monography USP 44/ NF39. Agilent Technologies model 708-DS (CQ59) continuous dissolution test is used with its corresponding Agilent Technologies model 708-DS (CQ59) spectrophotometer. Six tablets per batch were processed in each dissolution experiment. Mean dissolution profiles are defined by results obtained continuously every minute between the start of the test and 15 minutes; from this time there are results of times 20, 25 and 30 minutes. Among all the brands studied, it should be noted that the reference Gelocatil® 650 mg shows a faster release of the API compared with the other references, obtaining a dissolution rate of 100% at 2 minutes. All the brands studied meet the requirements of the dissolution test of USP 44/FN39, since the dissolved amount of API is not less than 85% in 30 minutes.

Keywords: Acetaminophen. Acetaminophen tablets. Dissolution test.

Correspondencia:

Prof. Dr. JM Suñé Negre. Servicio de Desarrollo del Medicamento (SDM). Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación
Avda. Joan XXIII, 27-31. 08028 Barcelona.

Agradecimientos:

Este trabajo se ha desarrollado dentro de un proyecto de investigación financiado a través de la Fundación Bosch i Gimpera de la Universidad de Barcelona.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Introducción y objetivos

Paracetamol, un derivado del *p*-aminofenol, tiene propiedades analgésicas y antitérmicas, y una débil actividad antiinflamatoria. Sus principales acciones terapéuticas se encuentran en el tratamiento del dolor leve o moderado, aunque también puede utilizarse como complemento de los opiáceos en el tratamiento del dolor intenso como el oncológico. Paracetamol es el analgésico o antipirético de elección en los pacientes en quienes están contraindicados los salicilatos u otros AINE. Entre estos pacientes se encuentran los asmáticos, los individuos con antecedentes de úlcera péptica, los niños (dada la asociación del AAS con el síndrome de Reye en este grupo de edad) y los ancianos. Paracetamol se usa para tratar el dolor en la artritis reumatoide y en la espondilitis anquilosante (generalmente asociado a los efectos antiinflamatorios adicionales que proporcionan los AINE), la inflamación sinovial y para aliviar las lumbalgias agudas. Los analgésicos no opiáceos como paracetamol no suelen presentar problemas de dependencia ni de tolerancia, pero existe un techo de eficacia, superado el cual no mejora el efecto terapéutico al aumentar las dosis. Debido a que paracetamol se absorbe fácilmente en el tubo digestivo, se administra por vía oral o rectal[1].

Tabla 1. Porcentaje de paracetamol disuelto Gelocatil® 650 mg lote P029

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	88,66	75,75	91,87	90,50	88,08	85,43	86,71	5,80	6,69
2	98,43	85,88	105,05	102,20	102,90	101,18	99,27	6,91	6,96
3	98,88	87,64	105,93	103,52	103,99	102,96	100,49	6,71	6,67
4	98,88	88,96	105,93	103,96	104,21	103,40	100,89	6,30	6,25
5	98,88	89,84	105,93	103,96	104,21	103,63	101,07	5,99	5,92
6	98,88	90,50	105,93	103,96	104,21	103,63	101,19	5,74	5,67
7	98,88	92,93	105,93	103,96	104,21	103,40	101,55	4,84	4,76
8	98,65	94,91	105,93	103,96	103,99	103,40	101,81	4,16	4,09
9	97,77	95,13	105,93	103,74	103,99	103,40	101,66	4,22	4,15
10	98,88	95,13	105,93	103,74	104,21	103,40	101,88	4,06	3,98
11	98,65	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,77	4,02	3,95
12	98,65	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,77	4,02	3,95
13	98,43	94,91	105,71	103,74	103,99	103,40	101,70	4,13	4,06
14	98,43	95,13	105,71	103,74	103,99	103,40	101,73	4,06	3,99
15	98,43	95,13	105,71	103,74	103,99	103,18	101,70	4,04	3,97
20	98,21	94,91	105,71	105,07	102,47	103,18	101,59	4,21	4,14
25	97,99	94,91	105,49	103,52	103,77	103,18	101,48	4,09	4,03
30	97,99	94,91	105,49	103,30	103,77	103,18	101,44	4,07	4,02

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 2. Porcentaje de paracetamol disuelto Dolostop® 650 mg lote R056

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,44	0,22	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	7,97	6,62	4,67	8,77	5,03	5,51	6,43	1,66	25,86
2	29,23	21,63	26,46	32,68	25,80	20,05	25,97	4,69	18,04
3	51,59	35,10	48,91	52,86	44,39	37,89	45,12	7,34	16,26
4	68,86	46,80	66,25	68,65	61,01	56,18	61,29	8,63	14,08
5	80,82	60,27	78,70	80,71	73,91	71,38	74,30	7,86	10,57
6	89,01	72,41	87,81	88,61	82,88	82,83	83,93	6,29	7,50
7	94,33	83,00	93,82	93,87	89,00	90,10	90,69	4,37	4,82
8	97,65	90,29	97,37	96,94	92,94	95,39	95,10	2,93	3,08
9	99,86	95,15	99,82	99,35	95,56	98,47	98,04	2,14	2,18
10	101,19	98,24	101,60	100,89	97,31	100,46	99,95	1,75	1,75
11	102,30	100,22	102,49	101,99	98,41	101,78	101,20	1,59	1,57
12	102,96	101,55	103,38	102,64	99,28	102,66	102,08	1,50	1,47
13	103,40	102,43	104,04	103,08	99,94	103,32	102,70	1,45	1,41
14	103,63	102,87	104,49	103,52	100,38	103,76	103,11	1,43	1,39
15	104,07	103,31	104,71	103,74	100,59	103,98	103,40	1,45	1,40
20	104,51	104,20	105,38	104,40	101,25	104,64	104,06	1,44	1,38
25	104,51	104,64	105,82	104,40	101,47	104,86	104,28	1,47	1,41
30	104,51	104,64	105,82	104,62	101,69	105,08	104,39	1,41	1,35

Hay distintas marcas registradas de este medicamento con diferentes dosis en forma farmacéutica de comprimido, siendo una de las más utilizadas en España la de 650 mg. Con el fin de conocer el comportamiento de los distintos comprimidos de paracetamol de la dosis indicada frente al ensayo de disolución, se ha creído conveniente efectuar un estudio experimental comparativo de distintas marcas. Así, se pretende ofrecer una mayor información técnica y científica sobre cada una de ellas que facilite su mayor conocimiento y su elección para cada caso en concreto.

Es bien conocido que las características farmacotécnicas de todo medicamento influyen en su uso, correcta administración y forma de acción del principio activo medicamentoso. A pesar de ello, dichas características son poco estudiadas y analizadas en trabajos científicos, siendo uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación el de desarrollar dichos estudios[2-7]. En este contexto cabe situar el trabajo experimental efectuado, basado en el estudio del ensayo de disolución según el método oficial establecido por USP 44/FN39[8].

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El ensayo de disolución es empleado desde el comienzo del desarrollo de la formulación y utilizado en fases posteriores a este, porque permite el estudio de los mecanismos de liberación del principio activo en las formulaciones de liberación controlada y no controlada y también la obtención de un perfil de disolución predeterminado y reproducible. Además se utiliza para evaluar los procesos de fabricación y para identificar la influencia de las variables críticas en el proceso; permite la comparación y el estudio de la calidad intralotes e interlotes; es un indicador de la estabilidad del preparado farmacéutico, y predice la biodisponibilidad y la equivalencia *in vitro* de productos sólidos orales[9]. En efecto, el ensayo de disolución representa una herramienta importante para evaluar los factores que afectan a la biodisponibilidad de un fármaco desde el medicamento sólido, en este caso en la forma farmacéutica de comprimido. Con este ensayo se estudia la cantidad acumulada del fármaco que se va liberando del comprimido y solubilizándose en el medio líquido, describiendo la velocidad global de todos los procesos implicados en la liberación del fármaco hacia una forma biodisponi-

Tabla 3. Porcentaje de paracetamol disuelto Termalgin® 650 mg lote 20FQ150

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	4,62	4,86	4,20	4,41	3,92	3,79	4,30	0,41	9,56
2	12,53	11,72	11,27	12,56	11,33	11,81	11,87	0,56	4,75
3	19,57	17,90	17,68	17,62	17,42	18,94	18,19	0,86	4,74
4	26,16	23,43	23,21	25,77	22,65	25,40	24,44	1,51	6,18
5	32,76	28,74	28,73	31,72	27,88	31,42	30,21	2,00	6,63
6	38,70	33,82	34,04	37,67	32,67	36,77	35,61	2,43	6,81
7	44,41	38,46	38,90	42,73	37,03	41,67	40,53	2,84	7,02
8	49,47	43,10	43,54	47,14	41,38	46,35	45,16	3,00	6,64
9	53,87	47,30	47,74	51,11	45,52	51,03	49,43	3,09	6,25
10	57,82	51,06	51,50	54,63	48,79	55,26	53,18	3,30	6,21
11	61,12	54,38	55,25	58,15	51,84	59,05	56,63	3,41	6,03
12	63,98	57,69	58,79	61,46	55,10	62,61	59,94	3,33	5,56
13	66,62	60,57	61,88	64,76	58,15	65,73	62,95	3,30	5,24
14	69,04	63,22	64,76	67,85	60,77	68,63	65,71	3,34	5,08
15	71,01	65,65	67,41	70,49	62,94	71,30	68,14	3,39	4,98
20	78,93	74,05	76,69	79,30	71,22	79,33	76,59	3,33	4,35
25	84,87	80,24	83,54	85,03	77,54	85,56	82,80	3,21	3,88
30	88,60	84,88	87,96	89,21	81,89	89,58	87,02	3,02	3,47

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 4. Porcentaje de paracetamol disuelto Paracetamol Kern Pharma 650 mg lote R111

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	3,51	4,64	4,15	6,44	1,98	3,54	4,05	1,48	36,49
2	22,61	22,78	23,16	28,64	17,84	22,36	22,90	3,44	15,00
3	42,14	42,90	44,13	46,85	36,57	41,17	42,29	3,42	8,09
4	57,29	57,49	59,64	60,84	50,89	54,90	56,84	3,57	6,28
5	68,70	68,55	71,44	70,83	62,13	64,64	67,71	3,63	5,37
6	77,26	77,17	79,31	77,50	70,28	72,39	75,65	3,50	4,63
7	83,40	83,14	85,42	82,83	76,45	78,14	81,56	3,47	4,26
8	87,79	87,34	89,58	86,82	81,07	82,13	85,79	3,39	3,95
9	91,09	90,66	92,85	89,71	84,38	85,00	88,95	3,46	3,89
10	93,50	93,09	95,26	92,15	87,02	87,22	91,37	3,45	3,77
11	95,48	94,86	97,00	93,48	89,00	88,99	93,14	3,40	3,65
12	96,79	96,41	98,53	95,04	90,54	90,09	94,57	3,48	3,68
13	98,11	97,52	99,63	95,93	91,87	91,20	95,71	3,45	3,60
14	98,99	98,40	100,50	96,82	92,97	91,86	96,59	3,46	3,58
15	99,65	99,06	101,15	97,48	93,63	92,31	97,21	3,52	3,62
20	101,62	101,05	103,12	99,48	95,83	94,30	99,23	3,47	3,49
25	102,72	102,16	103,99	100,59	96,93	95,19	100,26	3,48	3,47
30	103,16	102,82	104,43	101,03	97,59	95,85	100,82	3,40	3,37

ble[10]. Cuanto más rápida sea la disolución del fármaco y en mayor magnitud se produzca, antes se encuentra en disposición de ser absorbido por el organismo para desarrollar su acción terapéutica. Dado que la velocidad de disolución del fármaco a menudo representa el factor limitante de la velocidad del proceso de absorción, el ensayo de disolución del medicamento (fármaco + forma farmacéutica) ofrece información importante que determina la calidad biofarmacéutica de las formulaciones medicamentosas[11].

Material del ensayo

Los medicamentos registrados de los que se ha podido disponer para la realización del estudio farmacotécnico comparativo planteado son los siguientes:

- Gelocatil® 650 mg lote: P029 de Laboratorios Ferrer Internacional S.A.
- Dolostop® 650 mg lote: R056 de Laboratorios Kern Pharma S.L.
- Termalgin® 650 mg lote: 20FQ150 de Laboratorios GlaxoSmithKline Consumer Healthcare S.A.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

- Paracetamol Normon 650 mg lote: TOV31 de Laboratorios Normon S.A.
- Paracetamol Kern Pharma 650 mg lote: R111 de Laboratorios Kern Pharma S.L.
- Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg lote: PCC2103 de Laboratorios Teva Pharma, S.L.U.

Los reactivos y los equipos empleados para la realización del ensayo han sido los siguientes:

- Pellets de hidróxido sódico (R17/053).
- Dihidrógeno fosfato de potasio (R20/041_C).
- Patrón de paracetamol (PT18/008_A).
- Equipo de disolución Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59).
- Espectrofotómetro Agilent Technologies modelo 708-DS (CQ59).

Metodología

Se sigue la metodología establecida en la monografía USP 44/ FN39 correspondiente a los comprimidos de paracetamol[8].

Tabla 5. Porcentaje de paracetamol disuelto Paracetamol Normon 650 mg lote TOV31

Tiempo (min)	Vasos de disolución						MEDIA	SD	RSD
	1	2	3	4	5	6			
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	10,85	5,70	11,45	7,72	7,28	5,08	8,01	2,62	32,76
2	40,51	17,75	40,30	24,48	25,14	16,80	27,50	10,56	38,41
3	60,22	31,55	66,07	41,68	45,20	29,84	45,76	14,79	32,32
4	73,28	44,91	74,88	59,11	60,20	45,31	59,61	12,97	21,76
5	82,58	57,84	82,15	70,14	70,78	60,12	70,60	10,49	14,85
6	87,67	68,13	87,43	77,85	78,50	70,28	78,31	8,23	10,51
7	91,65	75,15	90,96	83,15	84,23	78,24	83,90	6,62	7,89
8	93,65	80,84	93,82	87,12	88,20	83,55	87,86	5,24	5,97
9	95,64	84,35	96,02	90,21	90,85	87,08	90,69	4,61	5,09
10	97,19	86,98	97,56	92,41	92,61	89,51	92,71	4,17	4,49
11	98,07	88,73	98,88	93,73	93,93	91,72	94,18	3,83	4,07
12	98,74	90,26	99,98	94,84	95,04	93,27	95,35	3,56	3,74
13	99,62	91,58	100,65	95,72	95,70	94,38	96,27	3,37	3,50
14	100,07	92,45	101,53	96,38	96,36	95,26	97,01	3,30	3,40
15	100,51	93,33	102,19	97,04	96,80	95,70	97,59	3,23	3,31
20	102,28	95,96	104,17	99,25	98,34	95,92	99,32	3,35	3,37
25	103,17	98,15	105,49	100,35	99,45	97,03	100,60	3,18	3,16
30	103,83	99,46	106,15	101,23	100,11	97,69	101,41	3,09	3,05

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Tabla 6. Porcentaje de paracetamol disuelto Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg lote PCC2103

Tiempo (min)	Vasos de disolución 1	2	3	4	5	6	MEDIA	SD	RSD
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	2,64	1,32	3,08	2,87	2,21	1,32	2,24	0,77	34,31
2	14,52	9,23	18,93	15,02	12,84	13,01	13,93	3,18	22,86
3	31,02	24,40	37,64	32,24	24,14	28,01	29,58	5,16	17,45
4	46,64	41,76	-*	48,80	35,88	40,14	42,64	5,17	12,11
5	65,35	63,96	71,77	64,70	47,61	54,69	61,35	8,67	14,13
6	78,33	78,90	83,66	77,73	62,01	68,59	74,87	7,98	10,66
7	89,55	88,35	92,68	87,00	73,30	78,95	84,97	7,33	8,62
8	97,25	94,07	99,29	94,29	81,50	88,66	92,51	6,48	7,01
9	101,21	98,90	102,37	98,92	89,91	96,37	97,95	4,45	4,54
10	102,97	101,54	103,91	101,35	94,79	100,56	100,85	3,21	3,18
11	103,85	102,64	104,79	102,46	98,33	102,77	102,47	2,22	2,16
12	104,29	103,30	105,23	103,12	100,10	103,65	103,28	1,74	1,68
13	104,73	103,74	105,45	103,56	100,99	104,31	103,80	1,54	1,48
14	104,73	103,96	105,67	103,78	101,65	104,53	104,05	1,35	1,30
15	104,95	103,96	105,67	103,78	101,87	104,75	104,16	1,32	1,26
20	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11
25	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11
30	104,95	104,40	105,67	104,00	102,32	104,97	104,39	1,16	1,11

*Los resultados del vaso 3 tiempo 4 minutos no se han considerado debido a que se detectaron errores en lectura de la muestra.

Preparación del medio de disolución

Preparación de la solución reguladora de pH 5,8 (según monografía Acetaminophen tablets de USP44/ FN39):

- Disolver 2 g de pellets de hidróxido sódico en 250 mL de agua desionizada para obtener así una solución de hidróxido sódico 0,2 M. Agitar hasta su completa disolución.
- Disolver 81,66 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 3 litros de agua desionizada para obtener así una solución de dihidrógeno fosfato de potasio 0,2 M. Agitar hasta su completa disolución.
- Añadir a los 3 litros de la solución de dihidrógeno fosfato de potasio 0,2 M, 216 mL de la solución de hidróxido sódico 0,2 M. Añadir 8784 mL de agua desionizada y dejar en agitación durante 5 minutos.
- Determinar el pH final de la solución y ajustar a pH 5,8 si fuera necesario.

Preparación de las soluciones de referencia

Se preparan soluciones de referencia para la dosis de 650 mg por triplicado y a las concentraciones del ensayo de disolución: 0,72 mg/mL.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Solución de referencia

- Disolver 36 mg de paracetamol patrón en aproximadamente 30 mL de solución reguladora pH 5,8.
- Agitar magnéticamente durante 5 minutos.
- Enrasar hasta 50 mL con solución reguladora pH 5,8.

Ensayo de disolución

- Duración del ensayo: 30 min.
- Dosis: 650 mg de paracetamol.
- pH: 5,8.
- Tipo de equipo de disolución: equipo tipo 2 según USP (palas).
- Velocidad de agitación: 50 rpm
- Volumen: 900 mL de solución reguladora pH 5,8.
- Número de vasos: 6.
- Temperatura: 37 ºC.
- Longitud de onda: 243 nm.
- Cubetas espectrofotométricas: 0,1 mm.
- Tiempos de muestreo: 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25 y 30 min.

Resultados y discusión

Los resultados obtenidos del ensayo de disolución para las distintas marcas de paracetamol se muestran en las Tablas 1-6.

Tabla 7. Porcentaje de paracetamol disuelto para la dosis de 650 mg

TIEMPO (min)	Gelocatil® 650 mg	Dolostop® 650 mg	Termalgin® 650 mg	Paracetamol Kern Pharma 650 mg	Paracetamol Normon 650 mg	Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
1	86,71	6,43	4,30	4,05	8,01	2,24
2	99,27	25,97	11,87	22,90	27,50	13,93
3	100,49	45,12	18,19	42,29	45,76	29,58
4	100,89	61,29	24,44	56,84	59,61	42,64
5	101,07	74,30	30,21	67,71	70,60	61,35
6	101,19	83,93	35,61	75,65	78,31	74,87
7	101,55	90,69	40,53	81,56	83,90	84,97
8	101,81	95,10	45,16	85,79	87,86	92,51
9	101,66	98,04	49,43	88,95	90,69	97,95
10	101,88	99,95	53,18	91,37	92,71	100,85
11	101,77	101,20	56,63	93,14	94,18	102,47
12	101,77	102,08	59,94	94,57	95,35	103,28
13	101,70	102,70	62,95	95,71	96,27	103,80
14	101,73	103,11	65,71	96,59	97,01	104,05
15	101,70	103,40	68,14	97,21	97,59	104,16
20	101,59	104,06	76,59	99,23	99,32	104,39
25	101,48	104,28	82,80	100,26	100,60	104,39
30	101,44	104,39	87,02	100,82	101,41	104,39

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

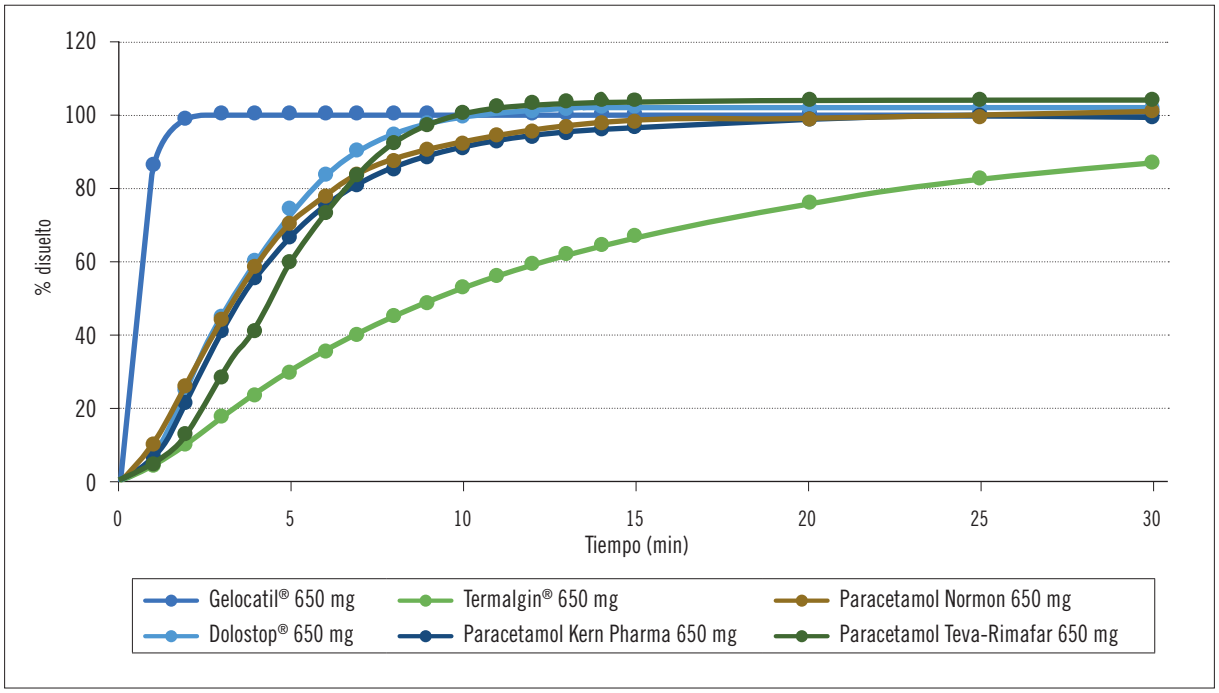

Figura 1. Perfil de disolución comparativo entre dosis de 650 mg de diferentes perfiles

El porcentaje de paracetamol disuelto (media de 6 comprimidos) a distintos tiempos de cada referencia se muestra en la Tabla 7.

El perfil de disolución comparativo obtenido para cada referencia se muestra en la Figura 1.

Todas las marcas estudiadas cumplen las exigencias del ensayo de disolución de la USP 44/ FN39, ya que la cantidad disuelta a los 30 minutos de iniciarse el ensayo de disolución se encuentra por encima del 85 % establecido para todos sus valores individuales (Q= 80 %), lo que supone el primer nivel de exigencia (S1= 80 % + 5 %) de USP44/ FN39.

En efecto, en el estudio comparativo de los perfiles de disolución para las distintas formulaciones de paracetamol comprimidos, se observa que para todas las formulaciones estudiadas se obtiene una liberación del 100 % a los 30 minutos del estudio, cumpliendo así con sus criterios de aceptación, si bien se observan diferencias significativas en la pendiente de disolución en los 15 primeros minutos.

A continuación se indican las diferentes disoluciones de cada formulación en distintos tiempos:

- Con la formulación de Gelocatil® 650 mg se obtiene un 99,3, un 101,1 y un 101,9 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Dolostop® 650 mg se obtiene un 26,0, un 74,3 y un 100,0 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Termalgin® 650 mg se obtiene un 11,9, un 30,2 y un 53,2 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Kern Pharma 650 mg se obtiene un 22,9, un 67,7 y un 91,4 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Normon 650 mg se obtiene un 27,5, un 70,6 y un 92,7 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.
- Con la formulación Paracetamol Teva-Rimafar 650 mg se obtiene un 13,9, un 61,4 y un 100,9 % de paracetamol disuelto en los primeros 2, 5 y 10 minutos, respectivamente.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Cabe destacar que para la referencia Gelocatil® 650 mg se observa un perfil mucho más rápido que el que presentan las demás referencias, obteniendo casi el 100 % a los 2 minutos del ensayo, mientras que el resto de las marcas de dosis de 650 mg libera entre un 11,87 y un 27,5 %. La referencia Termalgin® 650 mg tiene un perfil más lento que el que presentan las demás referencias ya que, a los 15 minutos, esta referencia solo ha liberado aproximadamente el 70 % de fármaco, mientras que el resto de las referencias ya han liberado el 100 %. ■

Bibliografía

1. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica, 1.ª edición. Barcelona: Pharma Editores, S.L.; 2003. p. 82-83.
2. Suñé Negre JM, Jurado Sánchez F, Lizcano García I, Salvadó Lladós MA, García Celma MJ, Miró Princep ML. Estudio galénico y de estabilidad a tiempo real de distintas especialidades farmacéuticas de comprimidos de paracetamol. Cien Pharm. 1992; 2(6): 401-410.
3. García Montoya E, Paraira Faus M, Suñé Negre JM. Estudio farmacotécnico comparativo de comprimidos de 600 mg de ibuprofeno teóricamente equivalentes. Cien Pharm. 1994; 4(3): 123-136.
4. Suñé Negre JM, Ticó JR, Miñarro M, Coderch M, Roig M, Gual F, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de siete especialidades farmacéuticas de calcitonina en aerosol para aplicación intranasal. Cienc Tecnol Pharm. 2000; 10(3): 100-110.
5. Pérez Lozano P, Díaz Guasch L, García Montoya E, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco especialidades farmacéuticas de comprimidos de paracetamol de 650 mg. Cienc Tecnol Pharm. 2006; 16(2): 61-72.
6. Falivene Aldea A, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, García Montoya E, Miñarro M, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco medicamentos industriales que contienen 1 g de paracetamol (I). El Farmacéutico Hospitales. 2007; 188: 63-70. ISSN: 0214-4697.
7. Falivene Aldea A, Suñé Negre JM, Pérez Lozano P, Roig M, García Montoya E, Miñarro M, et al. Estudio farmacotécnico comparativo de cinco medicamentos industriales que contienen 1 g de paracetamol (II). El Farmacéutico Hospitales, 2008; 189: 5-10. ISSN: 0214-4697.
8. The United States Pharmacopoeia (USP 44/NF 39), 44th Rev. United States Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville (MD), 2021: acetaminophen tablets.
9. Aguilar Díaz JE, García Montoya E, Pérez Lozano P, Miñarro M, Ticó JR, Suñé Negre JM. Contribución a la aplicación en la industria farmacéutica del ensayo de disolución para formas farmacéuticas sólidas. Cienc Tecnol Pharm. 2006; 16(1): 3-10.
10. Alderborn G. Comprimidos y compactación. En: Aulton ME (dir.). Farmacia. La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. Madrid: Elsevier España, SA; 2004. p. 397-440.
11. Fahr A. Voigt's pharmaceutical technology. Nueva Jersey: John Wiley & Sons Ltd.; 2018. p. 368.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

El Farmacéutico Hospitales. 2023; 225: 59-62

Hemofilia A grave con inhibidor: manejo clínico

O. Benítez Hidalgo[1,2], J. C. Juárez Giménez[3]

[1]Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Experimental Hematology. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO). Vall d'Hebron. Barcelona Hospital Campus. Barcelona. [2]Departamento de Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. [3]Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

El tratamiento de la hemofilia se basa en la administración del factor deficitario (FVIII en el caso de la hemofilia A y FIX en el caso de la hemofilia B). Una de las principales complicaciones se debe a que la administración de concentrados de factor puede desencadenar la aparición de anticuerpos inhibidores dirigidos frente al FVIII o FIX exógenos, que neutralizan la actividad del factor administrado, y que supone la complicación más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. El desarrollo de un inhibidor conlleva una mayor dificultad para prevenir y tratar los episodios hemorrágicos, aumenta el riesgo de hemorragias graves y predispone al desarrollo de artropatía grave con repercusión musculoesquelética. Todo ello genera un empeoramiento de la calidad de vida de los pacientes hemofílicos. En los últimos años hemos asistido a un avance sin precedentes en el tratamiento de los pacientes con hemofilia, sobre todo en el caso de los pacientes con hemofilia e inhibidor. Sin embargo, la aparición de un inhibidor continúa siendo una seria complicación que condiciona el manejo de estos pacientes. En el presente trabajo se presenta el caso clínico de un paciente con hemofilia A grave e inhibidor, al cual se le hizo una erradicación de este inhibidor y se trató simultáneamente la profilaxis de los eventos hemorrágicos con emicizumab.

Palabras clave: Hemofilia A grave. Inhibidor. Profilaxis. Inmunotolerancia. Emicizumab

ABSTRACT

Severe haemophilia A with inhibitors: clinical management

The treatment of haemophilia is based on the administration of the deficient clotting factor (FVIII for haemophilia A and FIX for haemophilia B). One of the main complications is that the administration of factor concentrates can trigger production of inhibitory antibodies targeting the exogenous FVIII or FIX; this response neutralises the activity of the factors which have been administered, and therefore represents the most important complication of replacement therapies for patients with haemophilia. In patients who develop inhibitors, it becomes more difficult to prevent and treat bleeding episodes, with an increased risk of severe bleeding, and a greater likelihood of developing severe arthropathy with musculoskeletal sequelae. This leads to a reduction in quality of life for sufferers of haemophilia. In recent years, we have seen unprecedented advances in the management of patients with haemophilia, particularly in patients with haemophilia presenting with inhibitors. However, production of inhibitors continues to be a serious complication that impacts on how these patients are managed. This paper presents a clinical case of a patient with severe haemophilia A with inhibitors who underwent treatment with emicizumab for both eliminating this inhibitor and for simultaneous prophylaxis of bleeding events.

Keywords: Severe haemophilia A. Inhibitor. Prophylaxis. Immunotolerance. Emicizumab

Introducción

Actualmente, el desarrollo de anticuerpos inhibidores frente al FVIII o FIX constituye la complicación iatrogénica más importante del tratamiento sustitutivo en pacientes con hemofilia. Así, está claramente establecido que su desarrollo dificulta el manejo clínico de estos pacientes.

En el caso de la hemofilia A, la frecuencia global de aparición de inhibidores varía según las series de pacientes, aunque se considera que aproximadamente entre un 20 y un 30 % de los pacientes con hemofilia A grave desarrollarán un inhibidor. La frecuencia de aparición en pacientes afectos de hemofilia A moderada o

Correspondencia:
Olga Benítez Hidalgo. Servicio de Hematología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona
Correo electrónico: obenitez@vhebron.net

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

leve es menor, con valores que oscilan entre el 3 y el 13 %[1], aunque la prevalencia es menor, en torno al 12 %, debido al carácter transitorio de estos anticuerpos en algunos pacientes. En la hemofilia B la incidencia global se sitúa entre 1,5 y 5 %, y es de un 9-23 % para pacientes con deficiencia grave[2].

Los estudios de incidencia de inhibidor muestran un mayor riesgo en las primeras 50 exposiciones al factor, especialmente entre los 10 y 20 primeros días de exposición al tratamiento sustitutivo[3]. Por este motivo se recomienda su determinación cada 5 dosis hasta las 20 dosis de exposición, cada 10 dosis entre las 20 y las 50 dosis de exposición, y a partir de las 50 dosis de exposición se recomienda su determinación 2 veces al año. Esta complicación debe sospecharse por la falta de eficacia, tanto clínica como farmacológica, de acuerdo con los resultados de laboratorio cuando se ha realizado el tratamiento con concentrados de factor de la coagulación.

Cabe destacar que el manejo clínico y terapéutico del paciente hemofílico con inhibidor siempre ha supuesto un reto fundamental. Así, aunque en los últimos años los avances en el tratamiento sustitutivo del paciente con hemofilia han sido muy relevantes, especialmente han destacado aquellos que se han realizado para los pacientes con hemofilia e inhibidores. Para ello, se han desarrollado diversos fármacos con diferentes mecanismos de acción, que en el caso de la hemofilia A mimetizan el FVIII o interfieren con otras proteínas anticoagulantes. Son las llamadas terapias de reequilibrio hemostático, que resultan útiles en la profilaxis de eventos hemorrágicos en este grupo de pacientes con inhibidor.

Así, dentro de las terapias de reequilibrio hemostático se encuentran las siguientes:

- Emicizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado biespecífico, que se administra por vía subcutánea y emula la función del FVIIIa. Emicizumab se une al FIXa, al FX, formando el complejo tenasa y sustituyendo al factor VIII y su función hemostática, restaurando la hemostasia en ausencia de este factor[4]. Este mecanismo permite que la presencia de inhibidores frente al FVIII no afecte a la eficacia del tratamiento con el anticuerpo, a diferencia de lo que ocurre con los concentrados del factor de la coagulación empleados clásicamente como tratamiento profiláctico.
- Inhibidores de la vía del factor tisular (TFPI), siendo el principal representante concizumab. Este fármaco es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 que se une al dominio K2 (inhibidor de proteasa tipo Kunitz) del TFPI con el objetivo de bloquear la interacción de este dominio en el sitio activo del FXa, permitiendo el proceso de la coagulación. Al igual que emicizumab, la vía de administración de concizumab es subcutánea[5].
- Inhibidores de la síntesis de la antitrombina, cuya principal molécula es fitusirán. En este caso, se trata de un ARN de interferencia, que también se administra por vía subcutánea. Fitusirán disminuye de forma constante y prolongada la expresión de antitrombina por bloqueo de su síntesis celular codificada por SERPINC1[6].

Cabe destacar que tanto los inhibidores de la vía del factor tisular como los inhibidores de la síntesis de antitrombina se encuentran en diferentes fases de ensayos clínicos, siendo emicizumab el único fármaco de este grupo que está comercializado en la actualidad.

En el presente trabajo se describe el caso de un paciente con hemofilia A grave e inhibidor así como su manejo clínico tanto en la erradicación del inhibidor como en la profilaxis de eventos hemorrágicos, que se realizó con emicizumab.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un hombre diagnosticado de forma prenatal de hemofilia A grave en cuyo estudio molecular se muestra la mutación familiar con deleción del codón 42 en el exón 2. De esta forma, en el primer año de edad se inició la profilaxis con concentrados de FVIII, concretamente el simoctocog alfa por vía endovenosa, a una dosis de 30 UI/kg dos días a la semana. Tras 45 días de exposición, se objetivó un inhibidor con valores de 11,4 BU/mL, siendo este, además, su pico máximo. Se decide en este momento el inicio del tratamiento de inmunotolerancia a dosis bajas, en una pauta de 50 UI/kg 3 días a la semana, con el mismo concentrado de FVIII que había llevado hasta la fecha: simoctocog alfa.

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

En los 3 primeros meses desde el inicio del tratamiento de inmunotolerancia, el paciente presenta 4 episodios de hemartrosis en el codo derecho. Por este motivo se inició —concomitantemente al tratamiento con inmunotolerancia— la administración de emicizumab vía subcutánea a las dosis recomendadas de 3 mg/kg (30 mg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 3 mg/kg (30 mg) cada dos semanas. Destacó que desde el inicio de emicizumab el paciente no presenta eventos hemorrágicos que requieran tratamiento, siendo, por tanto, su tasa de sangrado anualizada de 0.

Tras 18 meses desde el inicio del tratamiento de inmunotolerancia y tras 3 determinaciones del título de inhibidor de FVIII negativo en el periodo de los últimos 6 meses, se decide finalizar este tratamiento. A partir de ese momento se continúa emicizumab como tratamiento profiláctico, siendo su tasa de sangrado anualizada y su tasa de sangrado articular anualizada de «0». Hasta la actualidad no ha presentado recurrencias de inhibidor ni complicaciones derivadas del uso de emicizumab como anticuerpos anti-emicizumab o trombosis.

Discusión

El manejo terapéutico del paciente con hemofilia e inhibidor supone un reto fundamental para el clínico. El tratamiento se puede dividir en dos pilares fundamentales: por una parte, el tratamiento y prevención de los episodios hemorrágicos; y por otra, la erradicación del inhibidor, que se realiza a través de los tratamientos de inducción a la inmunotolerancia.

La elección del fármaco para el tratamiento de los sangrados agudos en pacientes con inhibidor va a depender del título de inhibidor, la respuesta clínica al fármaco, la localización y naturaleza del sangrado, y la disponibilidad de cada preparado[7]. Aquellos pacientes con inhibidores de bajo título, es decir, valores inferiores a 5 BU/mL, pueden recibir tratamiento con altas dosis de factor o plantearse el tratamiento con agentes *bypass*: factor VII recombinante activado (rFVIIa) o complejo de concentrado protrombínico activado (CCPa). Este último es un hemoderivado que contiene diversos factores de la coagulación (incluidos FIX y trazas de FVIII). En lo que se refiere a los pacientes con altos títulos de inhibidor, la opción de tratamiento se restringe como única opción terapéutica a los agentes *bypass*.

La dosis recomendada de rFVIIa es de 90-270 µg/kg cada 2-3 horas, al menos 2 dosis, para luego espaciar gradualmente las dosis hasta el control de la hemorragia. La dosis del CCPa dependerá de la gravedad de la hemorragia; se recomienda no sobrepasar los 200 UI/kg/día[7].

Respecto a emicizumab, incluido dentro de las terapias de reequilibrio hemostático[8], se utilizó a las dosis recomendadas por vía subcutánea, concretamente 3 mg/kg una vez por semana durante las 4 primeras semanas (dosis de carga), seguidos de 1,5 mg/kg una vez por semana, 3 mg/kg cada 2 semanas o 6 mg/kg cada 4 semanas (dosis de mantenimiento). La eficacia y la seguridad de emicizumab en pacientes con inhibidor se han evaluado en pacientes adolescentes y adultos en el estudio HAVEN 1 y en población pediátrica en el estudio HAVEN 2[9,10].

En cuanto al tratamiento erradicador del inhibidor mediante inmunotolerancia, se basa en la exposición al factor de la coagulación que está siendo inhibido de forma más o menos intensa, pero continuada, con el objetivo de conseguir la desensibilización del sistema inmune y permitir la utilización de nuevo de ese factor deficitario como tratamiento sustitutivo. Este tratamiento se ha considerado esencial, especialmente en los niños en edades tempranas.

La tasa de éxito del tratamiento de inmunotolerancia oscila entre el 60 y el 80 % en pacientes con hemofilia A grave. Hay que destacar que en aquellos pacientes no respondedores al primer tratamiento de inmunotolerancia se podría considerar un aumento de la dosis de FVIII o el cambio de producto del FVIII r[8].

El protocolo Atlanta —inutilizado en nuestro caso— consiste en el tratamiento de inmunotolerancia con FVIII, ya sea derivado de plasma o recombinante, a dosis de 50-100 UI/kg y a una frecuencia de 3 veces por semana concomitantemente con emicizumab según la posología anteriormente descrita[11]. En la actualidad este uso concomitante está siendo explorado en diferentes ensayos clínicos[12,13].

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados

Como conclusión, el paciente con hemofilia e inhibidor ha supuesto clásicamente un reto en cuanto a su manejo clínico. Estos pacientes tenían una mayor tasa de eventos hemorrágicos debido a que el desarrollo de inhibidor conllevaba una mayor dificultad para la prevención de los sangrados con el aumento de la morbilidad crónica asociada. Los grandes avances de los últimos tiempos en el desarrollo de fármacos que forman parte de la profilaxis de eventos hemorrágicos en estos pacientes con buen perfil de eficacia, han supuesto una revolución en su manejo clínico, beneficiándose estos pacientes de un mayor control de los sangrados y, por tanto, de una menor morbimortalidad. No obstante, la erradicación del inhibidor sigue siendo el objetivo principal en estos pacientes.

Bibliografía

1. Hay CR. The epidemiology of factor VIII inhibitors. Haemophilia. 2006; 12(Suppl 6): 23-28.
2. DiMichele D. Inhibitor development in haemophilia B: an orphan disease in need of attention. Br J Haematol. 2007; 138(3): 305-315.
3. Van den Berg HM, Fischer K, Carcao M, Chambost H, Kenet G, Kurnik K, et al. Timing of inhibitor development in more than 1000 previously untreated patients with severe hemophilia A. Blood. 2019; 134: 317-320.
4. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fujutake K, et al. Factor VIII-mimetic function of humanized biospeecific antibody in hemophilia A. N Engl J Med. 2016; 374(21): 2044-2053.
5. Chowdary P. Inhibition of Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) as a treatment for haemophilia: rationale with focus on concizumab. Drugs. 2018; 78(9): 881-890.
6. Pasi KJ, Rangarajan S, Georgiev P, Mant T, Creagh MD, Lissitchkov T, et al. Targeting of antithrombin in hemophilia A or B with RNAi therapy. N Engl J Med. 2017; 377(9): 819-828.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe S, et al. WFH Guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020; 26(S6): 1-158.
8. Franchini M, Mannucci PM. Non-factor replacement therapy for haemophilia: a current update. Blood Transfus. 2018; 1-5.
9. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. N Engl J Med. 2017; 377(9): 809-818. doi: 10.1056/NEJMoa1703068. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28691557.
10. Young G, Sidonio RF, Liesner R, Oldenburg J, Chang T, Uguen M, et al. HAVEN 2 Updated analysis: multicenter, open-label, phase 3 study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of subcutaneous administration of emicizumab prophylaxis in pediatric patients with hemophilia A with inhibitors. Blood. 2017; 130 (Suppl 1): 85. Disponible en: https://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.85.85
11. Kempton CL, Meeks SL. Toward optimal therapy for inhibitors in hemophilia. Blood. 2014; 124: 3365-3372.
12. Batsuli G, Zimowski KL, Tickle K, Meeks SL, Sidonio RF. Immune tolerance induction in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors receiving emicizumab prophylaxis. Haemophilia. 2019; 00: 1-8.
13. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Modern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with haemophilia A - An international observational study. Treatment of hemophilia A patients with FVIII inhibitors (MOTIVATE). [Cited 2020 Dec 21]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023019

©2023 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados