

# el farmacéutico hospitales

n.º 223 | marzo 2022

[www.elfarmacéuticohospital.es](http://www.elfarmacéuticohospital.es)

## CRÓNICA

IV Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud: puesta al día en política biofarmacéutica, economía de la salud y gestión farmacéutica

## ENTREVISTA

Ramón Jódar Masanés

## EN PROFUNDIDAD

Prescripción de medicamentos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en pacientes polimedcados crónicos mayores de 65 años de un área de salud

## CASOS CLÍNICOS

Tratamiento con nivolumab en una paciente oncológica trasplantada

Experiencia sobre la utilización de voriconazol inhalado en un paciente pediátrico

**MAYO**





# sumario

## CRÓNICA

- 4 IV Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud: puesta al día en política biofarmacéutica, economía de la salud y gestión farmacéutica**

A. Maella

## ENTREVISTA

- 8 Ramón Jódar Masanés**

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

## EN PROFUNDIDAD

- 13 Prescripción de medicamentos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en pacientes polimedcados crónicos mayores de 65 años de un área de salud**

M. Lafuente González, M. Á. Calleja Hernández, M. Ferrit Martín

## CASOS CLÍNICOS

- 23 Tratamiento con nivolumab en una paciente oncológica trasplantada**

P. Sánchez-Sancho, C. Alonso-Martínez, B. Renedo-Miró

- 30 Experiencia sobre la utilización de voriconazol inhalado en un paciente pediátrico**

M. Larrosa García, A. Fernández Polo, C. J. Parramón Teixidó, C. Cañete Ramírez

### Directores:

María Queralt Gorgas Torner,  
Juan Carlos Juárez Giménez

**Coordinador editorial:** Javier March

**Dirección artística y diseño:** Emili Sagóls

### Departamento comercial:

Barcelona: Mónica Sáez  
(msaez@edicionesmayo.es)  
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:

**MAYO**

www.edicionesmayo.es

### Redacción y administración:

Aribau, 185-187, 2.º; 08021 Barcelona  
Tel.: 932 090 255. Fax: 932 020 643  
e-mail: edmayo@edicionesmayo.es  
Madrid: López de Hoyos, 286; 28043 Madrid  
Tel.: 914 115 800. Fax: 915 159 693  
e-mail: mayomad@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

# IV Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud: puesta al día en política biofarmacéutica, economía de la salud y gestión farmacéutica

Texto y fotografías: Aurelia Maella

La cuarta edición del 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), se celebró en formato virtual y constó de 3 *webinars* centrados en los aspectos más candentes de la política biofarmacéutica, la economía de la salud y la gestión farmacéutica. Los directores académicos del evento fueron Jaume Puig-Junoy, catedrático acreditado, y director del Máster en Economía de la Salud y del Medicamento y del International Master in Health Economics and Pharmacoeconomics de la UPF-BSM; y Josep Lluís Segú Tolsa,

profesor de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, profesor del International Master in Health Economics and Pharmacoeconomics de la UPF-BSM, y socio-director de la empresa Oblikue Consulting S.L. Esta cita anual se engloba dentro de la Cátedra Almirall de Gestión de las Innovaciones en Políticas Farmacéuticas en el Sistema Nacional de Salud de la UPF-BSM.

El segundo *webinar*, que tuvo lugar el 24 de noviembre, abordó cómo incorporar la innovación de forma eficiente en los hospitales. En esta ocasión, la sesión fue moderada por el codirector académico del encuentro, J. L. Segú.



Jaume Puig-Junoy



Pilar Pinilla



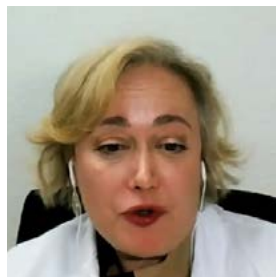
Pedro Gómez Pajuelo



Juan Oliva



José María Abellán



Concepción Camacho



Manuel Carmona



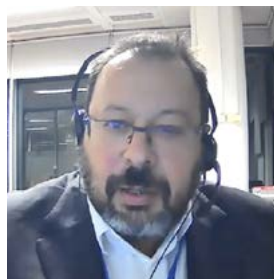
Jaume Notario

IV Encuentro de Expertos en Gestión Sanitaria y Economía de la Salud:  
puesta al día en política biofarmacéutica, economía de la salud y gestión farmacéutica

Josep Lluís Segú



Maria Antònia Mangues



César Hernández



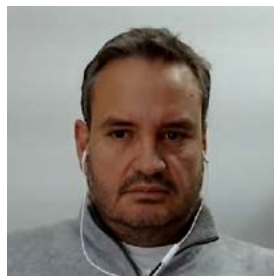
Enriqueta Felip



Cristina Avendaño



Emilio Jesús Alegre



Max Brosa

Un tercer y último *webinar*, que fue impartido el 1 de diciembre y moderado por Max Brosa (socio fundador y director general de Oblikue Consulting), se centró en hacer una valoración de los resultados y expectativas de los nuevos informes de posicionamiento terapéutico (IPT) y de la Red de Evaluación de Medicamentos (REvalMed) que está detrás de ellos, al año de su implantación.

En el primer *webinar*, titulado «Bases para un modelo de evaluación de intervenciones en salud», el moderador Juan Oliva Moreno, catedrático de Economía de la Universidad de Castilla-La Mancha, preguntó a los expertos qué tres características básicas debe tener un proceso de evaluación de intervenciones o tecnologías sanitarias ideal. En su intervención, Pilar Pinilla Domínguez, directora asociada del Equipo de NICE Internacional, destacó el rigor científico, la transparencia y la inclusividad de actores. «Es importante que cada actor, además de participar dentro del proceso evaluativo, tenga claro cuáles son sus funciones y responsabilidades dentro de este proceso.»

Por su parte, José María Abellán Perpiñán, catedrático de Economía Aplicada de la Universidad de Murcia, destacó, entre otros factores, que un sistema ideal

debería utilizar estándares de calidad metodológicos homologables con las mejores prácticas disponibles; garantizar la transparencia en la rendición de cuentas, y contar con criterios y procedimientos explícitos y públicos. El experto también remarcó que la evaluación de la tecnología incorporada tiene que ser continua y llevarse a cabo en función de la evidencia que proporciona la práctica clínica real.

En su turno, Pedro Gómez Pajuelo, funcionario en excedencia como economista de la salud de la Administración General del Estado, señaló la importancia de que la participación de la mayor parte de los agentes sea estructurada, siguiendo incluso un diseño piramidal, con el fin de gestionar la discrepancia. «No es que la discrepancia sea mala, sino que a veces nos posicionamos en puntos tan estratégicamente distantes que creamos confusión al resto de agentes y, sobre todo, a la ciudadanía», señaló. Asimismo, en el ámbito de la evaluación también destacó la necesidad de empezar a funcionar con plataformas que creen iniciativas, donde toda la información pública disponible y los datos que se generan puedan cohesionarse para transmitirse a cada uno de los evaluadores y de las organizaciones implicadas.

Por otra parte, J. M. Abellán indicó que, aunque se han logrado avances considerables en los últimos años, «el sistema actual de evaluación de tecnologías en España adolece de falta de participación y dinamismo». Añadió que otro inconveniente es su fragmentación y escasa cohesión. A su juicio, el organismo capaz de cohesionar esta dispersión sería el denominado HispaNICE. «Yo creo que hace falta una estructura o una arquitectura institucional capitaneada por este pseudo-NICE que vertebral y cohesione esta dispersión evaluadora con métodos o procesos más o menos homologables a los de otras instituciones de referencia en nuestro entorno.»

«Muchas de las “utopías” que se marcaban en el Plan para la consolidación de los IPT siguen sin materializarse»  
(P. Gómez Pajuelo)

En su turno, P. Pinilla reconoció que es cierto que el nuevo Plan mejora mucho en términos de la participación de agentes de interés. Pero, a juicio de la experta, el paso siguiente debería ser la realización de una consulta pública con la ciudadanía para que pueda participar abiertamente en el proceso de la evaluación. Asimismo, destacó que a pesar de que se publiquen el proceso y la recomendación final de los IPT, «falta transparencia en relación con la evidencia que lo acompaña, concretamente de la crítica de esa evidencia disponible; sobre cuál ha sido el proceso deliberativo, o de qué forma se ha llegado a la conclusión y recomendación, entre otros aspectos».

Frente a la pregunta planteada por el moderador J. Oliva sobre si considera que en España está suficientemente separada la parte del proceso que corresponde a la evaluación técnica de la parte que corresponde a la toma de decisiones, J. M. Abellán coincidió con P. Gómez Pajuelo en que «se requiere independencia de la

institución y de la persona». Según J. M. Abellán, se puede vislumbrar cierta separación en el caso de la evaluación de tecnologías sanitarias no farmacológicas, «porque, a fin de cuentas, está integrada por agencias, la mayor parte entidades sustantivas, y, por tanto, guardan cierta distancia». Pero, en el caso de los medicamentos, el experto indicó que no percibe tan clara la separación, «pues REvalMed está atravesado longitudinalmente por la Dirección General de Cartera Básica del Sistema Nacional de Salud y Farmacia». Por todo ello, J. M. Abellán reivindicó de nuevo una solución como HispaNICE, «es decir, una entidad similar al NICE, estatutariamente independiente y dotada de personalidad jurídica propia».

Respecto a la independencia de la persona, el experto informó –utilizando el mismo término que el nuevo Plan para la consolidación de los IPT– de que echa en falta en España «nodos» de evaluadores académicos independientes externos.

Respecto a la estrategia de cambio de los IPT que formuló en julio de 2020 el Ministerio de Sanidad, P. Gómez Pajuelo remarcó que, tras varios meses de implantación, «muchas de las “utopías” que se marcaban en el Plan para la consolidación de los IPT siguen sin materializarse». Recordó que el Plan tenía un objetivo general, que era convertirse en un documento de referencia, unificar criterios de diseño y, sobre todo, garantizar que se prescribiesen tratamientos coste-efectivos. Pero, según P. Gómez Pajuelo, se está muy lejos de ver resultados en las líneas que a su juicio son importantes: la creación de RevalMed, un nuevo diseño y de aprobación del IPT, una estrategia de monitorización de indicadores para ver cómo se estaba avanzando, y la disponibilidad de tiempo en algunas partes asociadas al proceso. A este respecto, recordó que cuando salió el Plan para la consolidación de los IPT se había realizado un análisis que indicaba que se invertía casi una mediana de 7 meses en la elaboración de los IPT. «Actualmente, algunas de las publicaciones indican que los tiempos todavía son mayores, a pesar de que la reducción del tiempo era uno de los objetivos que estaban claramente incorporados en el Plan».

Por su parte, J. M. Abellán manifestó que tanto el Plan para la consolidación de los IPT como el procedimiento normalizado de trabajo para la redacción de

los IPT tienen luces y sombras. A su juicio, una de las principales luces es «haber recuperado la lógica y el raciocinio, y que sea preceptiva la evaluación farmacoeconómica por parte del grupo correspondiente de forma previa al objetivo que se pretende, que, en definitiva, es informar del expediente de resolución de financiación y fijación de precio».

Otro aspecto positivo que según J. M. Abellán plantea el Plan es la matriz de priorización «para intentar distinguir, por ejemplo, entre la primera vez que se evalúa un nuevo medicamento y las sucesivas ampliaciones de indicaciones vinculadas al mismo producto».

En otro momento de la sesión, J. Oliva planteó a los expertos si se debería descartar ya la posibilidad de un HispaNICE en los términos en que se concibió ese manifiesto. En su intervención, J. M. Abellán señaló que «desgraciadamente, si nos ceñimos al corto plazo, yo creo que el HispaNICE hay que darlo por terminado», si bien remarcó que confía en el resurgir del proyecto en un futuro lo más inmediato posible. Para J. M. Abellán, los fondos de recuperación europeos, o fondos Next Generation EU, eran la gran oportunidad de haber creado un HispaNICE, «pero lo cierto es que las estrategias van por otro lado».

P. Pinilla indicó confiar en que el HispaNICE sea una opción todavía viable, «pero para ello, obviamente, tiene que haber compromiso político y los suficientes recursos para desarrollarlo». La experta dijo concebir el HispaNICE como una institución basada en una colaboración satisfactoria de las distintas organizaciones que ya existen en España, pero también teniendo en cuenta las particularidades de nuestro país pues «el NICE no es un modelo que pueda replicarse exactamente en cualquier otra nación».

El moderador J. Oliva planteó a los expertos si el HispaNICE sería la estructura evaluativa ideal a la que podría aspirarse teniendo en cuenta las particularidades de España. En su turno, P. Gómez Pajuelo recordó que el modelo español es un modelo muy segregado, en el que participan 17 comunidades autónomas en los procesos de evaluación. Por este motivo, a su juicio, en la agencia, organismo o institución que pudiese albergar estos procesos de evaluación de una manera más estandarizada y transparente deben estar representadas todas las comunidades autónomas en los ór-

ganos de decisión, si bien insistió de nuevo en que «como no haya acuerdo normativo y presupuesto económico, difícilmente podremos impulsarlo». Para el experto, este acuerdo económico permitiría acabar con el modelo actual imperante basado en el voluntarismo.

«Los fondos de recuperación europeos, o fondos Next Generation EU, eran la gran oportunidad de haber creado un HispaNICE, pero lo cierto es que las estrategias van por otro lado»  
(J. M. Abellán)

Por su parte, J. M. Abellán indicó que si hay que aprovechar los modelos existentes para crear una institución ideal en lo que concierne a los métodos, los procedimientos y los procesos, él optaría por redimensionar de alguna forma la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. Según J. M. Abellán, y con el fin de redimensionarlo y hacer que funcionase como un HispaNICE, este modelo es preferible al modelo REvalMed de los medicamentos «porque la Red Española de Agencias de Evaluación es un modelo mucho más rodado y, además, tiene una presidencia rotatoria, como propone P. Gómez Pajuelo». Y siguiendo con su comentario, el experto remarcó que «para hacer tal redimensionamiento e integración de los distintos procesos evaluativos, que actualmente están segregados, se necesita dinero».

Para J. M. Abellán es inaceptable que los IPT que ha adoptado RevalMed hayan funcionado básicamente a base de voluntarismo. «Seguramente ahí está en parte la razón de su colapso y de que hayan ido aumentando los tiempos de salida de los mismos», añadió. ■





«Tengo el firme convencimiento de que el nuevo servicio de farmacia está preparado para afrontar nuestra actividad actual y la de las próximas décadas»

Dr. Ramón Jódar Masanés

Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

**El Servicio de Farmacia del Hospital Universitari de Bellvitge (HUB) completó el pasado mes de octubre su traslado a un nuevo emplazamiento dentro del centro, donde cuenta con unos 1.750 m<sup>2</sup>, el triple de espacio que en su anterior ubicación, y disfruta de una completa adaptación a los nuevos requerimientos asistenciales, tanto desde el punto de vista logístico como de seguridad y tecnológico. Hablamos con el Dr. Ramón Jódar, jefe del Servicio.**

**– Para situarnos, ¿puede comentarnos brevemente la evolución histórica del Servicio de Farmacia del HUB?**

– En los próximos meses se cumplen 50 años de la inauguración del HUB, coincidiendo prácticamente en el tiempo con la apertura de nuestras nuevas instalaciones. Durante estas 5 décadas las instalaciones iniciales de 550 m<sup>2</sup> se han tenido que ir reinventando para acoger el incontable número de nuevas actividades que las farmacias de hospital hemos ido asumiendo, algunas impuestas y la mayoría buscadas, fruto de nuestro espíritu inquieto y buena predisposición ante cualquier oportunidad de crecimiento profesional. Exprimir las instalaciones, optimizar los espacios, añadir prefabricados y redefinir circuitos nos ha permitido dar respuesta a los cambios, pero he de reconocer que el resultado del conjunto no favorecía una buena organización interna.

**– ¿Cómo ha sido el proceso de desarrollo del proyecto del nuevo Servicio y su ejecución?**

– Cuando en su momento se nos planteó diseñar un nuevo Servicio en un nuevo espacio, nos pareció una oportunidad única. Se construía un nuevo edificio que albergaría las instalaciones con mayor complejidad técnica del hospital (31 quirófanos y 80 camas de pacientes críticos, entre otros), por lo que se le denominaría «edificio tecnoquirúrgico». Allí se ubicaría nuestro nuevo Servicio y contaríamos con una superficie 3 veces superior a la que disponíamos entonces. Un gran espacio en un plano en blanco donde podíamos plasmar las necesidades que tan bien teníamos identificadas: este planteamiento surgió hace unos 15 años, y rápidamente nos pusimos a trabajar con toda la ilusión que merecía este gran proyecto. La consecuencia de la crisis económica del año 2008, que paralizó muchas inversiones públicas, en nuestro caso resultó en que, si bien las obras se ejecutaron siguiendo el plan trazado, los plazos de entrega se alargaron mucho más de lo esperado, mientras que el equipamiento no se ha materializado hasta estos 3 últimos años, incluyendo la pandemia en medio de la ejecución final. Un retraso tal en el tiempo siempre nos ha mantenido atentos a las novedades, ya que los replanteamientos continuos del proyecto

«Integrar al farmacéutico en la Unidad Clínica es un objetivo siempre buscado y más tangible ahora que nunca»



inicial se tenían que conjugar con las nuevas necesidades sin dilapidar los recursos ya invertidos. Tengo el firme convencimiento de que el resultado final, si no perfecto, está preparado para afrontar nuestra actividad actual y la de las próximas décadas.

### – ¿Cuáles son los aspectos más destacables del nuevo Servicio?

– Antes de iniciar una breve descripción de las instalaciones, quiero decir que lo más destacable que tiene el Servicio es el equipo humano, tanto por sus capacidades como por sus actitudes. La alineación del equipo administrativo con las inquietudes de los farmacéuticos y la voluntad de adquirir nuevas capacidades del equipo de técnicos son dos palancas clave para la mejora continua. Y, por supuesto, sin la implicación sin condiciones de los farmacéuticos del Servicio no estaríamos hablando de esta nueva etapa. El buen ambiente de trabajo, sin rivalidades y con cohesión entre todos los facultativos, está siendo fundamental para avanzar.

»Las nuevas instalaciones ocupan una superficie de 1.750 m<sup>2</sup> distribuidos en dos módulos ubicados en la planta –1 del edificio tecnoquirúrgico. Contar con dos módulos nos ha permitido separar los circuitos logísticos de almacenaje/dispensación de las actividades de atención farmacéutica. Ambos módulos tienen acceso independiente desde la calle por la parte sur, mientras que por la parte norte están unidos y se comunican con el interior del hospital.

»En el módulo A se encuentran el almacén automatizado, con un carrusel horizontal de 3 líneas, y la zona de dispensación de medicamentos, con 4 carrouseles verticales, uno de ellos refrigerado. El flujo de entrada de los medicamentos se inicia en el área de recepción (zona sur), donde se ubica el equipo administrativo/celadores, y continúa en la zona norte, donde se ubica el equipo de enfermería/técnicos a cargo de los distintos sistemas de dispensación.

»Las salas blancas ocupan una superficie de 160 m<sup>2</sup> cabalgados entre los dos módulos. Se trata de un entorno de acceso único, sectorizado en función de las diferentes presiones y grados de esterilidad requeridos para cada preparación. Desde las formu-

«Las nuevas instalaciones están resultando la piedra de toque para aplicar la metodología Lean a diferentes procesos del Servicio, gracias a la disponibilidad y a la coordinación del equipo de gestión por procesos del hospital»

laciones clásicas de farmacotecnia hasta los medicamentos estériles, peligrosos y no peligrosos, cada procedimiento tiene determinado su lugar. Cabe destacar que esta infraestructura nos ha permitido iniciar la preparación reglada del plasma rico en plaquetas y, más recientemente, la terapia génica oftalmológica con voretigén neparovec cumpliendo todos los requerimientos necesarios.

»En el módulo B tenemos el área robotizada de dispensación a pacientes externos con 4 puntos de dispensación atendida directamente por técnicos, y 3 despachos de atención farmacéutica. El acceso directo a la calle está suponiendo una gran ventaja, no planificada previamente, durante esta pandemia. La conexión del sistema electrónico de prescripción/validación con los robots de dispensación es el pilar de la seguridad. En este módulo también



Salas blancas

se ubica el área de ensayos clínicos, de acceso controlado y con las estrictas regulaciones de clima que marca la normativa. El resto del módulo alberga los despachos farmacéuticos y un aula clínica equipada para videoconferencias en línea con la época actual.

**– ¿Cree que el Servicio ya tiene todos los elementos necesarios en su cartera de servicios para asumir los retos actuales, tanto asistenciales como clínicos?**

– Cuando se proyecta un Servicio nuevo siempre se hace —o la experiencia me dice que debiera hacerse— con una perspectiva de 20-25 años por delante; en ese sentido, en las nuevas instalaciones hemos tenido presente esta premisa. Ahora bien, es cierto que en la época actual el ritmo que mueve la tecnología y las novedades terapéuticas es tan acelerado que las previsiones corren el riesgo de quedar rápidamente obsoletas.

»Si bien es verdad que tenemos las instalaciones nuevas y los circuitos ordenados, esto no quiere decir que ya lo tengamos todo resuelto. El cambio tecnológico ha representado la primera crisis de otras que suponemos están por llegar. Cambiar todo en el Servicio a la vez es muy atractivo cuando se proyecta, pero más difícil que ir incorporando los cambios de manera progresiva. Antes de aprender el manejo de la parte técnica de las nuevas máquinas, hemos tenido que pensar e idear nuevas integraciones informáticas con anticipación. Los programas informáticos y sus integraciones, tan básicos para el trabajo diario, siempre se revelan como un punto débil que no acaba de cubrir bien nuestras expectativas, por lo que tenemos que agradecer a nuestro departamento de informática la capacidad para entendernos y ayudarnos a buscar soluciones. Podemos decir que actualmente aún estamos en periodo de consolidación de algunos aspectos relacionados con el entendimiento entre programas informáticos.

»Un cambio que hemos incorporado, y que me parece importante destacar, es que las nuevas instalaciones están siendo la piedra de toque para aplicar la metodología Lean a diferentes procesos del Servicio, gracias a la disponibilidad y a la coordinación del equipo de gestión por procesos del hospital.



Dispensación robotizada

**– ¿Cuál cree que será o debiera ser la orientación del Servicio de Farmacia del HUB en los próximos años?**

– En mi opinión, el Servicio debe tener 3 pilares bien engranados: el equipo administrativo, el equipo de enfermería y los facultativos. Empoderar a los dos primeros llevará a que los farmacéuticos nos dediquemos a trabajar allí donde aportamos más valor. Reconducir con seguridad actividades rutinarias es la clave del desarrollo. Pongo por ejemplo nuestra área técnica, en la que desde hace 20 años toda la actividad se desarrolla mediante robots de elaboración integrados en programas informáticos (nutriciones parenterales, bombas elásticas, mezclas intravenosas...), e incluso las balanzas de cápsulas, cremas y jarabes están controladas informáticamente. Dentro de estas actividades quisiera destacar el programa de Nutrición Parenteral a Domicilio iniciado hace unos 30 años y con una media aproximada de 14-15 pacientes activos. El técnico siempre trabaja guiado y el farmacéutico no realiza procedimientos manuales de supervisión.

»Actualmente, nuestra área estrella es la farmacocinética clínica, ya que a las determinaciones clásicas hemos sumado los nuevos antiepilépticos, las perfusiones continuas de antibióticos, las determi-



Equipo del Servicio de Farmacia del HUB

naciones de antibióticos en pacientes con oxigenación por membrana extracorpórea, y los fármacos biológicos (infiximab, adalimumab y, más recientemente, ustekinumab) en todos los pacientes tratados, independientemente de la patología de base. Es una actividad compartida en la que el farmacéutico referente de cada área asume el seguimiento y el consejo posológico. Creemos que es un modelo de éxito, ya que sin publicitarlo está recibiendo una demanda creciente de rotaciones, no solo de residentes de otros hospitales sino también de adjuntos nacionales e incluso internacionales. Este modelo de actividad compartida se puede extender a otras actividades del Servicio que son transversales.

»Nuestro hospital está creciendo e innovando, estamos entre los dos primeros hospitales españoles en cuanto a complejidad quirúrgica, y somos el que cuenta con más proyectos de compra pública innovadora aprobados en los últimos 2 o 3 años. La farmacia, desde nuestras nuevas instalaciones, debe acompañarse al ritmo que marca el hospital. Integrar al farmacéutico en la Unidad Clínica es un objetivo siempre buscado y más tangible ahora que nunca. Tenemos farmacéuticos referentes en los tres tipos de trasplante que hace el hospital, y en trasplante renal —del cual nuestro centro es uno de los de mayor actividad de España— implantamos las consultas farmacéuticas durante y después del ingreso. Con el Servicio de Enfermedades Infecciosas la colaboración viene de antiguo, y la implica-

ción de nuestro Servicio en los Programas de Optimización de Uso de Antibióticos (PROA) del hospital y de atención primaria ha propiciado que nuestra farmacéutica pase a ser el próximo año la corresponsable del PROA de todo el Institut Català de la Salut. El año pasado iniciamos el proyecto de Farmacéutico en Urgencias, con unos resultados que han superado las expectativas por su orientación hacia la totalidad de la atención urgente. Una comunicación al Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) de este año ha sido seleccionada entre las 10 mejores en operativa. Hace ya unos años que trabajamos presencialmente en el área de pacientes críticos con una farmacéutica, que probablemente será insuficiente dado el incremento de camas experimentado por la pandemia. Actualmente estamos trabajando con el Servicio de Cardiología para definir el modelo de integración/colaboración, y nuestro objetivo es ir extendiendo estas sinergias a todas las áreas de hospitalización.

«Lo más destacable que tiene el Servicio es el equipo humano, tanto por sus capacidades como por sus actitudes»

»En cuanto a la dispensación ambulatoria, tenemos un modelo de integración en la mayoría de las Unidades Clínicas y, a medida que los recursos lo permitan, intentaremos llegar a todas. Especial mención merece el trabajo en el Comité de Enfermedades Minoritarias. El HUB atiende al mayor número posible de pacientes adultos con enfermedades minoritarias de Cataluña, y nuestra implicación es total para asegurar la mayor relación coste-efectividad, considerando siempre el bienestar y la singularidad del paciente.

### – ¿Algún comentario final?

– Sí. No me gustaría acabar esta entrevista sin poner en valor el grupo de investigación que coordina una de las farmacéuticas de nuestro Servicio. Es un grupo de investigación reconocido y perteneciente al Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), e interdisciplinario en colaboración con el Laboratorio Clínico de Bellvitge y el Departamento de

Farmacia y Tecnología Farmacéutica y Físicoquímica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona. Asimismo, varias farmacéuticas del Servicio, junto con otros Servicios y hospitales coordinados por la Unidad de Biofarmacia y Farmacocinética de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, han recibido el reconocimiento de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR) como grupo emergente en 2014 y, posteriormente, como grupo consolidado en 2018.

»Por último, me gustaría compartir una reflexión sobre la dinámica de nuestro Servicio. Avanzamos a un ritmo medio pero constante, con el objetivo de que cada actividad implementada llegue a todos los pacientes a quienes va dirigida. En este sentido, el hospital es grande, innova y desarrolla mucha actividad, y nuestra plantilla es y tendrá que ser dinámica y estar ajustada en todo momento a los nuevos requerimientos. ■



## Vocación hospitalaria

**Ramón Jódar Masanés** es jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Universitari de Bellvitge desde hace 25 años. Siempre ha tenido una clara vocación hospitalaria, que inició durante su época de estudiante cuando, allá por el año 1977, fue asistente voluntario en el Servicio de Farmacia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Una vez acabada la formación universitaria, en el trienio 1980-1982 cursó el FIR en el Centro Médico Nacional Marqués de Valdecilla de Santander, y terminada la residencia regresó a Cataluña para trabajar temporalmente en el Hospital Universitari de Bellvitge y después en los Hospitales

monográficos Antituberculoso y de Enfermedades Reumáticas de la antigua Administración Institucional de Sanidad Nacional. Finalmente, en 1984 obtuvo plaza de facultativo especialista en el Hospital Universitari Vall d'Hebron, desde donde, transcurridos 12 años, accedió a su actual plaza de jefe de Servicio en el Hospital Universitari de Bellvitge, que en la actualidad cuenta con 15 farmacéuticos especialistas, 2 farmacéuticos de ayuda a la investigación y 8 FIR.



# Prescripción de medicamentos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT en pacientes polimedicados crónicos mayores de 65 años de un área de salud

M. Lafuente González<sup>1</sup>, M. Á. Calleja Hernández<sup>2</sup>, M. Ferrit Martín<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Técnico Superior de Sanidad. División de Farmacología y Evaluación Clínica. Departamento de Medicamentos de Uso Humano.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <sup>2</sup>Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

<sup>3</sup>Facultativo Especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital San Juan de la Cruz. Úbeda (Jaén)

## RESUMEN

**Introducción:** Los fármacos son una causa frecuente de prolongación del intervalo QT, que, asociada a otros factores predisponentes, hace que cobre especial importancia revisar los tratamientos para prescribir alternativas más seguras.

**Objetivos:** Estimar la prevalencia de la prescripción de fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT (FRCpiQT) en pacientes mayores de 65 años polimedicados en el ámbito de la atención primaria, y analizar el grado de aceptación de una intervención farmacéutica.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo cuasi experimental, descriptivo en pacientes mayores de 65 años polimedicados del Área de Atención Primaria de Toledo entre enero de 2014 y abril de 2015. Procedimiento: 1) revisión de historias clínicas; 2) análisis de la prescripción farmacológica; 3) detección de medicamentos que pueden prolongar el intervalo QT; 4) intervenciones farmacoterapéuticas dirigidas al médico responsable del paciente, y 5) análisis de las intervenciones farmacéuticas.

**Resultados:** Se incluyeron 2.598 pacientes, con una media de 79,7 años, 62,9% mujeres y con una media de 10 medicamentos. Hubo 654 (25,2%) pacientes con al menos un FRCpiQT (29,6% con 80-89 años, 46,2% con ≥15 medicamentos), media de 1,12 FRCpiQT por paciente.

## ABSTRACT

**Introduction:** Drugs are a frequent cause of QT interval prolongation, which, associated with other predisposing factors, makes it especially important to review treatments to prescribe safer alternatives.

**Objectives:** To estimate the prevalence of drugs prescriptions, with a known risk of prolonging the QT interval in polypharmacy elderly (over 65 years old) patients, at primary care and to analyze the acceptance rate of a pharmaceutical intervention.

**Material and methods:** A prospective, quasi-experimental, descriptive study in polymedicated elderly (over 65 years old) patients, in the Toledo Primary Care Area between January 2014 and April 2015. Procedure: 1) health record review; 2) pharmacological prescription analysis; 3) detection of drugs that can prolong the QT interval; 4) pharmacotherapeutic interventions addressed to the patient's doctor, and 5) pharmaceutical interventions results analysis.

**Results:** Sample of 2,598 patients, 79.7 years old in average, 62.9% women, mean 10 drugs. There were 654 (25.2%) patients with at least one drug with a known risk of prolonging the QT interval (29.6% within 80-89 years old, 46.2% with ≥15 drugs), and an average of 1.12 per patient. Pharmacotherapeutic interventions were performed on 515 (70.5%) drugs that prolong

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún 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, legales ni conflicto 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 parte del material presentado para la defensa de su tesis doctoral.

**Financiación:** Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este artículo.

## Correspondencia:

M. Lafuente González. Departamento de Medicamentos de Uso Humano. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

**Correo electrónico:** mlafuentegon@gmail.com

Se realizaron intervenciones farmacoterapéuticas (IF) sobre 515 (70,5%) prescripciones de FRCpiQT, la mayoría de ellas relacionadas con medicamentos para el sistema nervioso (70,6%), un 11,8% relacionadas con el sistema cardiovascular. Los principios activos con mayor número de IF fueron escitalopram (31,5%), citalopram (16,5%), domperidona (10,7%), amiodarona (7,6%) y donepezilo (6,4%). El 32,2% de las recomendaciones fueron aceptadas por el médico.

**Conclusiones:** La integración del farmacéutico de atención primaria en los equipos multidisciplinares contribuiría a mejorar la prescripción de FRCpiQT y la seguridad de los pacientes.

**Palabras clave:** Ancianos, polifarmacia, fármacos que prolongan el intervalo QT, intervención farmacéutica, atención primaria.

the QT interval prescriptions, most of them related to drugs for the nervous system (70.6%), 11.8% related to the cardiovascular system. The highest number of interventions were escitalopram (31.5%), citalopram (16.5%), domperidone (10.7%), amiodarone (7.6%) and donepezil (6.4%). 32.2% of the recommendations (pharmaceutical interventions) were accepted by the doctor.

**Conclusions:** The primary care pharmacist integration in multidisciplinary teams would contribute to improving the prescription of drugs with a known risk of prolonging the QT interval and patient safety.

**Key words:** Elderly, polypharmacy, drugs that prolong the QT interval, pharmaceutical intervention, primary care.

## Introducción

Es conocida la capacidad de ciertos fármacos de prolongación del intervalo QT (piQT) detectado en el electrocardiograma (ECG), que, junto con la hepatotoxicidad, es uno de los motivos más frecuentes de retirada de medicamentos del mercado o de aplicar restricciones respecto a sus condiciones de uso<sup>1-3</sup>. Actualmente las agencias reguladoras exigen la identificación de este posible riesgo durante la investigación preclínica y clínica de los nuevos medicamentos antes de su aprobación<sup>4</sup>, aunque no se excluye su aparición en el periodo poscomercialización<sup>4-7</sup>.

La comunicación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos y su posterior análisis a través del Sistema de Farmacovigilancia detecta riesgos asociados a su uso una vez comercializados. Estas notificaciones han generado la publicación de notas informativas y alertas de seguridad por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) relacionadas con la restricción en la indicación o las condiciones de uso de fármacos que prolongan el intervalo QT (FpiQT), como escitalopram, citalopram, domperidona, fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, moxifloxacino), ondansetrón, hidroxizina, loperamida y desloratadina, entre otros<sup>8</sup>, e incluso la revocación de autorizaciones de comercialización de algunos medicamentos, como clobutinol, astemizol, terfenadina o cisaprida.

No se ha establecido un umbral de prolongación del QT considerado de riesgo proarrítmico. En gene-

ral, es difícil de estimar, pues en la mayoría de los casos la arritmia es transitoria y su diagnóstico requiere la realización de un ECG durante el episodio para documentar la prolongación del QT y, además, presenta una gran variabilidad intraindividual<sup>9</sup>. Tampoco se conoce bien la frecuencia con la que se prescriben los FpiQT, solos o en combinación con otros fármacos que también pueden tener un efecto proarrítmico.

Se han propuesto numerosos factores de riesgo predisponentes, que, con frecuencia, coexisten en un mismo paciente, como los siguientes: edad avanzada, sexo femenino, alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipomagnesemia e hipopotasemia), disfunción hepática o renal, antecedentes de enfermedad cardíaca (insuficiencia cardíaca congestiva con fracción de eyección reducida, infarto de miocardio, bradicardia, hipertrofia ventricular izquierda, miocardiopatía hipertrófica y cardioversión reciente de fibrilación auricular), enfermedad tiroidea (hipertiroidismo, hipotiroidismo), tratamiento simultáneo con más de 1 FpiQT o fármacos que pueden inhibir su metabolismo o eliminación renal<sup>13,9-12</sup>. Además, se sabe que la susceptibilidad genética, especialmente los fenotipos (síndromes de QT largo [SQTL], QT corto, polimórfico catecolaminérgico y síndrome de Brugada), se asocian con la piQT producida por fármacos en ausencia de cardiopatía estructural<sup>13-15</sup>, si bien se debe tener en cuenta que la información al respecto es limitada.

El SQTL es una alteración de la actividad eléctrica del corazón que se caracteriza por un intervalo QT prolongado detectado en el ECG, que puede ser congénito o adquirido. El intervalo QT es un parámetro electrocardiográfico que coincide en el tiempo con la sístole ventricular. La relevancia clínica del SQTL se debe a que los pacientes que lo presentan tienen un alto riesgo de sufrir *torsades de pointes* (TdP)<sup>16</sup>, que, aunque como evento adverso no es muy frecuente<sup>17</sup> y generalmente se resuelve de forma espontánea<sup>16</sup>, en algunos casos puede producir fibrilación ventricular, dando lugar a estancias hospitalarias prolongadas, consultas en los Servicios de Urgencias o incluso a la muerte súbita cardíaca<sup>1,16,18,19</sup>.

La prescripción de FpiQT representa el 2-3% en ciertos países, como Reino Unido e Italia<sup>13,18,20</sup>, y el 70% de los casos se produce en mujeres de edad avanzada mayores de 60 años<sup>1,9</sup>.

El Arizona Center for Education and Research on Therapeutics (AzCERT) ofrece listas actualizadas de fármacos comercializados que potencialmente pueden prolongar el intervalo QT<sup>18,21</sup>. Los fármacos se clasifican en 4 grupos en función del riesgo arritmógeno: 1) fármacos que deben evitarse en personas con SQTL congénito; 2) fármacos con conocido efecto sobre el QT, para los que existe evidencia de que, administrados según la práctica clínica habitual y en las condiciones autorizadas en la ficha técnica, pueden producir piQT y aumentar el riesgo de TdP en algunos pacientes<sup>1,21</sup>; 3) fármacos con probable efecto sobre el QT, y 4) fármacos con efecto sobre el QT condicionado por otros factores. El listado es amplio y está en continua revisión. En la mayoría de los casos, un solo fármaco no suele provocar TdP, y en el 70% de las ocasiones coexisten más de 2 factores de riesgo<sup>10,22,23</sup>.

Aunque muchos fármacos se han asociado con una piQT, algunos son especialmente importantes, ya sea porque los utiliza un número elevado de pacientes, por el elevado riesgo de interacciones o por las características propias de los pacientes<sup>1</sup>. No se conocen con precisión la frecuencia con que se prescriben los fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT (FRCpiQT) ni sus consecuencias, y los estudios en el ámbito de la atención primaria son escasos, de ahí nuestro interés en realizar este estudio.

## Material y métodos

Estudio prospectivo, cuasi experimental, descriptivo, llevado a cabo en el Área de Atención Primaria de Toledo entre enero de 2014 y abril de 2015. El estudio se realizó a partir de la información contenida en el programa que gestiona la historia clínica y la prescripción de medicamentos de atención primaria en Castilla-La Mancha, Turriano®.

En septiembre de 2013, el Área Sanitaria de Toledo contaba con 438.501 personas según datos del corte mensual de la tarjeta sanitaria individual; 70.792 (16,1%) de ellos tenía  $\geq 65$  años de edad y 25.173 (5,7%) tenían prescritos electrónicamente  $\geq 7$  medicamentos.

Los pacientes se seleccionaron por muestreo aleatorio simple. En total se incluyeron 2.598 pacientes mayores de 65 años, que tomaban o habían tomado  $\geq 7$  medicamentos durante un periodo  $\geq 6$  meses, con historia clínica electrónica y prescripción farmacológica activa en el programa informático Turriano®. Se excluyó del estudio a los pacientes sin información o con un registro incompleto en su historia clínica informatizada, los que no tenían asignado un médico de atención primaria (MAP) o un centro de salud del área, y los ingresados en centros hospitalarios. Los pacientes en cuidados paliativos o en situación terminal también fueron excluidos del estudio.

En España, como en la mayoría de los países de la Unión Europea, no existe una lista oficial de FpiQT. Para identificar los FRCpiQT se consultaron la base de datos CREDIBLE-MEDS® del AzCERT<sup>21</sup>, las fichas técnicas<sup>8</sup> y los fármacos con alertas de seguridad publicadas por la AEMPS relacionadas con la piQT (quinolonas, citalopram, escitalopram, domperidona, ondansetrón, hidroxicina, desloratadina, loperamida)<sup>24</sup>.

Se consideraron los siguientes factores de riesgo para la piQT: edad  $\geq 65$  años, sexo femenino, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, insuficiencia renal, insuficiencia hepática y enfermedad tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo). Estos datos, en general, se reflejan en la historia clínica. También se consideraron la prescripción de  $\geq 2$  FRCpiQT, la prescripción de FRCpiQT en dosis altas y/o superiores a las recomendadas en sus fichas técnicas, y los fármacos con alertas de seguridad emitidas por la AEMPS relacionadas con la piQT.

Se revisaron las historias clínicas y las prescripciones farmacológicas de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión, y se seleccionaron las que debían ser objeto de comunicación al médico responsable del paciente para su valoración. Las notas informativas enviadas al MAP contenían recomendaciones específicas para cada paciente. Las intervenciones farmacéuticas (IF) se registraron en una hoja de recogida de datos diseñada específicamente para el estudio. Posteriormente, se analizó la efectividad de la intervención, revisando de nuevo la prescripción farmacológica del paciente. Este estudio no supuso, en ningún caso, una intervención directa del investigador en el paciente; solo el MAP pudo intervenir en el cambio del tratamiento farmacológico tras recibir los informes, si así lo estimaba.

Las variables principales fueron el número de IF realizadas y el número de IF aceptadas por el MAP. Las variables secundarias fueron las siguientes: demográficas (edad, sexo), clínicas (problemas de salud) y farmacológicas (número de medicamentos crónicos, número total de FRCpiQT, número de FRCpiQT por paciente y clase de FRCpiQT). Se categorizaron las siguientes variables: edad en 4 categorías (66-69, 70-79, 80-89,  $\geq 90$  años), sexo (hombre o mujer), número de patologías crónicas en 3 categorías (1-3, 4-6,  $\geq 7$ ) y número de medicamentos crónicos en 3 categorías (7-10, 11-14 y  $\geq 15$ ). Los principios activos se codificaron según el Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System de la Organización Mundial de la Salud<sup>25</sup>. Se excluyeron los medicamentos no financiados por el Sistema Nacional de Salud, los que se pueden dispensar sin receta médica, los de uso hospitalario o de dispensación hospitalaria, y las fórmulas magistrales.

El análisis de datos se hizo mediante estadística descriptiva; las variables cuantitativas se describieron mediante su media  $\pm$  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 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. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos en caso de presentar un valor de  $p < 0,05$ .

El proyecto de investigación fue aprobado por la Gerencia de Atención Primaria de Toledo y por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Complejo Hospitalario de Toledo. El estudio se realizó siguiendo la legislación vigente y las normas éticas en materia de confidencialidad y protección de datos. No se plantean problemas éticos, legales ni conflicto de intereses.

## Resultados

Se incluyeron 2.598 pacientes mayores de 65 años, polimedicados crónicos ( $\geq 7$  medicamentos) del Área de Atención Primaria de Toledo, con una media de edad de  $79,7 \pm 7,5$  años (rango: 66-103) y predominio del sexo femenino (62,9%). El grupo más numeroso fue el de 80-89 años de edad (44,2%); un 11,9% tenía 66-69 años, un 34,8% 70-79 años y un 9,1%  $\geq 90$  años. El número total de medicamentos prescritos fue 25.949, con una media de  $10 \pm 2,7$  por paciente. El 65,7% tomaba 7-10 medicamentos, el 27,3% 11-14 y el 7%  $\geq 15$ ; el 34,3% eran grandes polimedicados ( $> 10$  medicamentos). Las patologías crónicas más frecuentes fueron la hipertensión (83,8%), la dislipemia (59,5%) y la diabetes mellitus (47,7%). Un 11,7% presentaba inmovilización.

Del total de pacientes incluidos en el estudio, 654 (25,2%; IC del 95%: 23,5-26,9) tenían, al menos, 1 FRCpiQT, de los que 582 (89%; IC del 95%: 86,4-91,2) tenían 1 FRCpiQT, 67 (10,2%; IC del 95%: 8,1-12,8) 2 FRCpiQT, y 5 (0,8%; IC del 95%: 0,3-1,8)  $\geq 3$  FRCpiQT. De los pacientes con, al menos, 1 FRCpiQT, el 29,6% tenía 80-89 años de edad (el 68% eran mujeres) y el 46,2% tomaba  $\geq 15$  medicamentos. La hipertensión fue el factor de riesgo más frecuente entre los que predisponen a la piQT, después de la edad.

Se identificó un total de 731 FRCpiQT (2,8%), con una media por paciente de 1,12 (IC del 95%: 1,04-1,2).

En las tablas 1 y 2 se muestran los resultados de los pacientes con prescripción de FRCpiQT según el sexo, el rango de edad y el rango de medicamentos.

La mayoría de las intervenciones estuvieron relacionadas con medicamentos para el sistema nervioso (70,6%), para el sistema cardiovascular (11,8%) y con antiinfecciosos de uso sistémico (9,9%). Por subgrupo terapéutico o farmacológico, los de mayor número



Tabla 1

**FRCpiQT en el total de pacientes del estudio, según el sexo y la edad**

FRCpiQT	Pacientes n (%)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Edad (años)			
				66-69 n (%)	70-79 n (%)	80-89 n (%)	≥90 n (%)
Total de sujetos incluidos en el estudio (%)	2.598 (100)	965 (37,1)	1.633 (62,9)	310 (11,9)	903 (34,8)	1.148 (44,2)	237 (9,1)
Total de sujetos con FRCpiQT, n (%) IC del 95%	654 (25,2) 23,5-26,9	209 (21,7)	445 (27,3)	48 (15,5)	203 (22,5)	340 (29,6)	63 (26,6)
Total de FRCpiQT, n (%)	731	237 (32,4)	494 (67,8)	49 (6,7)	231 (31,6)	384 (52,5)	67 (9,2)
Media de FRCpiQT por paciente IC del 95%	1,12 1,04-1,2	1,13	1,11	1,02	1,14	1,13	1,06
Pacientes con 1 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	582 (89) 86,4-91,2	182 (87,1)	400 (89,9)	47 (97,9)	177 (87,2)	299 (87,9)	59 (93,7)
Pacientes con 2 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	67 (10,2) 8,1-12,8	26 (12,4)	41 (9,2)	1 (2,1)	24 (11,8)	38 (11,2)	4 (6,3)
Pacientes con ≥3 FRCpiQT, n (%) IC del 95%	5 (0,8) 0,3-1,8	1 (0,5)	4 (0,9)	0 (0)	2 (1)	3 (0,9)	0 (0)

FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

Tabla 2

**FRCpiQT por rango de medicamentos prescritos**

FRCpiQT	7-10 medicamentos	11-14 medicamentos	≥15 medicamentos
Total de pacientes incluidos en el estudio	1.708	708	182
Total de sujetos con FRCpiQT, n (%)	347 (20,3)	223 (31,5)	84 (46,2)
Total de FRCpiQT, n (%)	379 (51,8)	255 (34,9)	97 (13,3)
Media de FRCpiQT por paciente, n (%)	1,09	1,14	1,15
Pacientes con 1 FRCpiQT, n (%)	317 (83,6)	193 (75,7)	72 (74,2)
Pacientes con 2 FRCpiQT, n (%)	28 (7,4)	28 (11)	11 (11,3)
Pacientes con ≥3 FRCpiQT, n (%)	2 (0,5)	2 (0,8)	1 (1)

FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

de prescripciones fueron: 53,8% subgrupo N06AB (antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina), 11,5% subgrupo C01B (antiarrítmicos de clases I y III), 9,3% subgrupo N03F (agentes propulsivos), 9,3% subgrupo N05A (antipsicóticos) y 8,3% subgrupo J01MA (fluoroquinolonas).

Se identificaron 25 principios activos con riesgo conocido de piQT, entre los cuales los más frecuentes fueron escitalopram (35,9%), citalopram (17,9%) y domperidona (9,3%). En la tabla 3 se muestran los 25 FRCpiQT identificados en nuestra población de estudio y su frecuencia, por sexos y franjas de edad.

Tabla 3

FRCpiQT identificados en nuestra población de estudio y su frecuencia, n (%)								
Código ATC Subgrupo terapéutico FRCpiQT	Principio activo de FRCpiQT	Total de pacientes con FRCpiQT (n= 654, %)	Hombres con FRCpiQT (n= 209, %)	Mujeres con FRCpiQT (n= 445, %)	Pacientes de 66-69 años con FRCpiQT (n= 48, %)	Pacientes de 70-79 años con FRCpiQT (n= 203, %)	Pacientes de 80-89 años con FRCpiQT (n= 340, %)	Pacientes de ≥90 años con FRCpiQT (n= 63, %)
N06AB	Escitalopram	235 (35,9)	69 (33)	166 (37,3)	15 (31,3)	57 (28,1)	139 (40,9)	24 (38,1)
N06AB	Citalopram	117 (17,9)	32 (15,3)	85 (19,1)	4 (8,3)	34 (16,7)	71 (20,9)	8 (12,7)
A03FA	Domperidona	61 (9,3)	14 (6,7)	47 (10,6)	4 (8,3)	23 (11,3)	29 (8,5)	5 (7,9)
N06DA	Donepezilo	49 (7,5)	10 (4,8)	39 (8,8)	0 (0)	10 (4,9)	32 (9,4)	7 (11,1)
C01BD	Amiodarona	47 (7,2)	24 (11,5)	23 (5,2)	4 (8,3)	13 (6,4)	27 (7,9)	3 (4,8)
J01MA	Levofloxacino	37 (5,7)	18 (8,6)	19 (4,3)	3 (6,3)	9 (4,4)	17 (5)	8 (12,7)
N05AL + N05BA	Sulpirida + sulpirida combinaciones	31 (4,7)	7 (3,3)	24 (5,4)	2 (4,2)	12 (5,9)	16 (4,7)	1 (1,6)
R06AX	Ebastina	30 (4,6)	11 (5,3)	19 (4,3)	6 (12,5)	10 (4,9)	10 (2,9)	4 (6,3)
C01BC	Flecainida	25 (3,8)	4 (1,9)	21 (4,7)	1 (2,1)	16 (7,9)	8 (2,4)	0 (0)
N05AD	Haloperidol	17 (2,6)	7 (3,3)	10 (2,2)	0 (0)	7 (3,4)	6 (1,8)	4 (6,3)
J01MA	Ciprofloxacino	16 (2,4)	11 (5,3)	5 (1,1)	1 (2,1)	4 (2)	11 (3,2)	0 (0)
P01BA	Hidroxicloquina	14 (2,1)	2 (1)	12 (2,7)	2 (4,2)	9 (4,4)	1 (0,3)	2 (3,2)
B01AC	Cilostazol	11 (1,7)	10 (4,8)	1 (0,2)	3 (6,3)	6 (3)	2 (0,6)	0 (0)
N05AL	Levosulpirida	10 (1,5)	2 (1)	8 (1,8)	1 (2,1)	5 (2,5)	4 (1,2)	0 (0)
J01FA	Azitromicina	8 (1,2)	2 (1)	6 (1,3)	2 (4,2)	3 (1,5)	3 (0,9)	0 (0)
G04BD	Cloruro de tropsio	6 (0,9)	4 (1,9)	2 (0,4)	1 (2,1)	2 (1)	3 (0,9)	0 (0)
G04CA	Alfuzosina	4 (0,6)	4 (1,9)	0 (0)	0 (0)	3 (1,5)	0 (0)	1 (1,6)
N05AA	Levomepromazina	3 (0,5)	2 (1)	1 (0,2)	0 (0)	2 (1)	1 (0,3)	0 (0)
C01BA	Disopiramida	2 (0,3)	2 (1)	0 (0)	0 (0)	2 (1)	0 (0)	0 (0)
C07AA	Sotalol	2 (0,3)	0 (0)	2 (0,4)	0 (0)	0 (0)	2 (0,6)	0 (0)
A04AA	Ondansetrón	2 (0,3)	1 (0,5)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	1 (0,3)	0 (0)
J01FA	Claritromicina	1 (0,2)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
J01FA	Eritromicina	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
J01MA	Moxifloxacino	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	0 (0)
C01BD	Dronedarona	1 (0,2)	0 (0)	1 (0,2)	0 (0)	0 (0)	1 (0,3)	0 (0)

ATC: Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System; FRCpiQT: fármacos con riesgo conocido de prolongar el intervalo QT; IC: intervalo de confianza.

La AEMPS ha publicado alertas de seguridad de FRCpiQT, como escitalopram, citalopram, domperidona y ondansetrón, que en nuestro estudio representaron el 35,9, 17,9, 9,3 y 0,3%, respectivamente. De los 355 pacientes en tratamiento con citalopram (n= 117) o escitalopram (n= 238), 352 (99,1%) superaban la dosis máxima recomendada por la AEMPS en mayores de 65 años.

Se realizaron intervenciones farmacoterapéuticas sobre 515 (70,5%) prescripciones de FRCpiQT (n= 731). Los principios activos con mayor número de intervenciones fueron escitalopram (31,5%), citalopram (16,5%), domperidona (10,7%), amiodarona (7,6%) y donepezilo (6,4%).

El 32,2% de las recomendaciones fueron aceptadas por el médico, y el 3,5% fueron consideradas no evaluables (el 2,1% por fallecimiento del paciente y el 1,4% por no disponer de datos del paciente tras la intervención). Las recomendaciones más aceptadas por el médico fueron: sulpirida (64,7%), domperidona (54,7%), antiinfecciosos de uso sistémico (fluoroquinolonas y macrólidos) (48,3%), amiodarona (28,2%), escitalopram (23,9%), donepezilo (21,9%) y citalopram (19,5%).

El 32,7% de los pacientes con FRCpiQT habían fallecido a los 3 años.

## Discusión

Dadas las características de la población seleccionada en nuestro estudio (edad avanzada, polimedición [ $\geq 7$  medicamentos], alta prevalencia de patología cardiovascular y otros factores de riesgo asociados a la prolongación del intervalo QT), se consideró prioritario revisar las prescripciones de FRCpiQT y conocer su prevalencia.

En nuestro estudio, un 25,2% de los pacientes (654/2.598) tenían, al menos, 1 FRCpiQT, el 10,2% 2 y el 0,8%  $\geq 3$ ; el 62,9% eran mujeres y la media de edad fue de  $79,7 \pm 7,5$  años, todos ellos tomando  $\geq 7$  medicamentos. Resultados similares se han comunicado en un estudio realizado en Brasil en pacientes ambulatorios, con una media de edad de  $75 \pm 8$  años (rango: 60-94), un 60,7% mujeres, en el que el 33,1% tenía, al menos, 1 FRCpiQT ( $p= 0,07$ ) y el 41,7% eran polimeditados ( $\geq 5$  medicamentos)<sup>26</sup>. En otro estudio

realizado en Estados Unidos (Carolina del Norte), también en pacientes ambulatorios (un 74% mujeres), el 22,8% tenía algún FRCpiQT, el 9,4%  $\geq 2$ , o 1 asociado a otro que inhibía su eliminación, el 0,7%  $\geq 3$  y el 22% de los pacientes mayores de 65 años  $\geq 2$  FRCpiQT<sup>27</sup>. También se han encontrado prevalencias de QT prolongado similares (26%), pero con predominio en pacientes de sexo masculino (71%) en otros estudios<sup>28</sup>. En un estudio realizado en pacientes ingresados, con una media de edad de 69,5 años (un 52,1% mujeres) y una media de 4 medicamentos por paciente, el 20,5% tenía, al menos, 1 FRCpiQT y un 5,3%  $\geq 2$ <sup>29</sup>. En otro estudio realizado en un centro sociosanitario, el 23% de los residentes tenía, al menos, 1 FRCpiQT<sup>30</sup>.

También se han detectado prevalencias mayores de FpiQT. En un estudio realizado en pacientes hospitalizados en una Unidad de Medicina Interna<sup>31</sup>, con una media de edad de  $79,65 \pm 8,27$  años (un 40,8% hombres), el 89,7% tenía 1 FpiQT. En otro estudio llevado a cabo en pacientes con una media de edad de 81 años (un 67% mujeres) y una media de 8 fármacos por paciente, el 58,7% recibieron, al menos, 1 FpiQT y el 22,1%  $\geq 2$ <sup>32</sup>. En una revisión sistemática de casos publicados de TdP inducida por fármacos en pacientes de edad avanzada ( $\geq 80$  años; rango: 80-97), a más del 50% se les prescribió un FRCpiQT<sup>33</sup>.

En un estudio realizado en España (Zamora) en el ámbito de la atención primaria de salud<sup>3</sup>, en el que el 57,5% de los pacientes eran mayores de 65 años y un 64% mujeres, se apreció que un 3,2% de los mayores de 18 años estaba en tratamiento con, al menos, 1 FRCpiQT<sup>3</sup>.

Los estudios revisados muestran una gran variabilidad en la prevalencia de FRCpiQT al utilizar diferente metodología y clasificaciones de estos fármacos, y se realizaron en diferentes ámbitos asistenciales.

En nuestro estudio se identificaron un total de 731 FRCpiQT (2,8%), con una media de 1,12 por paciente; el 29,6% tenía 80-89 años de edad y el 46,2% tomaba  $\geq 15$  medicamentos. La hipertensión fue el factor de riesgo más frecuente entre los que predisponen a la piQT, después de la edad. Todos los pacientes del estudio presentaban, al menos, un factor de riesgo (edad  $>65$  años).

Actualmente continúa el debate sobre la relevancia clínica de la piQT<sup>34-36</sup>, ya que las altas tasas de prescripciones y coprescripciones de medicamentos con capacidad para inducir piQT no parecen coincidir con las altas tasas de arritmias documentadas y se observa cierta inconsistencia en los resultados<sup>37</sup>. Tampoco está claro que la realización de un ECG antes de prescribir un FRCpiQT o durante el periodo de tratamiento sirva para predecir qué pacientes pueden desarrollar arritmias cardíacas graves, por lo que en principio no estaría recomendado realizar un ECG a todos los pacientes en quienes se considere utilizar un FRCpiQT<sup>34</sup>, si bien la decisión debe individualizarse en cada paciente, sobre todo cuando se prescribe un FRCpiQT a un paciente con alto riesgo de desarrollar SQT o TdP<sup>34</sup>, o se prescriben  $\geq 2$  FpiQT<sup>27</sup> o fármacos que alteran su metabolismo o excreción.

En nuestro estudio, el subgrupo farmacoterapéutico con mayor número de prescripciones fue el de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (NO6AB), entre los que escitalopram (35,9%) fue el más frecuente, seguido de citalopram (17,9%). En otros estudios, los antidepresivos estuvieron presentes en casi el 50% de los casos<sup>27</sup>. En el estudio realizado en España ya comentado, los FRCpiQT más frecuentes fueron los antidepresivos (41,2%) y los antibióticos (40,4%), entre los que destacan azitromicina (27,7%), escitalopram (26,3%), citalopram (14,9%) y moxifloxacino (6,5%)<sup>3</sup>. En otros estudios, los más frecuentes fueron amiodarona, amitriptilina, nortriptilina, citalopram y fluoxetina<sup>29</sup>. También se han comunicado como fármacos de uso más frecuente los antipsicóticos (26%)<sup>30</sup>, los inhibidores de la bomba de protones<sup>31</sup> y los diuréticos<sup>38</sup>.

En los estudios que evalúan la aceptación de las recomendaciones del farmacéutico por el médico, se han encontrado tasas mayores de aceptación, probablemente debido a la vía de comunicación con el clínico, que se realizó con notas informativas escritas.

El estudio tuvo varias limitaciones. Por ejemplo, se utilizaron los registros de la historia clínica y solo la medicación prescrita por el médico en el programa Turriano®, por lo que nuestros resultados pueden estar infraestimados. Otra de las limitaciones del estudio es que no se puede concluir que los resultados obtenidos se deban únicamente a nuestra intervención. No obstante,

la información facilitada a los médicos será de utilidad para revisar la prescripción de FRCpiQT en pacientes de riesgo y realizarles un seguimiento más estrecho, mejorando así su seguridad.

La fortaleza de este estudio reside en el elevado número de pacientes analizados, que puede considerarse bastante representativo de la población mayor atendida en el ámbito de la atención primaria o, al menos, de nuestra Área de Salud.

Cabe subrayar que este estudio fue clave para que los farmacéuticos iniciaran la revisión de los tratamientos en colaboración con los médicos del área y una oportunidad para integrarse en el equipo multidisciplinario. El valor añadido que el farmacéutico aporta al proceso de utilización de medicamentos ha sido documentado por diversos autores, incidiendo fundamentalmente en un aumento de la efectividad<sup>39,40</sup>, la seguridad<sup>41,42</sup> y la eficiencia<sup>43,44</sup>.

## Conclusiones

La proporción de pacientes con prescripción de FRCpiQT se considera relevante, teniendo en cuenta que tenían además otros factores de riesgo (edad avanzada, polimedición, multimorbilidad). Su identificación y comunicación al médico responsable permite adaptar el tratamiento farmacológico a la situación particular del paciente en cada momento.

Los resultados del estudio sugieren la conveniencia de las intervenciones farmacéuticas. La integración de un farmacéutico en los equipos multidisciplinarios de atención primaria facilitaría la detección y la resolución de problemas relacionados con el uso de FRCpiQT. ■

## Bibliografía

1. Rodríguez-Manteca M, Ribes Tur F, Quiles J. Medicamentos que afectan al intervalo QT. FMC. 2018; 25(5): 302-307 [DOI: 10.1016/j.fmc.2017.06.010].
2. INFAC. Medicamentos e intervalo QT; 2013. Disponible en: [http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime\\_infac/es\\_cevime/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_21\\_n\\_6\\_Medicamentos\\_intervalo\\_QT.pdf](http://www.osakidetza.euskadi.net/contenidos/informacion/cevime_infac/es_cevime/adjuntos/INFAC_Vol_21_n_6_Medicamentos_intervalo_QT.pdf)

---

En este artículo se han expuesto algunos de los resultados de la tesis doctoral «Intervenciones farmacéuticas en atención primaria para la mejora de la prescripción farmacológica en pacientes ancianos polimedados», del programa Farmacia Social de la Universidad de Granada, previos a su defensa.



3. Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Menacho-Miguel D. Seguridad en el paciente: prescripción de fármacos que prolongan el intervalo QT. *Farm Hosp.* 2015; 39(5): 227-239.
4. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Directriz E14 de la ICH (ICH Topic E 14). The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Step 5. Note for Guidance on the Clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs (CHMP/ICH/2/04). November 2005 CHMP/ICH/2/04. Disponible en: [http://www.qts-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-step-5\\_en.pdf](http://www.qts-interval-prolongation-proarrhythmic-potential-non-antiarrhythmic-drugs-step-5_en.pdf)
5. Rubio Álvaro N, Tejedor Prado P, Hidalgo Correias FJ, García Díaz B. Grave prolongación del intervalo QT por venlafaxina. *Farm Hosp.* 2014; 38(5): 445-450.
6. Food and Drug Administration. International conference harmonization guidance for industry: E14 clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. 2005. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/ucm129357.pdf>
7. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1.013-1.022.
8. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de información online de medicamentos de la AEMPS (CIMA). Boletines de la AEMPS [consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
9. Bello A. Cardiotoxicidad inducida por fármacos: síndrome de QT prolongado con potencial arritmogénico. *Repertorio Medicina y Cirugía.* 2020 [DOI: doi.org/10.31260/RepertMedCir.v29.n1.2020.865].
10. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(12) [pii: e007724] [DOI: 10.1161/JAHA.117.007724].
11. Kallergis EM, Goudis CA, Simantirakis EN, Kochiadakis GE, Vardas PE. Mechanisms, risk factors, and arrhythmia of acquired long QT syndrome: a comprehensive review. *Sci World J.* 2012; 1-8.
12. Drew BJ, Ackerman MJ, Funk M, Gibley WB, Kligfield P, Menon V, et al. Prevention of torsade de pointes in hospital settings: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55: 934-947.
13. Konstantopoulou A, Tsirikas S, Asvestas D, Korantzopoulos P, Letsas KP. *World J Cardiol.* 2013; 5: 175-185 [DOI: <http://dx.doi.org/10.4330/wjc.v5.i6.175>].
14. Kaufman ES. *HeartRhythm.* 2009; 6: 51S-55S [DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.hrthm.2009.02.009>].
15. Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J.* 2002; 143(1): 7-14 [DOI: <http://dx.doi.org/10.1067/mhj.2002.120295>].
16. Ridruejo Sáez R, Zalba Etayo B, Civeira Murillo E, Montes Castro N, Munárriz Hinojosa J. Síndrome de QT largo adquirido en pacientes ingresados en UCI. *Med Intensiva.* 2005; 29(7): 379-383.
17. Viskin S, Justo D, Halkin A, Zeltser D. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis.* 2003; 45: 415-427.
18. Schwartz PJ, Woosley RL. Predicting the unpredictable: drug-induced QT prolongation and torsades de pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): 1.639-1.650 [DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.063].
19. Villamañán E, Armada E, Ruano M. Prolongación del intervalo QT inducido por fármacos: ¿conocemos sus riesgos? *Med Clin (Barc).* 2015; 144(6): 269-274.
20. Vlachos K, Georgopoulos S, Efremidis M, Sideris A, Letsas KP. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2006; 9: 117-127 [DOI: <http://dx.doi.org/doi:10.1586/17512433.2016.1100073>].
21. Woosley RL, Heise CW, Gallo T, Woosley RD, Romero KA. Disponible en: <https://crediblemeds.org/ndfa-list/>, QTFactors List, AZCERT, Inc. 1822 Innovation Park Dr., Oro Valley, AZ 85755. Disponible en: <http://www.crediblemeds.org/>
22. Zeltser D, Justo D, Halkin A, Prokhorov V, Heller K, Viskin S. Torsade de pointes due to noncardiac drugs most patients have easily identifiable risk factors. *Medicine.* 2003; 82: 282-290.
23. Álvarez E, Vieira S, García-Moll X. Citalopram, escitalopram y QT largo: ¿alerta o alarma? *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2014; 7: 147-150.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/>
25. World Health Organization (WHO). WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC index. Disponible en: <http://www.whocc.no/atcddd/index/>
26. Prado NFV, Turini AE, Bollis GT, Linhares F, Tieppo A, Devens LT, et al. Long QT syndrome. *Geriatr Gerontol Aging.* 2017; 11(2): 99-102.
27. Curtis LH, Østbye T, Sendersky V, Hutchison S, Allen LaPointe NM, Al-Khatib SM, et al. Prescription of QT-prolonging drugs in a cohort of about 5 million outpatients. *Am J Med.* 2003; 114(2): 135-141 [DOI: 10.1016/s0002-9343(02)01455-9] [PMID: 12586234].
28. Ginzo Cañete AD. Intervalo QTc prolongado en pacientes adultos. *Rev Virtual Soc Parag Med Int.* 2015; 2(2): 9-22.
29. Martins JM, Pires de Figueiredo T, Coelho Costa S, Moreira Reis AM. Medicamentos que podem induzir prolongamento do intervalo QT utilizados por idosos em domicílio. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2015; 36(2): 297-305. ISSN 1808-4532.
30. Christensen L, Turner JR, Peterson GM, Naunton M, Thomas J, Yee KC, et al. Identification of risk of QT prolongation by pharmacists when conducting medication reviews in residential aged care settings: a missed opportunity? *J Clin Med.* 2019; 8: 1866 [DOI: 10.3390/jcm811186].
31. Rossi M, Marzi F, Natale M, Porceddu A, Tuccori M, Lazzarini PE, et al. Drug-associated QTc prolongation in geriatric hospitalized patients: a cross-sectional study in internal medicine. *Drugs Real World Outcomes.* 2021; 8(3): 325-335 [DOI: 10.1007/s40801-021-00234-x] [Epub 2021 Apr 8. PMID: 33834380; PMCID: PMC8324728].
32. Schächtele S, Tümena T, Gaßmann KG, Fromm MF, Maas R. Co-prescription of QT interval prolonging drugs: an analysis in a large cohort of geriatric patients. *PLoS One.* 2016; 11(5): e0155649 [DOI: 10.1371/journal.pone.0155649].
33. Jakobson G, Carmel NN, Lotan D, Kremer A, Justo D. Reckless administration of QT interval-prolonging agents in elderly patients with drug-induced torsade de pointes. *Z Gerontol Geriatr.* 2018; 51(1): 41-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00391-016-1155-5>

34. Trinkley KE, Page RL 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essentials for clinicians. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(12): 1.719-1.726 [DOI: 10.1185/03007995.2013.840568. PMID: 24020938].
35. Fanoë S, Kristensen D, Fink-Jensen A, Jensen HK, Toft E, Nielsen J, et al. Risk of arrhythmia induced by psychotropic medications: a proposal for clinical management. *Eur Heart J.* 2014; 35(20): 1.306-1.315 [DOI: 10.1093/eurheartj/ehu100. PMID: 24644307].
36. Beitland S, Platou ES, Sunde K. Drug-induced long QT syndrome and fatal arrhythmias in the intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2014; 58(3): 266-272 [DOI: 10.1111/aas.12257] [PMID: 24397608].
37. Tisdale JE. What causes some patients with drug-induced QT interval prolongation to develop torsades de pointes but not others? The elusive missing link. *Drugs Aging.* 2014; 31(8): 577-579 [DOI: 10.1007/s40266-014-0199-8] [PMID: 25023065].
38. Khan Q, Ismail M, Haider I, Ali Z. Prevalence of the risk factors for QT prolongation and associated drug-drug interactions in a cohort of medical inpatients. *J Formos Med Assoc.* 2019; 118(1 Pt 1): 109-115 [DOI: 10.1016/j.jfma.2018.01.016] [Epub 2018 Feb 17. PMID: 29458991].
39. Paulos CP, Nygren CE, Celedon C, Carcamo CA. Impact of a pharmaceutical care program in a community pharmacy on patients with dyslipidemia. *Ann Pharmacother.* 2005; 39(5): 939-943.
40. Kane SL, Weber RJ, Dasta JF. The impact of critical care pharmacists on enhancing patient outcomes. *Intensive Care Med.* 2003; 29(5): 691-698.
41. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA.* 1999; 282: 267-270.
42. Scarsi KK, Fotis MA, Noskin GA. Pharmacist participation in medical rounds reduces medication errors. *Am J Health Syst Pharm.* 2002; 59(21): 2.089-2.092.
43. Gandhi PJ, Smith BS, Tataronis GR, Maas B. Impact of a pharmacist on drug costs in a coronary care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2001; 58(6): 497-503.
44. Guignard AP, Couray-Targe S, Colin C, Chamba G. Economic impact of pharmacists' interventions with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Ann Pharmacother.* 2003; 37(3): 332-338.

# Tratamiento con nivolumab en una paciente oncológica trasplantada

P. Sánchez-Sancho, C. Alonso-Martínez, B. Renedo-Miró

Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

El tratamiento inmunosupresor de los pacientes trasplantados supone un reto constante en la búsqueda del equilibrio entre la tolerancia del injerto y la aparición de efectos adversos secundarios a la inmunosupresión. Algunos autores han sugerido que los inhibidores de la calcineurina tienen propiedades oncogénicas, y los niveles de inmunosupresión son el principal factor que hace aumentar el riesgo de aparición de tumores cutáneos. Por el contrario, hay estudios que sugieren que los inhibidores de mTOR ejercen efectos antineoplásicos, presentando una acción preventiva en la carcinogénesis cutánea, así como propiedades antitumorales tras la aparición de tumores malignos cutáneos.

Actualmente, la inmunoterapia ofrece nuevas alternativas en el tratamiento de los melanomas avanzados; sin embargo, por su mecanismo de acción, puede suponer un riesgo para la viabilidad del injerto. Al mismo tiempo, su eficacia puede verse comprometida por la inmunosupresión de base del paciente. Así pues, el abordaje oncológico en este grupo de pacientes es complejo ya que, al haber sido excluidos de los ensayos clínicos, las decisiones deben tomarse en función de la experiencia publicada en series de casos.

En el presente artículo se expone el abordaje farmacoterapéutico –oncológico e inmunosupresor– de una paciente trasplantada bipulmonar tras el desarrollo de un melanoma maligno al año y medio del trasplante. La paciente recibió tratamiento con nivolumab como última línea tras no haber respondido a cobimetinib + trametinib.

**Palabras clave:** Trasplante, inmunosupresión, inmunoterapia.

## ABSTRACT

Immunosuppressive treatment of transplant patients represents a constant challenge with respect to finding a balance between graft tolerance and adverse effects arising secondary to immunosuppression. Some authors have suggested that calcineurin inhibitors have oncogenic properties, with the level of immunosuppression being the main factor associated with an increased risk of tumours of the skin. In contrast, some studies suggest that mTOR inhibitors exert anti-neoplastic effects, with protective effects against carcinogenesis in the skin, as well as anti-tumour properties following an occurrence of malignant tumours of the skin.

At present, immunotherapy is opening up new avenues for treatment of advanced melanomas; however, there may be a risk to graft viability due to their mechanism of action. At the same time, efficacy of the treatment may be compromised due to the patient's baseline immunosuppression. As such, the oncological approach for this group of patients is complex as, given that these patients have been excluded from clinical trials, decisions must be made based on experience published as part of case series.

This paper presents our pharmacotherapeutic approach –using both oncologic and immunosuppressive agents– to treating a patient in receipt of a bilateral lung transplant following presentation with a malignant melanoma which had developed by 1.5 years post-transplant. The patient was treated using nivolumab as a last-line agent following failure to respond to cobimetinib + trametinib.

**Keywords:** Transplant, immunosuppression, immunotherapy.

## Introducción

El melanoma es un tipo de neoplasia que aparece cuando los melanocitos sufren una transformación maligna. En el 75% de los casos se desarrolla *de novo*, mientras

que en el 25% restante lo hace sobre un nevus, o lunar, preexistente<sup>1</sup>. A pesar de que el 90% de los melanomas se originan en la piel, también pueden crecer en las superficies mucosas o en otros lugares a los que

## Correspondencia:

P. Sánchez-Sancho. Servicio de Farmacia Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

**Correo electrónico:** pablo.sanchez@vhebron.net

hayan migrado las células de la cresta neural, como la vulva, la vagina, el recto, el canal anal, los senos nasofaríngeos o la retina<sup>2</sup>.

En Europa, la incidencia de melanoma maligno varía entre 3 y 5 casos por 100.000 habitantes al año en la zona mediterránea, y hasta 12-25 en los países nórdicos<sup>3</sup>, con un incremento anual desde 1995 hasta 2002 del 4-7,7% en los hombres y del 3-6,3% en las mujeres<sup>4</sup>. La media de edad en el momento del diagnóstico se sitúa en torno a los 57 años<sup>5</sup>. La tasa de mortalidad mundial por melanoma está en 1,3 por 100.000 en los hombres y en 0,9 por 100.000 en las mujeres, y representa el 0,6% de las muertes por cáncer<sup>6</sup>.

El melanoma se presenta predominantemente en adultos. Aunque puede surgir en cualquier lugar de la superficie cutánea, en las mujeres se presenta con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, y en los hombres en el tronco, la cabeza y el cuello, o en las extremidades superiores<sup>7</sup>.

Existen 3 grupos de factores de riesgo que predisponen al desarrollo de melanomas: propios del paciente, ambientales y genéticos. La detección precoz del melanoma es un elemento clave para la supervivencia a largo plazo. Así, en los pacientes con una patología localizada y tumores primarios con un espesor <1 mm, la supervivencia a largo plazo supera el 90%<sup>8</sup>. No obstante, más importante incluso que la detección precoz es la prevención del melanoma y de otros cánceres de piel evitando la exposición prolongada al sol y la irradiación por rayos ultravioleta, usando ropa adecuada y examinando la piel para detectar posibles cambios en cualquier lunar existente o la aparición de lesiones cutáneas nuevas, por lo que si esto ocurriese se debe consultar al médico<sup>9</sup>.

### Inmunosupresión y cáncer de piel

Los trasplantes de órgano sólido mejoran, sin duda alguna, la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el uso de inmunosupresores a largo plazo, para evitar rechazos, aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de piel<sup>10-12</sup>. La incidencia del melanoma en los pacientes postrasplantados parece ser mayor que en la población general, con una incidencia 2-10 veces superior<sup>11</sup>. En este sentido, existen factores de riesgo específicos

en los pacientes trasplantados, como la magnitud de la inmunosupresión (dosis, tiempo y tipo), la edad en el momento del trasplante, los trasplantes previos, el fototipo y el tipo de trasplante, entre otros. Cabe mencionar que los trasplantes pulmonar y cardiaco son los que conllevan una mayor aparición de melanoma<sup>12</sup>. Por este motivo, el manejo de la inmunosupresión postrasplante constituye un paradigma complejo, en el que se deben tener en cuenta varios factores para la toma de decisiones.

A continuación se expone un caso que muestra los riesgos de la inmunosupresión farmacológica postrasplante prolongada en el tiempo, su posible relación con el desarrollo del melanoma maligno, y la dificultad del abordaje fármaco-oncológico en este grupo de pacientes.

### Presentación del caso

Mujer de 59 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con calendario vacunal actualizado, exfumadora, sin exposición solar laboral, UVA artificial o radioterapia (RT) previa. Como antecedentes de interés cabe citar que la paciente se sometió a un trasplante bipulmonar en enero de 2016 debido a una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tipo enfisema, y que presentó como única complicación una trombosis venosa poplítea secundaria a la intervención quirúrgica, que se resolvió sin secuelas posteriores.

El tratamiento farmacológico habitual de la paciente consta de la pauta siguiente: tacrolimús retard 6 mg/24 h v.o., con unos niveles objetivo de 7-8 mg/mL; micofenolato de mofetilo 1.000 mg/12 h v.o.; metilprednisolona 8 mg/24 h v.o.; ácido fólico 5 mg/24 h v.o.; ácido alendrónico 70 mg/semana v.o.; acenocumarol v.o., según controles con Hemostasia; insulina glargina 16 U/cena s.c.; azitromicina 500 mg v.o. 3 veces por semana; omeprazol 20 mg/24 h v.o.; cotrimoxazol 80 mg/24 h v.o.; anfotericina B liposomal 24 mg cada 14 días por vía nebulizada, y tobramicina 300 mg/12 h por vía nebulizada.

En agosto de 2017, año y medio después de la realización del trasplante, se diagnosticó a la paciente un melanoma maligno BRAF no mutado *in situ*, lentiginoso, localizado en la mucosa yugal y el hemilabio derecho, de 3-4 meses de evolución. En octubre de 2017



se procedió a la extirpación del tumor y a la reconstrucción con parte anterolateral del muslo. La biopsia selectiva del ganglio centinela mostró una invasión del mismo sin afectación extracapsular. No existía diseminación adenopática y se descartó la aparición de metástasis. Su estadificación patológica, siguiendo la escala TNM (tumor, nódulos, metástasis), fue T3bN1aM0 (T3: tumor de 2-4 mm con ulceración, invasión vascular, linfática y perineural, 4 mitosis por mm<sup>2</sup> y sin regresión ni satelitosis; N1: un nódulo afectado; M0: sin metástasis), que clínicamente correspondía a un estadio IIIC<sup>9</sup> (tabla 1). Debido al antecedente de trasplante bipulmonar y a la inmunosupresión concomitante, la paciente no era tributaria de recibir quimioterapia convencional y se trató con RT adyuvante.

Ocho meses después de finalizar la RT, en noviembre de 2018, se observaron opacidades pulmonares bilaterales en vidrio deslustrado y levemente hipermetabólicas, sugestivas de metástasis. La paciente acudió a la consulta en diciembre de 2018 para obtener los resultados de un examen de anatomía patológica realizado previamente, que confirmó una progresión de la enfermedad subcutánea y una probable metástasis pulmonar con mutación BRAF V600D+.

En ese momento, la paciente presentaba un estado general conservado, ECOG 1, sin ninguna otra sintomatología. Por su antecedente de trasplante pulmonar y por estar en tratamiento inmunosupresor activo, no era tributaria de participar en un ensayo clínico (EC) ni tampoco de recibir inmunoterapia adyuvante con nivolumab, ya que estos pacientes estaban excluidos del EC pivotal CheckMate 238<sup>13</sup>. Según las guías institucionales, la paciente era candidata a recibir tratamiento de primera línea con vemurafenib 940 mg/12 h + cobimetinib 60 mg/24 h, que inició en enero de 2019. Dado que estos fármacos –al ser sustrato de proteína ABCG2/BCRP, enzima citocromo P450 3A4 y glicoproteína P– presentan numerosas interacciones farmacológicas, desde el Servicio de Farmacia se realizó una revisión exhaustiva de las mismas y se decidió, conjuntamente con el equipo médico, sustituir acenocumarol por enoxaparina. Asimismo, dada la presencia de metástasis, la rápida progresión de la enfermedad y la implicación del uso de tacrolimus en la posible aparición de melanoma, se optó, según el balance beneficio-riesgo, por disminuir momentáneamente la dosis del inhibidor de calcineurina a unos niveles objetivo de 5-6 ng/mL y sustituir micofenolato, antimetabolito, por sirolimus, mTOR.

Tabla 1

**Escalas de estadificación patológica y clínica del melanoma maligno**

Estadificación patológica TNM				Estadificación clínica	
Tumor	Espesor de Breslow	T1: <1 mm	Ulceración	I	
		T2: 1-2 mm			
		T3: 2-4 mm		II	
		T4: >4 mm			
Nódulos	Número	N1: 1	Presencia de metástasis en tránsito	III	Afectación nodular
		N2: 2-3			
		N3: >4			
Metástasis	Localización	LDH	IV	Metástasis	

La estadificación patológica del melanoma se corresponde con una estadificación clínica de la enfermedad.

LDH: lactato deshidrogenasa; TNM: escala de estadificación patológica que describe el tamaño (T) del tumor primario, si las células cancerosas se han propagado del tumor primario y han invadido los nódulos (N) linfáticos cercanos, y si las células cancerosas se han propagado a otras partes del cuerpo (metástasis [M]).

Tras 4 meses de tratamiento con una adecuada tolerancia, se constató una respuesta disociada en la tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET-TC) de control, y se comunicó a la paciente la ausencia de respuesta al tratamiento y progresión de su enfermedad de base. En este momento, tras valorar la severidad del melanoma, la afectación en su calidad de vida y el potencial de mortalidad, y teniendo presentes tanto la evidencia disponible respecto a la inmunosupresión como el riesgo/beneficio que conlleva el rechazo del injerto, se decidió suspender tacrolimús y mantener la inmunosupresión con sirolimús.

El equipo de Oncología, junto con el Servicio de Farmacia, Neumología y Dermatología, propuso una segunda línea de tratamiento con un inhibidor de los puntos de control inmunitario (*immune checkpoint inhibitors* [ICI]), mediante solicitud e informe clínico al comité asesor de tratamientos en situaciones especiales. Por este motivo, desde el Servicio de Farmacia se realizaron una búsqueda bibliográfica y un informe técnico de soporte, en el que se establecieron la inexistencia de alternativas terapéuticas, la inadecuación del uso combinado de ipilimumab + nivolumab por su alta toxicidad<sup>14</sup>, y la imposibilidad de inclusión de la paciente en un EC por su antecedente de trasplante bipulmonar. Dado que nivolumab es el ICI del que se dispone de más experiencia reportada en pacientes trasplantados pulmonares y renales<sup>15-18</sup>, y ante la falta de evidencia clara que ayude a inclinar la balanza hacia uno de los 2 ICI, se aprobó el uso de nivolumab en dosis de 480 mg cada 4 semanas y la paciente firmó el consentimiento informado. Respecto a la inmunosupresión, para garantizar una adecuada respuesta de nivolumab, se acuerda fijar la dosis máxima de metilprednisolona en 8 mg/24 h (equivalente a 10 mg de prednisona).

La paciente solo pudo recibir una dosis de nivolumab, ya que ingresó 1 mes más tarde con disnea y fiebre. En su momento se plantearon como diagnósticos diferenciales el rechazo del trasplante frente a la infección pulmonar frente a la reacción inmunomediada. A la espera de poder discernir entre ellos, la paciente falleció por una insuficiencia respiratoria en el contexto de una afectación metastásica pulmonar, fragilidad extrema y probable disfunción del injerto.

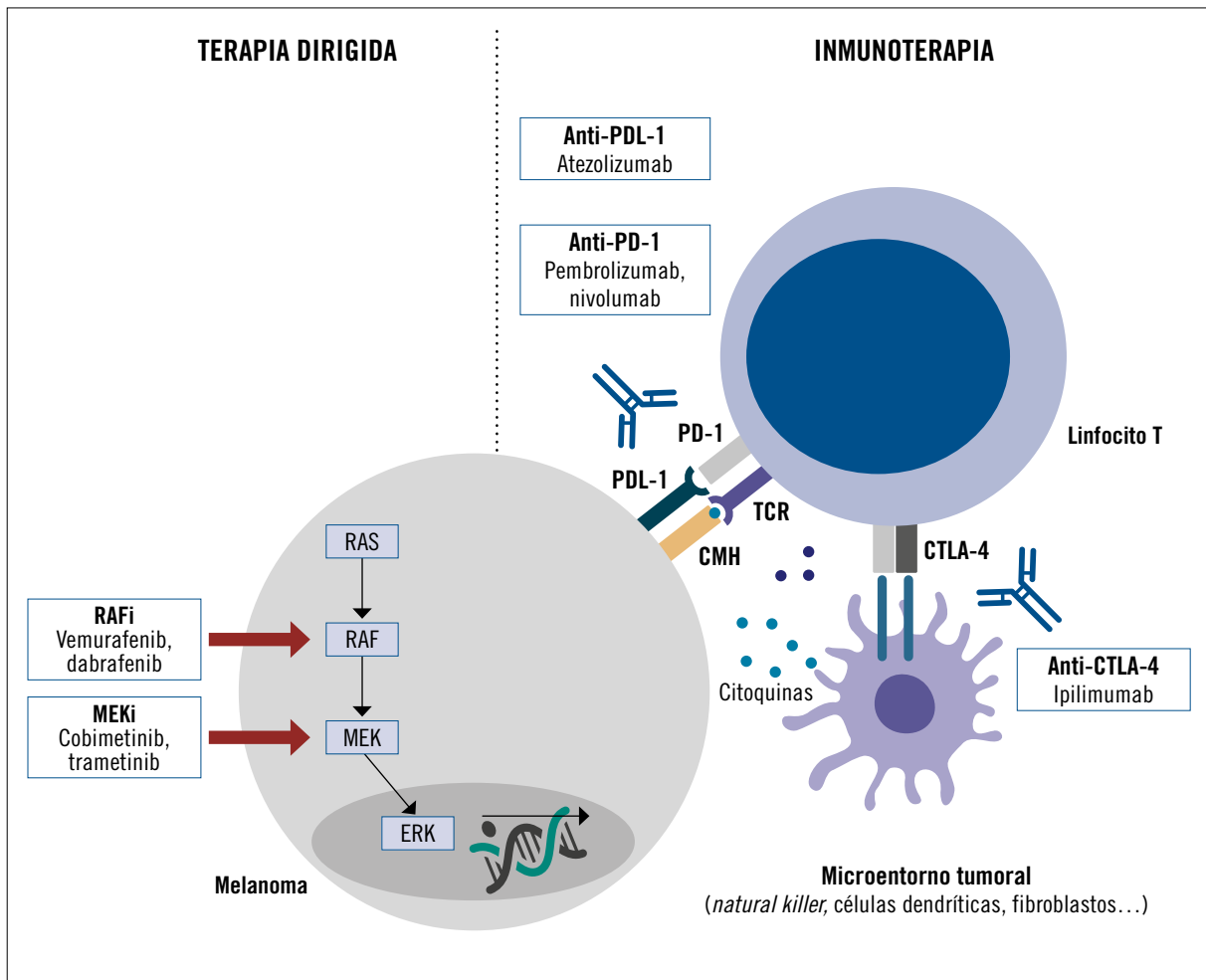
## Discusión

Se describe el abordaje farmacoterapéutico de una paciente postrasplantada pulmonar diagnosticada de melanoma maligno metastásico tratada con nivolumab que, en este caso, falleció prematuramente.

El melanoma en estadio III, es decir, con los ganglios linfáticos regionales implicados, presenta unas tasas de supervivencia a 5 años del 78, 59 y 40% para los estadios IIIA, IIIB y IIIC, respectivamente<sup>8</sup>. El objetivo terapéutico en este grupo de pacientes consiste en la extirpación del tumor y de los nódulos afectados y en el tratamiento adyuvante, ya sea farmacológico o radioterápico, con la finalidad de evitar recaídas futuras<sup>19</sup>. El melanoma en estadio IV presenta un pronóstico infausto, con una supervivencia a 1 año del 33-62%. La elevación de los niveles de lactato deshidrogenasa (LDH) es un factor pronóstico independiente de la localización de la metástasis: los pacientes en este estadio y con niveles normales de LDH sérica presentan una supervivencia del 65% a 1 año y del 40% a los 2 años, pero si la LDH está elevada, la supervivencia es del 32 y el 18%, respectivamente<sup>8</sup>.

Durante muchos años dacarbazina (DTIC) se había considerado el tratamiento estándar de primera línea del melanoma metastásico, con tasas de respuesta del 10-20% y de corta duración (3-6 meses)<sup>19</sup>. Como agentes quimioterápicos en monoterapia, fotemustina dispone de la aprobación para su uso en caso de melanoma maligno diseminado, incluida la afectación cerebral<sup>19</sup>. El uso de temozolomida como indicación fuera de ficha técnica ha demostrado tasas de respuesta similares a las de DTIC y, debido a su capacidad de penetrar en el cerebro y otras partes del sistema nervioso, se ha utilizado en pacientes con metástasis cerebrales<sup>19</sup>. También se ha usado carboplatino y su combinación con paclitaxel o interleucina 2 (IL-2)<sup>18</sup>. Estas terapias para el tratamiento del melanoma han quedado desplazadas por la inmunoterapia y, en pacientes con mutación BRAF V600, por la terapia dirigida con los inhibidores de la tirosina cinasa de BRAF (figura 1)<sup>19,20</sup>.

El tratamiento de elección en pacientes con melanoma metastásico BRAF mutado es la inmunoterapia (anticuerpos dirigidos frente al receptor 1 de muerte programada [anti-PD-1] o frente al antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico [anti-CTLA-4]), a excepción



**Figura 1.** Comparación entre terapia dirigida e inmunoterapia. CTLA-4: antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico; PD-1: receptor 1 de muerte programada; PDL-1: ligando del PD-1. (Modificada de: Haas et al.<sup>20</sup>)

de los casos que requieran una respuesta rápida, como el aquí descrito, o que presenten una alta carga tumoral, en los que el tratamiento de elección son los inhibidores de BRAF/MEK (dabrafenib + trametinib, vemurafenib + cobimetinib o encorafenib + binimetinib)<sup>19,21</sup>.

Respecto a la inmunoterapia, en general, ipilimumab (anti-CTLA-4) presenta una mayor toxicidad. En pacientes trasplantados de órganos sólidos con neoplasias secundarias, existe controversia acerca del riesgo significativamente mayor de rechazo del injerto cuando se utiliza pembrolizumab/nivolumab (anti-PD-1), ya que parece que el receptor PD-1 tiene un papel predominante en la tolerancia inmunogénica y,

por tanto, su bloqueo sería perjudicial<sup>22-25</sup>. Sin embargo, en este caso, dado que nivolumab es el ICI del que se dispone de más experiencia reportada en pacientes trasplantados pulmonares y renales<sup>15-18</sup>, y ante la falta de evidencia clara que ayude a inclinar la balanza hacia uno de los dos ICI, se optó por el uso de nivolumab.

En cuanto a la inmunosupresión, los resultados de varias publicaciones<sup>10,12</sup> sugieren que los inhibidores de la calcineurina, tacrolímús y ciclosporina, tienen propiedades oncogénicas, principalmente vinculadas a la producción de citoquinas que promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis. Los niveles de inmunosupresión parecen ser el principal factor que hace

umentar el riesgo de aparición de tumores malignos postrasplante<sup>10</sup>. En cambio, diferentes estudios realizados en humanos han demostrado que los inhibidores de mTOR, como sirolimús y everolimús, ejercen efectos antineoplásicos por múltiples mecanismos: antiangiogénesis, inhibición de la replicación celular, inhibición de la interleucina 10 e inducción de la apoptosis. En este sentido, los inhibidores de mTOR han demostrado una acción preventiva en la carcinogénesis cutánea, así como propiedades antitumorales tras la aparición de tumores malignos cutáneos<sup>26</sup>. Respecto a los glucocorticoides, su uso concomitante con inmunoterapia es controvertido ya que podrían comprometer la eficacia del tratamiento. Por este motivo los EC excluyeron a los pacientes que recibían prednisona en dosis  $\geq 10$  mg/día o equivalente. Un estudio en el que se comparaban las tasas de respuesta a la inmunoterapia en pacientes que recibían dosis suprafisiológicas de glucocorticoides ( $>10$  mg de prednisona o equivalente) frente a aquellos que no, puso de manifiesto una menor respuesta en los pacientes que recibieron dosis altas de glucocorticoides (15%) frente a los que no recibieron dosis superiores a 10 mg (44%)<sup>27</sup>.

## Conclusiones

El tratamiento oncológico de los pacientes trasplantados supone un reto constante debido al manejo de las pautas de inmunosupresión crónica que reciben y al alto riesgo de rechazo. Siempre es necesario tener en cuenta el balance beneficio-riesgo en el abordaje multidisciplinario del paciente oncológico con trasplante previo de órgano sólido.

Actualmente no existen EC comparativos que permitan tomar decisiones en función de la evidencia para el tratamiento oncológico en pacientes trasplantados. La inmunoterapia ofrece nuevas alternativas de tratamiento en los melanomas avanzados; sin embargo, por su mecanismo de acción, puede suponer un riesgo para la viabilidad del injerto, y sus reacciones adversas son complejas. Por ello, aunque es necesario minimizar la inmunosupresión para asegurar una buena respuesta tumoral a la inmunoterapia, es imprescindible valorar el riesgo de rechazo que esta estrategia supone. ■

## Bibliografía

1. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5): 938-945.e4 [DOI: 10.1016/j.jaad.2017.06.149] [Epub 2017 Aug 29. PMID: 28864306].
2. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and non-cutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998; 83(8): 1.664-1.678 [DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664:aid-cnrcr23>3.0.co;2-g] [PMID: 9781962].
3. Garbe C, Blum A. Epidemiology of cutaneous melanoma in Germany and worldwide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2001; 14(5): 280-290 [DOI: 10.1159/000056358] [PMID: 11586069].
4. Sacchetto L, Zanetti R, Comber H, Bouchardy C, Brewster DH, Broganelli P, et al. Trends in incidence of thick, thin and in situ melanoma in Europe. *Eur J Cancer*. 2018; 92: 108-118 [DOI: 10.1016/j.ejca.2017.12.024] [Epub 2018 Jan 31. PMID: 29395684].
5. Ríos L, Nagore E, López JL, Redondo P, Martí RM, Fernández-de-Misa R, et al. Melanoma characteristics at diagnosis from the Spanish National Cutaneous Melanoma Registry: 15 years of experience. *Actas Dermosifiliogr*. 2013; 104(9): 789-799. [DOI: 10.1016/j.ad.2013.02.003] [Epub 2013 Apr 25. PMID: 23622931].
6. Pronóstico del melanoma: tasas de supervivencia y mortalidad. Asociación Española Contra el Cáncer, 2021 [consultado el 23 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todosobre-cancer/tipos-cancer/cancer-piel/melanoma/pronostico-supervivencia>
7. Olsen CM, Thompson JF, Pandeya N, Whiteman DC. Evaluation of sex-specific incidence of melanoma. *JAMA Dermatol*. 2020; 156(5): 553-560 [DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.0470] [Erratum in: *JAMA Dermatol*. 2020; 156(5): 604] [PMID: 32211827; PMID: PMC7097866].
8. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, Thompson JF, Atkins MB, Byrd DR, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27(36): 6.199-6.206 [DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799] [Epub 2009 Nov 16] [PMID: 19917835; PMID: PMC2793035].
9. Risk factors for melanoma skin cancer. American Cancer Society, 2019 [consultado el 23 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
10. Koff JL, Waller EK. Improving cancer-specific outcomes in solid organ transplant recipients: where to begin? *Cancer*. 2019; 125(6): 838-842 [DOI: 10.1002/cncr.31963] [Epub 2019 Jan 9. PMID: 30624770].
11. Gerlini G, Romagnoli P, Pimpinelli N. Skin cancer and immunosuppression. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005; 56(1): 127-136 [DOI: 10.1016/j.critrevonc.2004.11.011] [PMID: 15978830].
12. Mendoza IA, García C, Segura CB. Skin cancer in solid-organ transplant recipients. *Dermatología CMQ*. 2014; 12(1): 58-71.
13. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled,

- phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(11): 1.465-1.477 [DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0] [Epub 2020 Sep 19. PMID: 32961119].
14. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(1): 23-34.
  15. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 106 [DOI: 10.1186/s40425-019-0585-1] [Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2019; 7(1): 158] [PMID: 30992053; PMCID: PMC6469201].
  16. Kittai AS, Oldham H, Cetnar J, Taylor M. Immune checkpoint inhibitors in organ transplant patients. *J Immunother.* 2017; 40(7): 277-281 [DOI: 10.1097/CJI.000000000000180] [PMID: 28719552].
  17. Ros J, Matos I, Martín-Liberal J. Immunotherapy in organ-transplanted cancer patients: efficacy and risk of organ rejection. *Ann Oncol.* 2019; 30(7): 1.173-1.177 [DOI: 10.1093/annonc/mdz129] [PMID: 30977776].
  18. Regalla DKR, Williams GR, Paluri RK. Immune checkpoint inhibitors in the management of malignancies in transplant recipients. *Postgrad Med J.* 2018; 94(1118): 704-708 [DOI: 10.1136/postgradmedj-2018-136081] [Epub 2018 Nov 13. PMID: 30425139].
  19. Informe tècnic del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària de Dispensació Ambulatoria (CAMHDA). Tractament en monoteràpia de pacients adults amb melanoma avançat (irresecable o metastàtic) [consultado el 8 de abril de 2021]. Disponible en: [https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors\\_professionals/medicaments\\_farmacia/harmonitzacio/informes/pembrolizumab/Informe-pembrolizumab.pdf](https://catsalut.gencat.cat/web/.content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/informes/pembrolizumab/Informe-pembrolizumab.pdf)
  20. Haas L, Wiesner T, Obenaus AC. A new era of proactive melanoma therapy: hit hard, hit early. *Br J Dermatol.* 2018; 178(4): 817-820 [DOI: 10.1111/bjd.16347] [PMID: 29668089].
  21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines®). Melanoma: cutaneous. v.2.2021[consultado el 8 de abril de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf)
  22. Riella LV, Paterson AM, Sharpe AH, Chandraker A. Role of the PD-1 pathway in the immune response. *Am J Transplant.* 2012; 12(10): 2.575-2.587 [DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04224.x] [Epub 2012 Aug 17. PMID: 22900886; PMCID: PMC3784243].
  23. Johnson DB, Sullivan RJ, Menzies AM. Immune checkpoint inhibitors in challenging populations. *Cancer.* 2017; 123(11): 1.904-1.911 [DOI: 10.1002/cncr.30642] [Epub 2017 Feb 27. PMID: 28241095; PMCID: PMC5445005].
  24. Tanaka K, Albin MJ, Yuan X, Yamaura K, Habicht A, Murayama T, et al. PDL1 is required for peripheral transplantation tolerance and protection from chronic allograft rejection. *J Immunol.* 2007; 179(8): 5.204-5.210 [DOI: 10.4049/jimmunol.179.8.5204] [PMID: 17911605; PMCID: PMC2291549].
  25. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, Atkinson VG, Wong ANM, Park JJ, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol.* 2017; 28(2): 368-376 [DOI: 10.1093/annonc/mdw443] [PMID: 27687304].
  26. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014; 349: g6679 [DOI: 10.1136/bmj.g6679] [Erratum in: *BMJ.* 2014; 349: g7543] [PMID: 25422259; PMCID: PMC4241732].
  27. Arbour KC, Mezquita L, Long N, Rizvi H, Auclin E, Ni A, et al. Impact of baseline steroids on efficacy of programmed cell death-1 and programmed death-ligand 1 blockade in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2018; 36(28): 2.872-2.878 [DOI: 10.1200/JCO.2018.79.0006] [Epub 2018 Aug 20. PMID: 30125216].



# Experiencia sobre la utilización de voriconazol inhalado en un paciente pediátrico

M. Larrosa García, A. Fernández Polo, C. J. Parramón Teixidó, C. Cañete Ramírez

Farmacéutica/o adjunta/o. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

## RESUMEN

Voriconazol es un tratamiento de primera línea para la infección fúngica pulmonar; su administración por vía nebulizada puede presentar numerosas ventajas, pero hay poca experiencia sobre su uso por esta vía. Se presenta el caso de un paciente pediátrico trasplantado pulmonar ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos por presentar dificultad respiratoria. Tras el aislamiento de la especie *Aspergillus flavus complex* en el aspirado broncoalveolar, se planteó el uso de voriconazol nebulizado en combinación con antifúngicos intravenosos. Para ello, se realizó la caracterización fisicoquímica de la disolución de voriconazol preparada a partir de la presentación comercial para administración intravenosa. De esta forma, se confirmó su idoneidad para la administración nebulizada. Se administraron 40 mg/día de voriconazol durante 92 días; las concentraciones plasmáticas del fármaco en sangre fueron indetectables. En nuestra experiencia, el tratamiento prolongado con voriconazol nebulizado fue bien tolerado en un paciente pediátrico, y su absorción sistémica fue irrelevante. Se requieren más estudios para confirmar su eficacia en esta indicación.

**Palabras clave:** Voriconazol, antifúngicos nebulizados, formulación magistral.

## ABSTRACT

Voriconazole is a first-line agent used to treat pulmonary fungal infections; its administration via the nebulised route may bring a range of advantages, but there is little experience of its use by this route. The case presented here is that of a paediatric patient in receipt of a pulmonary transplant that is subsequently admitted to the Intensive Care Unit due to respiratory distress. Following isolation of *Aspergillus flavus complex* in bronchoalveolar aspirate, use of nebulised voriconazole in combination with intravenous antifungals was considered. For this purpose, physico-chemical characterisation of the voriconazole solution prepared from the commercial preparation for intravenous administration was performed. In this way, suitability of the agent for nebulised administration could be confirmed. Voriconazole was administered at a dose of 40 mg daily for 92 days; plasma concentrations of the drug were undetectable in the blood. In our experience, prolonged treatment with nebulised voriconazole was well-tolerated in our paediatric patient, and its systemic absorption was negligible. Further studies are needed in order to confirm its effectiveness for this indication.

**Keywords:** Voriconazole, nebulised antifungals, magistral formulation.

## Introducción

La administración de fármacos por vía nebulizada supone una opción de gran interés terapéutico en caso de infecciones pulmonares, ya que permite depositar el fármaco en la biofase, disminuir la toxicidad sistémica y el riesgo de interacciones farmacológicas, así como posibilitar la autoadministración domiciliaria, evitando los días de hospitalización<sup>1,2</sup>. Concretamente, la

administración de antibióticos y antifúngicos puede permitir depositar el fármaco en la superficie acuosa de los alvéolos pulmonares, que resulta difícilmente accesible para fármacos de gran tamaño o elevada lipofilia<sup>3</sup>.

Actualmente las presentaciones farmacéuticas de antiinfecciosos para la administración nebulizada disponibles en el mercado son escasas. Así, ante la falta

## Correspondencia:

M. Larrosa García. Farmacéutica adjunta. Área de Oncohematología. Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.  
**Correo electrónico:** mlarrosa@vhebron.net

de medicamentos comercializados para su administración por esta vía, se plantea el uso de soluciones parenterales para administrar por vía nebulizada<sup>1</sup>. Cabe destacar que existen requisitos específicos para que un fármaco pueda administrarse por vía nebulizada. En primer lugar, las características propias del paciente y el sistema de nebulización utilizados pueden afectar a la eficiencia de la administración del fármaco<sup>4</sup>. Además, la solución nebulizada debe cumplir requisitos fisicoquímicos específicos, como el volumen, el pH, la osmolalidad y el contenido en cloruros, para ser correctamente tolerada (tabla 1)<sup>5-7</sup>.

### Voriconazol nebulizado

Voriconazol es un antifúngico del grupo de los triazoles y actúa inhibiendo la síntesis de ergosterol, una molécula fundamental para el mantenimiento de la membrana celular fúngica<sup>8</sup>. Es eficaz en caso de infección por diferentes agentes causales y, concretamente, es el tratamiento de elección en caso de infecciones pulmonares causadas por hongos filamentosos<sup>9</sup>. Existen formas farmacéuticas comerciales para la administración por vía parenteral y oral, pero no presentaciones comerciales específicas para su administración por vía nebulizada. Sin embargo, los datos disponibles en la bibliografía indican que las características fisicoquímicas de voriconazol en polvo en solución para perfusión se consideran aptas para la administración por vía nebulizada<sup>10,11</sup>.

La evidencia disponible sobre la eficacia y la seguridad del uso de voriconazol nebulizado es escasa. Se han publicado varios artículos que evalúan su eficacia *in vitro*<sup>12</sup> e *in vivo*<sup>13,14</sup>, incluido uno sobre la eficacia y la seguridad de la administración de voriconazol nebulizado comparado con anfotericina B nebulizada. En este estudio, realizado en un modelo animal murino de aspergilosis pulmonar invasiva causada por *Aspergillus fumigatus*, se concluyó que el uso de voriconazol se relacionaba con una mayor supervivencia y con un mayor control de la enfermedad invasiva<sup>15</sup>.

La experiencia publicada sobre la inhalación de voriconazol en humanos se reduce a 2 casos clínicos, que incluyen 4 pacientes para los que la administración de voriconazol nebulizado pudo haber generado una resolución de la infección y del cuadro clínico. Estos casos están detallados en la tabla 2. A pesar de lo prometedora de los resultados descritos en estos artículos, debe tenerse en cuenta el riesgo de sesgo de publicación<sup>18</sup>, ya que, dado el escaso número de experiencias recogidas en la bibliografía, es posible que solo se hayan publicado los casos clínicos con un resultado positivo tras la administración de voriconazol nebulizado. En el presente trabajo se muestra el caso clínico de un paciente pediátrico en el que se utilizó voriconazol por vía nebulizada, comentándose las características fisicoquímicas del preparado utilizado juntamente con el curso clínico que ha tenido hasta el momento.

## Tabla 1

### Requisitos respecto a las características fisicoquímicas de las soluciones con fármacos para la administración por vía nebulizada

Parámetro	Valor recomendado
Osmolalidad	150-1.200 mOsm/kg
pH	2,6-10
Contenido en cloruros	31-300 mmol/L
Densidad	Próxima a la del agua ( $\approx 997$ kg/m <sup>3</sup> )
Volumen a nebulizar	4-5 mL
Excipientes	Edetato sódico, cloruro de benzalconio
Tamaño de partícula	1-5 $\mu$ m

Tabla 2

Casos de utilización de voriconazol nebulizado publicados en la bibliografía<sup>16,17</sup>

Sexo	Edad (años)	Antecedentes	Presentación clínica	Causa de inicio de voriconazol inhalado	Otros tratamientos concomitantes	Posología de voriconazol	Resultado
Hombre	66	<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergilosis pulmonar invasiva	Ausencia de respuesta a otros tratamientos, mala tolerancia a anfotericina inhalada, hipertransaminasemia	No	40 mg/8 h 40 mg/12 h	Remisión completa
Hombre	61	<i>Aspergillus</i> spp.	Aspergilosis pulmonar invasiva	Ausencia de respuesta a voriconazol oral y equinocandinas i.v., hipertransaminasemia	No	40 mg/8 h 40 mg/12 h	Negativización de cultivos y mejoría clínica significativa
Mujer	37	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Insuficiencia respiratoria	Intolerancia a voriconazol y posaconazol v.o.	No	40 mg/24 h	Negativización de cultivos
Hombre	17	<i>Scedosporium apiospermum</i>	Insuficiencia respiratoria	Ausencia de respuesta a itraconazol v.o., voriconazol i.v. y anfotericina liposomal i.v.	Voriconazol v.o.	40 mg/24 h	Negativización de cultivos y mejoría clínica significativa

**Descripción del caso**

Niño de 5 años que presentaba como antecedentes una neumopatía intersticial con hemangiomatosis capilar pulmonar, que derivó en una insuficiencia respiratoria y requirió la realización de un trasplante bipulmonar en febrero de 2020. En el último ingreso, 9 meses después del trasplante, el paciente presentaba dificultad respiratoria, por lo que tuvo que ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCI-P) y requirió soporte ventilatorio. Se realizó un cultivo del aspirado broncoalveolar, en el que se aisló *A. flavus complex*.

Ante la infección fúngica persistente, se inició tratamiento antifúngico intravenoso con 3 mg/kg/día de anfotericina B liposomal, además del tratamiento con anfotericina B liposomal nebulizada, utilizada habitualmente como profilaxis de la aspergilosis en pacientes trasplantados pulmonares, cuya frecuencia se intensi-

ficó al inicio del cuadro de insuficiencia respiratoria (24 mg/48 h). Dado el riesgo infeccioso derivado del tratamiento inmunosupresor del paciente, instaurado tras el trasplante bipulmonar para la prevención del rechazo del injerto, se decidió reducir las dosis de corticoide y tacrolímús con el objetivo de potenciar la respuesta inmune frente a la infección.

Días después del inicio del tratamiento antifúngico, se obtuvo el resultado del antifungigrama, en el que se observó que se trataba de *A. flavus complex* resistente a anfotericina B; por ello se decidió suspender este antifúngico e iniciar tratamiento con 5,4 mg/kg/día de isavuconazol i.v. Se planteó la opción de iniciar voriconazol nebulizado; ante la falta de datos descritos en la población pediátrica, se optó por administrar 40 mg/día, que corresponde a la dosis descrita en pacientes adolescentes.

Tras una revisión de la bibliografía disponible, se procedió a realizar la validación galénica de la fórmula magistral de voriconazol en solución nebulizada de 40 mg/4 mL, para confirmar que las características fisicoquímicas de la solución fueran las adecuadas para la administración por vía nebulizada (tabla 3). Posteriormente, se instauró un protocolo normalizado de trabajo para su preparación en campana de flujo laminar vertical, dado que se trata de un fármaco peligroso del grupo III de la lista NIOSH<sup>19</sup>, y se proporcionó información sobre las recomendaciones de administración al equipo de enfermería de la UCI-P, incluida la relativa a la necesidad de utilizar durante la administración doble guante, gafas, mascarilla FFP3 y bata desechable. Siguiendo las «Guías de buenas prácticas de preparación», se asignó un periodo de estabilidad de 5 días en nevera protegido de la luz, o 45 días a -20 °C (con estabilidad de 9 días en nevera tras su descongelación). La administración de voriconazol nebulizado se realizó con un nebulizador de tipo neumático (OMRONCX3®)<sup>16,17</sup>.

En la actualidad, la duración del tratamiento nebulizado ha alcanzado un total de 92 días, con una adecuada tolerancia. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de voriconazol a los 28 y 68 días después del inicio del tratamiento, que resultaron indetectables, lo que confirma que la absorción sistémica de voriconazol administrado por vía pulmonar es irrelevante. Debido a la mala evolución de la función respiratoria, el paciente permanece ingresado en la UCI-P a la espera de un segundo trasplante bipulmonar. Durante este periodo ha presentado una mala evolución secundaria a la neumopatía intersticial y vasculopatía obstructiva, por lo que ha requerido oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

### Conclusiones

Las propiedades fisicoquímicas de la solución de voriconazol para perfusión lo hacen apto para su administración por vía nebulizada, pero la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de su uso es muy limitada. En nuestra experiencia, la administración de voriconazol nebulizado a un paciente pediátrico durante un periodo prolongado mostró una buena tolerancia, con una absorción irrelevante para la circulación sistémica. Así, la utilización de voriconazol nebulizado podría suponer una opción terapéutica de interés en infecciones pulmonares complejas o en caso de toxicidad asociada al tratamiento antifúngico sistémico. Es fundamental la realización de estudios controlados que confirmen la eficacia en esta indicación. ■

### Bibliografía

- Clemente Bautista S, Fernández Polo A, Gil Luján G, Cabañas Poy MJ, Oliveras Aren M. Administración de antiinfecciosos por vía inhalatoria. *Farmacia Hospitalaria*. 2007; 31(2): 112-119.
- Zarogoulidis P, Kioumis I, Porpodis K, Spyrtos D, Tsakiridis K, Huang H, et al. Clinical experimentation with aerosol antibiotics: current and future methods of administration. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 7: 1.115-1.134 [la corrección publicada aparece en *Drug Des Devel Ther*. 2014; 8: 121] [Publicado el 2 de octubre de 2013] [DOI: 10.2147/DDDT.S51303].
- Felton T, Troke P, Hope W. Tissue penetration of antifungal agents. *Clin Microbiol Rev*. 2014; 27(1): 68-88.
- Sole A, Girón RM. Antibioterapia inhalada y dispositivos de inhalación en patología infecciosa pulmonar. *Rev Esp Quimioter*. 2015; 28 Supl 1: 19-24.
- Wong-Beringer A, Lambros MP, Beringer PM, Johnson DL. Suitability of caspofungin for aerosol delivery: physicochemical profiling and nebulizer choice. *Chest*. 2005; 128(5): 3.711-3.716 [DOI: 10.1378/chest.128.5.3711].
- Le J, Ashley ED, Neuhauser MM, Brown J, Gentry C, Klepser ME, et al. Consensus summary of aerosolized antimicrobial agents: application of guideline criteria. Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(6): 562-584 [DOI: 10.1592/phco.30.6.562].

Tabla 3

### Características fisicoquímicas de las diluciones de voriconazol nebulizado

Presentación comercial	Concentración de la dilución en API para nebulización	pH	Osmolalidad (mOsm/kg)
Voriconazol Kern Pharma 200 mg en polvo para solución en perfusión	40 mg/mL	<6,6	503
Voriconazol Normon 200 mg en polvo para solución en perfusión	40 mg/mL	5	313

API: agua para inyectables.

7. Alexander BD, Winkler TP, Shi S, Dodds Ashley ES, Hickey AJ. Nebulizer delivery of micafungin aerosols. *Pharmacotherapy*. 2011; 31(1): 52-57 [DOI: 10.1592/phco.31.1.52].
8. Ficha técnica de voriconazol 200 mg polvo para solución para perfusión EFG. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en abril de 2021]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80199/FichaTecnica\\_80199.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/80199/FichaTecnica_80199.html)
9. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E. Guía terapéutica antimicrobiana, 28.ª ed. Barcelona: Antares; 2018.
10. Tolman JA, Nelson NA, Son YJ, Bosselmann S, Wiederhold NP, Peters JI, et al. Characterization and pharmacokinetic analysis of aerosolized aqueous voriconazole solution. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 72(1): 199-205.
11. Dupuis A, Tournier N, Le Moal G, Venisse N. Preparation and stability of voriconazole eye drop solution. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(2): 798-799.
12. Kaur R, Dennison SR, Burrow AJ, Rudramurthy SM, Swami R, Gorki V, et al. Nebulised surface-active hybrid nanoparticles of voriconazole for pulmonary Aspergillosis demonstrate clathrin-mediated cellular uptake, improved antifungal efficacy and lung retention. *J Nanobiotechnology*. 2021; 19(1): 19 [DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-020-00731-1>].
13. Sierra-Rodríguez T, Groover ES, Lascola KM, Mora-Pereira M, Lee YH, Duran SH, et al. Clinical feasibility and airway deposition of nebulized voriconazole in healthy horses. *J Equine Vet Sci*. 2020; 94: 103246 [DOI: 10.1016/j.jevs.2020.103246] [Epub 2020 Sep 3] [PMID: 33077094].
14. Tolman JA, Nelson NA, Bosselmann S, Peters JI, Coalson JJ, Wiederhold NP, et al. Dose tolerability of chronically inhaled voriconazole solution in rodents. *Int J Pharm*. 2009; 379(1): 25-31 [DOI: 10.1016/j.ijpharm.2009.06.003] [Epub 2009 Jun 11] [PMID: 19524030].
15. Tolman JA, Wiederhold NP, McConville JT, Najvar LK, Bocanegra R, Peters JI, et al. Inhaled voriconazole for prevention of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(6): 2.613-2.615 [DOI: 10.1128/AAC.01657-08] [Epub 2009 Mar 16] [PMID: 19289523; PMCID: PMC2687213].
16. Hilberg O, Andersen CU, Henning O, Lundby T, Mortensen J, Bendstrup E. Remarkably efficient inhaled antifungal monotherapy for invasive pulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(1): 271-273 [DOI: 10.1183/09031936.00163511] [PMID: 2275383].
17. Holle J, Leichsenring M, Meissner PE. Nebulized voriconazole in infections with *Scedosporium apiospermum*: case report and review of the literature. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(4): 400-402 [DOI: 10.1016/j.jcf.2013.10.014] [Epub 2013 Nov 18. PMID: 24263169].
18. Sterling RJ. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from test of significance or vice versa. *J Am Stat Assoc*. 1959; 54: 30-34.
19. Lista NIOSH de antineoplásicos y otros fármacos tóxicos en entornos de atención médica. National Institute of Occupational Safety and Health [consultado en marzo de 2021]. Disponible en: [https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-167\\_sp/apendice.html](https://www.cdc.gov/spanish/niosh/docs/2010-167_sp/apendice.html)



# elfarmacéutico hospitales



## VISITA

[www.elfarmacéuticohospitalares.es](http://www.elfarmacéuticohospitalares.es)

Accede al contenido de nuestra revista  
y a las novedades de la especialidad



**MAYO**