

E-ISSN 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

# Ars Pharmaceutica

**Vol. 64(1) · Enero-Marzo 2023**



## E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista científica de carácter multidisciplinar, en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas en su sentido más amplio, con especial énfasis en la Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología, y Atención Farmacéutica. Ha sido pionera en España en estas disciplinas, editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 de manera ininterrumpida. Durante este tiempo se ha ido adaptando a la evolución de la mayoría de las revistas científicas, en la que se ha pasado de su publicación en papel a convertirla en una revista electrónica de libre acceso. Esto ha supuesto una mayor accesibilidad de investigadores de todos los países a la publicación, lo que se ha podido comprobar por el número de visitas recibidas en la web y un interés por publicar sus trabajos en ella. El hecho de aceptar trabajos en español o inglés indistintamente, también ha contribuido a aumentar el número de originales recibidos en la última década.

Actualmente se encuentra indexada en las siguientes bases de datos/directorios/repertorios: EMERGING SOURCE CITATION INDEX (ESCI), EBSCO, EMBASE, DIALNET, DOAJ, GOOGLE ACADEMICO, LATINDEX, REDIB, SCIELO, IBECS, MIAR y es nuestra intención aumentar su presencia en otras bases. Se han establecido las distintas categorías de trabajos que se pueden publicar. Para agilizar el envío de originales a través de la web se ha desarrollado un sistema electrónico de envío. Se han habilitado recursos humanos y económicos, que nos permiten ofrecer la revista en formato electrónico y de forma gratuita a todos los científicos y profesionales interesados.

La revista se alinea con la Open Access Journal y los artículos que se publican lo hacen según los términos de la licencia Creative Commons 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) desde 2018. Ars Pharmaceutica no cobra tasas por el envío de trabajos, ni por la publicación de sus artículos.

Esta revista es el órgano de expresión de la “Cátedra Maria José Faus Dader de Atención Farmacéutica”, desde 2012.

En el año 2021 se le ha renovado el sello de calidad editorial otorgado por la FECYT, por un periodo de tres años y ha entrado en el nuevo índice de impacto JCI (Journal Citation Indicator), lo que ha supuesto estar dentro de las 357 revista del mundo en el campo de la Farmacología y la Farmacia, recogidas en los JCR de la Web of Science. Por ello desde aquí invitamos a todos los autores a enviar sus aportaciones a las distintas secciones de la revista.

### Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.  
Facultad de Farmacia.  
Universidad de Granada.  
Campus de Cartuja s/n.  
18071 -Granada. España  
email: [ars@ugr.es](mailto:ars@ugr.es)

### Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

### Publica

Publisher

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada  
Campus de Cartuja, s.n.  
18071 - GranadaEspaña | Spain

Toda la información sobre la revista en  
More info about the journal available on

# Equipo Editorial

## Directores Honoríficos:

Dr. Jesús Cabo Torres. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España  
Dra. María José Faus Dáder, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España  
Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

## Director

Dr. Manuel Sánchez Polo, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

## Editora

Dra. María Dolores Ruiz-López, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

## Coordinadores de área

### Atención Farmacéutica

Dr. José Pedro García Corpas, Cátedra Atención Farmacéutica, Univ. de Granada, España

### Estudios clínicos

Dra. Carmina Wanden-Berghe, Hospital General de Alicante, España

### Farmacia Clínica

Dr. Miguel Ángel Calleja, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España

### Fisiología y Fisiopatología experimental

Dra. Inmaculada López Aliaga. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada España

### Legislación y Gestión farmacéutica

Dra. María Dolores Cabezas López. Farmacia Asistencial, social y Legal. Universidad de Granada. España

### Microbiología Clínica

Dra. Belén Juárez Jiménez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

### Química Farmacéutica

Dr. Joaquín María Campos Rosa, Química Farmacéutica y Orgánica Univ. Granada, España

### Radiofarmacia

Dr Antonio Matilla, Química Inorgánica, Radiofarmacia. Univ. de Granada, Granada, España

### Salud

Dra. Reyes Artacho. Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada. Granada. España

### Tecnología Farmacéutica

Dra. Beatriz Clares Naveros, Tecnología Farmacéutica. Univ. de Granada, España

### Consejo Asesor

Dr. Pedro Amariles. Farmacia Clínica. Universidad de Antioquia, Colombia  
Dr. Shalom Isaac Benrimoj. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney, Australia  
Dr. Fernando Fernández-Llimós. Farmacia Social. Universidad de Lisboa, Portugal  
Dr. Tomas de Haro. Análisis Clínico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, España  
Dr. Eduardo Luis Mariño. Unidad Farmacia Clínica. Universidad de Barcelona, España  
Dra. Ana Isabel del Moral García. Microbiología. Universidad de Granada. España  
Dra. Lucrecia Moreno. Farmacología. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia, España  
Dr. José Cristian Plaza-Plaza. Facultad de Química y de Farmacia. Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.  
Dr. José Luis Quiles. Fisiología. Universidad de Granada. Granada, España  
Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México  
Dr. Antonio Rabasco. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla, España  
Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada, España  
Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Farmacia Asistencial. Universidad de Guanajuato. México  
Dr. Daniel Sabater. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney, Australia  
Dr. Javier Sanz Valero. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España  
Dra. Ana Isabel Torres Suárez. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense, Madrid. España

# Sumario Contents

---

## Artículos Originales / Original Articles

---

- 5-18 **CARLOS FUENTES-SENISE, JOSÉ P. GARCÍA-CORPAS**  
Prevalence of poor sleep quality and associated lifestyle habits:  
A cross-sectional study in community pharmacies  
*Prevalencia de la mala calidad del sueño y hábitos de vida relacionados en farmacias  
comunitarias*
- 19-27 **TANIA GONZÁLEZ FURELOS, EVA FRAGA BUENO, IRIA RODRÍGUEZ LEGAZPI, ISAURA RO-  
DRÍGUEZ PENÍN**  
Seguridad y tolerabilidad de cabozantinib en cáncer renal y hepatocarcinoma  
*Safety and tolerability of cabozantinib in renal cancer and hepatocarcinoma*

---

## Artículos revisión / Review Articles

---

- 28-52 **MARÍA ESTHER RUIZ SAYRITUPAC DE NUÉ, MARÍA DEL CARMEN GONZÁLEZ LEONOR**  
Procedimiento de autorización de las vacunas contra la COVID-19: Estados Unidos de  
América, Unión Europea y América Latina  
*Authorization procedure for COVID-19 vaccines: United States of America, European Un-  
ion and Latin America*
- 53-69 **FRANCISCO RIVAS-GARCÍA, MARGARITA LÓPEZ-VIOTA GALLARDO**  
Actualización en dispositivos sanitarios para administración de nutrición parenteral  
*Update in medical devices for the administration of parenteral nutrition*

doi: 10.30827/ars.v64i1.26223

Artículos originales

## Prevalence of poor sleep quality and associated lifestyle habits: A cross-sectional study in community pharmacies

### Prevalencia de la mala calidad del sueño y hábitos de vida relacionados en farmacias comunitarias

Carlos Fuentes-Senise<sup>1,2</sup>  0000-0002-6425-7556

José P. García-Corpas  0000-0002-1250-5300

<sup>1</sup>Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Granada, España.

<sup>2</sup>Farmacéutico Comunitario. Farmacia Puente ladrillo. Salamanca, España.

<sup>3</sup>Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Grupo de Investigación de Atención Farmacéutica. Granada, España.

---

#### Correspondence

Carlos Fuentes Senise  
[carlosfuentes@redfarma.org](mailto:carlosfuentes@redfarma.org)

---

**Recibido:** 03.10.2022

**Aceptado:** 20.10.2022

**Publicado:** 20.12.2022

---

#### Funding

No funding was received for conducting this study.

---

#### Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare that are relevant to the content of this article

---

## Resumen

**Introducción:** Muchos de los hábitos de vida pueden influir negativamente en la calidad de sueño (CS) y por lo tanto pueden desembocar en una mala calidad de vida. Por esa razón es importante determinar la prevalencia de mala CS en la población y qué hábitos de vida pueden estar relacionados con ella. De este modo se podrán diseñar intervenciones adecuadas que permitan mejorar la CS. El objetivo de este estudio fue estudiar la prevalencia de mala CS de la población de Salamanca (España) y su relación con ciertos hábitos de vida.

**Método:** Se estudió la CS de 261 pacientes mediante el “Pittsburg Sleep Quality Index” y se cuantificó la frecuencia con la que éstos realizaban una serie de hábitos de vida. La asociación entre variables se estudió mediante una regresión logística binaria multivariante.

**Resultados:** Casi la mitad de la población (48,7%) mostró tener mala CS. El ejercicio físico fue un factor protector para la mala CS (OR = 0,221; 95%CI: 0,081-0,603). Fueron factores de riesgo para la mala CS ser molestado por la noche (OR = 3,606; 95%CI: 1,892-6,872), ir a la cama preocupado (OR = 3,145; 95%CI: 1,528-6,471), leer cosas no transcendentales (OR = 2,475; 95%CI: 1,208-5,070), o jugar a videojuegos (OR = 3,639; 95%CI: 1,326-9,984).

**Conclusiones:** Casi la mitad de la población de estudio indicó padecer una mala CS en Salamanca (España). Pese a que muchos hábitos de vida están relacionados con la mala CS, solo se encontró relación estadísticamente significativa con algunos de ellos.

---

**Palabras clave:** Higiene del sueño; Calidad del sueño; Farmacia Comunitaria; hábitos de vida saludables; factores de riesgo; prevalencia.

## Abstract

**Introduction:** Many lifestyle habits can negatively affect sleep quality (SQ) and lead to poor quality of life. This makes it important to determine the prevalence of poor SQ in the population and the lifestyle habits that may be associated with it, with a view to designing appropriate interventions for improving SQ. The aim of this study was to examine the prevalence of poor SQ among the population of Salamanca (Spain) and its relationship with specific lifestyle habits

**Method:** A cross-sectional study was carried out between July and November 2019. SQ was studied in 261 patients using the Pittsburgh Sleep Quality Index, and the frequency with which patients performed a series of lifestyle habits was quantified. The association between variables was assessed using multivariate binary logistic regression.

**Results:** Almost half of the study population (48.7%) was found to have poor SQ. Physical exercise was a protective factor against poor SQ (OR = 0.221; CI95%: 0.081-0.603). Risk factors for poor SQ included being disturbed at night (OR = 3.606; CI95%: 1.892-6.872), going to bed preoccupied (OR = 3.145; CI95%: 1.528-6.471), reading trivial material (OR = 2.475; CI95%: 1.208-5.070), and playing video games (OR = 3.639; CI95%: 1.326-9.984).

**Conclusions:** In Salamanca (Spain), almost half of the study population stated that they suffered poor SQ. Although numerous lifestyle habits that may relate to poor SQ were studied, a statistically significant relationship was only found for a few of them.

---

**Keywords:** Sleep Hygiene; Sleep Quality; Community Pharmacy; Healthy Lifestyle Prevalence; Risk Factors.

## Highlights

Poor sleep quality is associated with a decrease in quality of life and a higher risk of suffering pathologies. Sleep hygiene habits are recommended based on their relationship with sleep quality but sometimes that intervention has no significant changes in sleep quality.

This article shows the prevalence of poor sleep quality and its association with lifestyle habits in a population recruited in community pharmacies, in Salamanca (Spain).

A real association is established between some lifestyle habits and subjective sleep quality. New strategies focused on certain habits could be developed thanks to this study.

## Introduction

Disturbed sleep has been linked to cardiovascular and metabolic problems<sup>(1,2)</sup> and shown to have a negative effect on mental illnesses<sup>(3)</sup>. Its high prevalence generates considerable costs for health systems<sup>(4)</sup>. In Spain, at least 20% of the population suffer symptoms of insomnia 3 nights per week, with a higher prevalence among women (23.9%) than among men (17.6%)<sup>(5)</sup>.

Subjective sleep quality (SQ) is the perception individuals have of how they sleep. It is based on a series of subjective evaluations by the patient and on objective sleep-related measurements. The latter include sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication and daytime dysfunction<sup>(6-8)</sup>. To prevent poor SQ and its consequences, strategies other than the use of medication have been investigated (cognitive behavioral therapy, sleep hygiene, etc.). In the long term, these strategies appear to be preferable to hypnotics and have demonstrated patient improvement<sup>(9)</sup>.

Peter Hauri coined the term “sleep hygiene” in 1977 in reference to habits, activities and practices (to encourage or avoid) that need to be considered for achieving adequate SQ<sup>(10)</sup>. Several studies have examined the effect of numerous lifestyle habits on improving SQ<sup>(6,11-13)</sup>. However, the sleep changes thus achieved are not always significant and improvement varies depending on the sleep component<sup>(14-15)</sup> and age<sup>(16,17)</sup>.

Few studies on SQ in the population and the factors possibly associated with it have been conducted in Spain and, as far as we are aware, none has been conducted in the town of Salamanca.

The aim of this study was therefore to study the prevalence of poor SQ among the population of Salamanca and its association with specific lifestyle habits of its residents. In addition, given that many people regularly visit their community pharmacy, these establishments may be the ideal location for recruiting individuals who wish to participate in health-related studies. It is therefore of interest to see if this is the case.

## Methods

### Design and Participants

An observational, descriptive and cross-sectional study was carried out. It included patients over 18 years old who had visited any of 10 community pharmacies in the province of Salamanca between July and November 2019, for whatever reason. Patients who had problems communicating (language issues, deafness, speech impediments, etc.), those who had become parents in the preceding 6 months, and breastfeeding mothers were excluded from the study.

The sample was selected by means of consecutive sampling and sample size was calculated on the basis of simple random sampling, for an expected 20% prevalence of patients with poor SQ<sup>(5)</sup>, with a 95% confidence interval (CI95%), 5% alpha error and 5% accuracy. With these conditions, the minimum sample size required was 246 individuals. Once the minimum sample size had been achieved, patient recruitment continued until the end of the planned recruitment period.

### Main Outcomes

*Sleep quality (SQ)*: SQ was analysed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)<sup>(18)</sup>. This is a questionnaire that evaluates subjective sleep quality in patients. It comprises 24 questions, 19 of which are posed directly to patients and 5 of which are posed to the patient's sleeping partner (the latter are not taken into account in this study). These questions shed light on 7 components of sleep quality: perceived sleep quality, sleep latency, sleep duration, sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication and daytime dysfunction. These 7 components are scored from 0 (not a problem at all) to 3 (a major problem). The final PSQI score thus ranges from 0 to 21. The index furthermore has a cut-off point that classifies patients as good sleepers (PSQI≤5) or poor sleepers (PSQI>5). The questionnaire was validated in Spain by Royuela et al. and demonstrated appropriate validity and reliability. Furthermore, for classification as good or poor sleepers by means of the cut-off point, a sensitivity value of

88.63%, a specificity value of 74.19%, a positive predictive value (PPV) of 73.58% and a negative predictive value (NPV) of 88.95% were obtained<sup>(19)</sup>.

*Lifestyle habits:* participants were asked how frequently they performed specific lifestyle habits that may have a bearing on sleep quality (Table 1). Patients reply options were “Never”, “Almost never” “Sometimes”, “Almost always” and “Always”. Subsequently, frequency was labelled as “Adequate” if the activity was performed “Never” or “Almost never”, and as “Inadequate” if it was performed “Sometimes”, “Almost always” or “Always”.

**Table 1.** Lifestyle factors included in the study

Sleeping on an uncomfortable bed
Sleeping with an uncomfortable pillow
Correct bedroom temperature
Bedroom too bright
Being disturbed by something or someone while asleep
Looking at the clock at night when unable to sleep
Going to bed preoccupied
Using the bed for activities other than sleeping or having sex
Drinking coffee in the 4 hours before going to bed
Drinking alcohol in the 4 hours before going to bed
Going to bed hungry
Going to bed thirsty
Going to bed after a heavy supper
Daytime napping lasting more than one hour during the day
Getting up at the same time every day
Going to bed at the same time every night
Staying in bed after waking up
Working in bed before going to sleep
Taking exercise to the point of sweating in the 4 hours before going to bed
Doing enervating activities before going to sleep
Reading things that you consider important in bed
Reading things that you consider trivial in bed (books, magazines, etc.)
Texting on mobile phone in bed
Watching TV in bed
Listening to the radio/podcasts/music in bed
Playing videogames during the hour before going to sleep
Intense interaction on social media just before going to sleep
Lightweight interaction on social media just before going to sleep

Information was also collected regarding patient age, sex, education level, employment situation and whether they smoked. They were similarly asked if they slept alone or accompanied, and their height and weight were measured. They were asked whether they suffered any of the following conditions: diabetes mellitus, arterial hypertension, cancer, urinary incontinence, anxiety, or depression.

**Data Analysis**

To describe the sample, mean and standard deviation (SD) were used for the quantitative variables and frequency analysis for the qualitative variables. Differences in study variables depending on SQ (Good Sleeper/Poor Sleeper) were compared using the Chi square test or Fisher’s exact test for qualitative variables, and Student’s t-test for quantitative variables.

A multivariate binary logistic regression analysis was subsequently performed to examine the relationship between SQ and lifestyle habits. The Hosmer-Lemeshow test was used to determine goodness-of-



fit (calibration) of the model, and ROC AUC was used to determine the discrimination capacity of the model

## Results

A total of 261 patients were included in the study. 58.6% were female and mean age was 54.8 (SD: 15.7) years old. Mean BMI was 25.6 (SD: 4.1) and 54.0% were overweight or obese (BMI $\geq$ 25). Almost half (48.7%) of the study population were found to have poor SQ. As shown in Table 2, the mean PSQI score for good sleepers was 3.5 (SD: 3.9), and for poor sleepers 9.7 (SD: 3.2) ( $p<0.001$ ). Table 3 shows sample distribution as regards PSQI components. Statistically significant differences between good and poor sleepers were found in all of them. Table 4 shows patient behaviour as regards the lifestyle habits studied.

**Table 2.** Sociodemographic characteristics of the population. Differences between Good and Poor Sleepers.

	Total N=261	Good Sleepers n=134 (51.3%)	Poor Sleepers n=127 (48.7%)	p-value
PSQI; mean (SD)	6.5 (3.9)	3.5(1.2)	9.7(3.2)	>0.001
Gender; n (%)				0.005
Male	108 (41.4)	63 (58.3)	45 (41.6)	
Female	153 (58.6)	71 (46.4)	82 (53.6)	
Age; mean (SD)	54.8 (15.7)	52.1 (15.3)	57.5 (16.6)	0.058
BMI; n (%)				0.264
<24.9	120 (46.0)	63 (52.5)	57 (47.5)	
25-29.9	105 (40.2)	57 (54.3)	48 (45.7)	
$\geq$ 30	36 (13.8)	14 (38.9)	22 (61.1)	
Education level; n (%)				0.248
No education	15 (5.7)	6 (40)	9 (60)	
Primary	53 (20.3)	24 (45.3)	29 (54.7)	
Secondary	39 (14.9)	19 (48.3)	20 (51.2)	
'A' level / Vocational	44 (16.9)	29 (65.9)	15 (34.1)	
University	110 (42.1)	56 (50.9)	54 (49.1)	
Sleeps; n (%)				0.008
Alone	98 (37.5)	40 (40.8)	58 (59.2)	
Accompanied	163 (62.5)	94 (57.66)	69 (42.3)	
Employment situation; n (%)				0.025
Unemployed	22 (8.4)	11 (50)	11 (50)	
Working	152 (58.2)	86 (53.6)	66 (43.4)	
Student	9 (3.4)	7 (77.8)	2 (22.2)	
Retired	78 (29.9)	30 (38.5)	48 (61.5)	
Smoker; n (%)				0.593
No	258 (92.3)	132 (51.2)	126 (48.8)	
Yes	20 (7.7)	2 (66.7)	1 (33.3)	
Diabetes mellitus; n (%)				0.086
No	220 (84.3)	118 (53.6)	102 (46.4)	
Yes	41 (15.7)	16 (39)	25 (61)	
Arterial hypertension; n (%)				0.856
No	172 (65.9)	89 (51.7)	83 (48.3)	
Yes	89 (34.1)	45 (50.6)	44 (49.4)	
Cancer; n (%)				0.130
No	253 (65.9)	132 (52.2)	121 (47.8)	
Yes	89 (34.1)	2 (25)	6 (75)	
Urinary incontinence; n (%)				0.004
No	250 (95.8)	133 (53.2)	117 (46.8)	
Yes	11 (4.2)	1 (9.1)	10 (90.9)	

	<b>Total N=261</b>	<b>Good Sleepers n=134 (51.3%)</b>	<b>Poor Sleepers n=127 (48.7%)</b>	<b>p-value</b>
Anxiety; n (%)				<0.001
No	224 (85.8)	125 (55.8)	99 (44.2)	
Yes	37 (14.2)	9 (24.3)	28 (75.7)	
Depression; n (%)				0.014
No	241 (92.3)	129 (53.5)	112 (46.5)	
Yes	20 (7.7)	5 (25)	15 (75)	

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index; SD: Standard Deviation; BMI: Body mass index.

**Table 3.** Characteristics of the sample according to the components of Sleep Quality.

<b>PSQI Component</b>	<b>Total (n=261)</b>	<b>Good Sleepers n=134 (51.3%)</b>	<b>Poor Sleepers n=127 (48.7%)</b>	<b>p-value</b>
Perceived Sleep Quality; n (%)				<0.001
Very good	46 (17.6)	39 (84.8)	7 (15.2)	
Fairly good	150 (57.5)	91 (60.7)	59 (39.3)	
Fairly bad	58 (22.2)	4 (6.9)	54 (42.5)	
Very bad	7 (2.7)	-	7 (5.5)	
Sleep Latency (minutes); n (%)				<0.001
< 15	54 (20.7)	38 (70.4)	16 (29.6)	
16-30	119 (45.6)	83 (69.7)	36 (30.3)	
31-60	57 (21.8)	12 (21.1)	45 (78.9)	
>60	31 (11.9)	1 (3.2)	30 (96.8)	
Sleep Duration; n (%)				<0.001
>7 hours	143 (54.8)	107 (74.8)	36 (25.2)	
6-7 hours	75 (28.7)	26 (34.7)	49 (65.3)	
5-6 hours	27 (10.3)	1 (3.7)	26 (96.3)	
<5 hours	16 (6.1)	0 (0)	16 (100)	
Sleep Efficiency; n (%)				<0.001
≥85%	165 (63.2)	120 (72.7)	45 (27.3)	
75-84%	48 (18.4)	14 (29.2)	34 (70.8)	
65-74%	20 (7.7)	0 (0)	20 (100)	
<65%	28 (10.7)	0 (0)	28 (100)	
Sleep Disturbances (PSQI score); n (%)				<0.001
0	4 (1.5)	4 (100)	0 (0)	
1-9	148 (56.7)	105 (70.9)	43 (29.1)	
10-18	98 (37.5)	25 (25.5)	73 (74.5)	
19-27	11 (4.2)	0 (0)	11 (100)	
Use of sleep medication; n (%)				<0.001
Not during the past month	191 (73.2)	128 (67.0)	63 (33.0)	
<1 time a week	13 (5.0)	2 (15.4)	11 (84.6)	
Once or twice a week	10 (3.8)	3 (30)	7 (70.0)	
≥3 times a week	47 (18.0)	1 (2.1)	46 (97.9)	
Daytime dysfunction; n (%)				<0.001
Not a problem at all	128 (49.0)	90 (70.3)	38 (29.7)	
A very minor problem	90 (34.5)	40 (44.4)	50 (55.6)	
Something of a problem	36 (13.8)	4 (11.1)	32 (88.9)	
A major problem	7 (2.7)	0 (0)	7 (100)	

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index.

**Table 4.** Frequency of lifestyle habits among sample patients (n=261).

How often...	ADEQUATE		INADEQUATE		
	N; n (%)	AN; n (%)	S; n (%)	AA; n (%)	A; n (%)
do you find your bed uncomfortable?	134 (51.3)	71 (27.2)	50 (19.2)	4 (1.5)	2 (0.8)
do you find your pillow uncomfortable?	108 (41.4)	70 (26.8)	70 (26.8)	10 (3.8)	3 (1.1)
do you find that the temperature in your bedroom is not appropriate?	78 (29.9)	72 (27.6)	98 (37.5)	12 (4.6)	1 (0.4)
do you sleep somewhere where there is too much light?	164 (62.8)	69 (26.4)	23 (8.8)	3 (1.1)	2 (0.8)
are you disturbed while sleeping?	86 (33.0)	55 (21.1)	66 (25.3)	29 (11.1)	25 (9.6)
do you look at the clock when unable to sleep?	61 (23.4)	59 (22.6)	84 (32.2)	26 (10.0)	31 (11.9)
do you go to bed worrying about something?	35 (13.4)	38 (14.6)	117 (44.8)	48 (18.4)	23 (8.8)
do you use your bed for activities other than sleeping or having sex?	174 (66.7)	30 (11.5)	38 (14.6)	10 (3.8)	9 (3.4)
do you drink coffee in the 4 hours before going to bed?	188 (72.0)	39 (14.9)	28 (10.7)	3 (1.1)	3 (1.1)
do you drink 2 or more glasses of wine/beer in the 4 hours before going to bed?	167 (64.0)	42 (16.1)	44 (16.9)	7 (2.7)	1 (0.4)
do you drink spirits or a shot in the 4 hours before going to bed?	194 (74.3)	48 (18.4)	18 (6.9)	-	1 (0.4)
do you go to bed hungry?	186 (71.3)	55 (21.1)	19 (7.3)	-	1 (0.4)
do you go to bed thirsty?	186 (71.3)	59 (22.6)	13 (5.0)	1 (0.4)	2 (0.8)
do you feel too full after supper before going to sleep (heavy evening meal)?	132 (50.6)	72 (27.6)	51 (19.5)	4 (1.5)	2 (0.8)
do you nap for longer than 1 hour?	104 (39.8)	66 (25.3)	71 (27.2)	11 (4.2)	9 (3.4)
do you get up at the same time every day?	7 (2.7)	9 (3.4)	35 (13.4)	159 (60.9)	51 (19.5)
do you go to bed at the same time every night?	5 (1.9)	17 (6.5)	45 (17.5)	175 (67.0)	19 (7.3)
do you stay in bed after waking up?	60 (23.0)	70 (26.8)	75 (28.7)	34 (13.0)	22 (8.4)
do you work in bed before going to sleep?	221 (84.7)	15 (5.7)	20 (7.7)	4 (1.5)	1 (0.4)
do you take exercise to the point of sweating in the 4 hours before going to bed?	186 (71.3)	33 (13.6)	28 (10.7)	10 (3.8)	4 (1.5)
do you do enervating activities before going to sleep?	135 (51.7)	69 (26.4)	49 (18.8)	8 (3.1)	-
do you read things that you consider important in bed?	138 (52.9)	44 (16.9)	60 (23.0)	10 (3.8)	9 (3.4)
do you read things that you consider trivial in bed?	138 (52.8)	39 (14.9)	64 (24.5)	16 (6.1)	4 (1.5)
do you text on your mobile in bed?	141 (54.0)	31 (11.9)	48 (18.4)	23 (8.8)	18 (6.9)
do you watch TV in bed?	176 (67.4)	23 (8.8)	32 (12.3)	17 (6.5)	13 (5.0)
do you listen to the radio/podcasts/music in bed?	142 (54.4)	24 (9.2)	54 (20.7)	16 (6.1)	25 (9.6)
do you play video games in the hour before going to sleep?	216 (82.8)	14 (5.4)	17 (6.5)	10 (3.8)	4 (1.5)
do you have intense interaction on social media just before going to sleep?	166 (63.6)	31 (11.9)	41 (15.7)	14 (5.4)	9 (3.4)
do you use social media for trivial activities just before going to sleep?	151 (57.9)	31 (11.9)	54 (20.7)	21 (8.0)	4 (1.5)

N: Never; AN: Almost never; S: Sometimes; AA: Almost always; A: Always.

The multivariate analysis revealed a statistically significant relationship between being a “poor sleeper” and age (OR=1.032; CI95%:1.003-1.061), but the relationship between SQ and sex was not found to be significant. Patients who slept accompanied had a 52.1% lower risk of being a “poor sleeper” than patients who slept alone (OR=0.479; CI95%: 0.255-0.901). As regards comorbidities among patients, those with urinary incontinence were at 20 times higher risk of being a “poor sleeper” than patients not affected by this condition (OR=20.001; CI95%:2.055-194.771), and the risk for patients suffering anxiety was 3.950 times higher than for patients not affected by this condition (OR: 3.950; CI95%:1.585-9.840). Patients with diabetes mellitus had a 3.405 times higher risk than non-diabetic patients (OR: 3.405; CI95%: 1.347-8.607). Arterial hypertension and drinking coffee were not found to be risk factors (OR = 0.535; CI95%: 0.234-1.226 and OR = 0.406; CI95%: 0.149-1.107 respectively); they were however kept in the final multivariate analysis to serve as confounding variables. The other comorbidities among patients showed no statistically significant relationship with SQ. Physical exercise was a protective factor against poor SQ (OR = 0.221; CI95%: 0.081-0.603) and risk factors for poor SQ were being disturbed at night (OR = 3.606; CI95%: 1.892-6.872), going to bed preoccupied (OR = 3.145; CI95%: 1.528-6.471), reading trivial material (OR = 2.475; CI95%: 1.208-5.070), and playing video games (OR = 3.639; CI95%: 1.326-9.984). The Hosmer-Lemeshow value for this model was 4.682 (p=0.791) and AUC was 0.829 (CI95%: 0.780-0.879) (Table 5).

**Table 5.** Association between Sleep Quality and patient frequency of lifestyle habits.

	Raw OR	CI95%	Corrected OR	CI95%
Gender			-	-
Male	1			
Female	1.617	0.983-2.659		
Age	1.023	1.006-1.040	1.032	1.003-1.061
BMI			-	-
>25	1			
>30	0.931	0.551-1.574		
≤30	1.737	0.821-3.713		
Education level			-	-
No education	1			
Prim/Sec	0.760	0.250-2.308		
'A' / VT / University	0.541	0.184-1.595		
Sleeps				
Alone	1		1	
Accompanied	0.506	0.304-0.842	0.479	0.255-0.901
Employment situation			-	-
Unemployed	1			
Working	0.767	0.314-1.878		
Student	0.286	0.048-1.694		
Retired	1.600	0.617-4.146		
Smoker			-	-
No	1			
Yes	0.524	0.047-5.849		
Diabetes mellitus				
No	1		1	
Yes	1.808	0.915-3.572	3.405	1.347-8.607
AH				
No	1		1	
Yes	1.048	0.628-1.749	0.535	0.234-1.226
Cancer			-	-
No	1			
Yes	3.273	0.648-16.524		

	Raw OR	CI95%	Corrected OR	CI95%
Urinary incontinence				
No	1		1	
Yes	0.088	0.011-0.698	20.004	2.055-194.771
Anxiety				
No	1		1	
Yes	3.928	1.772-8.707	3.950	1.585-9.840
Depression				
No	1		-	-
Yes	3.455	1.217-9.808		
Uncomfortable bed				
No	1		-	-
Yes	1.861	1.019-3.400		
Uncomfortable pillow				
No	1		-	-
Yes	1.848	1.089-3.134		
Correct temperature				
No	1		-	-
Yes	1.285	0.786-2.101		
Light				
No	1		-	-
Yes	0.770	0.349-1.698		
Disturbed				
No	1		1	
Yes	3.048	1.838-5.055	3.606	1.892-6.872
Clock				
No	1		-	-
Yes	2.472	1.499-4.077		
Preoccupied				
No	1		1	
Yes	3.501	1.941-6.314	3.145	1.528-6.471
Sex				
No	1		-	-
Yes	1.469	0.813-2.652		
Caffeine				
No	1		1	
Yes	0.279	0.121-0.643	0.406	0.149-1.107
Wine				
No	1		-	-
Yes	0.726	0.393-1.341		
Spirits				
No	1		-	-
Yes	0.593	0.226-1.558		
Herbal medicines				
No	1		-	-
Yes	3.192	1.470-6.930		
Hungry				
No	1		-	-
Yes	1.643	0.649-4.164		
Thirsty				
No	1		-	-
Yes	2.447	0.825-7.251		
Heavy evening meal				
No	1		-	-
Yes	1.341	0.744-2.418		

	Raw OR	CI95%	Corrected OR	CI95%
Naps				
No	1		-	-
Yes	0.609	0.364-1.020		
Time getting up				
No	1		-	-
Yes	1.626	0.573-4.613		
Time going to bed				
No	1		-	-
Yes	1.409	0.580-3.420		
Staying in bed				
No	1		-	-
Yes	1.564	0.959-2.549		
Working in bed				
No	1		-	-
Yes	1.661	0.717-3.847		
Physical exercise				
No	1		1	
Yes	0.413	0.204-0.836	0.221	0.081-0.603
Enervating activities				
No	1		-	-
Yes	0.855	0.475-1.542		
Trivial reading				
No	1		-	-
Yes	1.614	0.948-2.749		
Important reading				
No	1		1	
Yes	1.654	0.979-2.793	2.475	1.208-5.070
Use mobile				
No	1		-	-
Yes	1.202	0.720-2.006		
TV				
No	1		-	-
Yes	0.986	0.557-1.744		
Radio				
No	1		-	-
Yes	1.202	0.725-1.991		
Video games				
No	1		1	
Yes	1.537	0.720-3.283	3.639	1.326-9.984
Social networks interaction				
No	1		-	-
Yes	0.837	0.475-1.474		
Social networks no interaction				
No	1		-	-
Yes	0.901	0.531-1.528		

BMI: Body Mass Index; 'A': 'A' level, VT: Vocational Training. Hosmer–Lemeshow test: 4.682 (p=0.791); Cox & Snell R<sup>2</sup>= 0.311; Nagelkerke R<sup>2</sup> = 0.415; AUC: 0.829 (CI95%: 0.780-0.879)

## Discussion

One of the questions that this study aimed to clarify was whether community pharmacies may be an appropriate place to make assessments. The short period of time required to recruit the sample size,

the large number of pharmacies and their distribution across the region, pharmacist training and patient trust in their pharmacist make community pharmacies an ideal place for conducting epidemiological studies, such as research into SQ, that require a large proportion of the population to be recruited without investing major effort.

This study revealed a high prevalence of patients with poor SQ (48.7%) among the population of Salamanca. Prevalence is higher than that found in other studies carried out in Spain using the same SQ measurement method (PSQI)<sup>(16,20)</sup>. However, these studies were conducted in other areas of the country, and it was not possible to establish the reasons for this difference in prevalence.

There are, unsurprisingly, considerable differences in the SQ dimensions measured using PSQI. Good sleepers perceived their sleep as “fairly good” or “very good”, whilst poor sleepers perceived it as “fairly poor” or “very poor”. Similarly, better values for sleep latency, sleep duration and sleep efficiency were obtained among good sleepers than among poor sleepers. Poor sleepers experienced more sleep disturbances, more daytime dysfunction and took more sleep medication. In this last respect, a comment must be made here: it is logical to think that patients who needed medication were those who had problems sleeping. However, after one month (the period over which SQ was measured using PSQI), patients taking such medication continued to report that they were suffering poor SQ. It may therefore be stated that the therapeutic strategy prescribed for treating sleep issues was ineffective, and that the pharmacist should have suggested that the patient saw their general practitioner for treatment review<sup>(21)</sup>.

Madrid-Valero et al. found significant differences in SQ in the Spanish population depending on age and gender<sup>(16)</sup>. These results match those found in this study as regards age, but not gender. Gender-related differences may have been eclipsed in the multivariate analysis by the effect of other study variables, because the bivariate analysis (Table 1) shows a clear difference in SQ according to gender.

Caffeine is widely consumed around the world. Yet despite this, evidence of the extent to which it affects sleep is not clear and depends on the amount of caffeine consumed and the tolerance and sensitivity of the person consuming it. Although high doses (several cups of coffee) shortly before going to bed may hinder sleep, there is no evidence in the non-clinical population that low or moderate consumption hinders sleep<sup>(22)</sup>. This may account for why, in this study, no statistically significant relationship is found between SQ and consuming caffeine a few hours prior to going to bed. In any case, this variable is shown to be a confounding variable in the presence of AH, and for this reason it was kept in the logistic model.

By contrast, the consumption of high doses of nicotine whether in the form of cigarettes, tablets or patches has been associated with sleep disorders<sup>(23)</sup>. However, the acute nervousness caused by stopping smoking has negative effects on sleep and, in the long term, there is no evidence that stopping smoking is beneficial for improving SQ<sup>(22)</sup>. Our study found no correlation between SQ and tobacco consumption. This could be explained by the low number of smokers in the study sample. Given that there are increasingly fewer smokers in Spain<sup>(24)</sup>, this may become a fairly insignificant risk factor in the near future.

The consumption of alcohol has also been shown to cause sleep disturbances, and recommendations range from avoiding high consumption of alcohol to not drinking at all before going to bed<sup>(10)</sup>. In addition, subsequent studies found that in people who are not alcohol-dependent, drinking alcohol (even a small amount) before going to bed may affect their sleep that night, although this will also depend on individual tolerance<sup>(22)</sup>. The majority of the study population either do not drink alcohol at all or only very occasionally, and therefore although they might experience poor sleep on a given night, this does not appear to be sufficient reason for them to describe their SQ as poor over the preceding month. This would account for the fact that the questions relating to alcohol consumption in this study show no relationship with SQ.

Another lifestyle habit highly recommended for improving SQ is physical exercise, although it should not be taken too near bedtime<sup>(10)</sup>. However, more recent pieces of research agree that physical exercise improves SQ<sup>(20)</sup>, even when taken shortly before going to bed<sup>(22)</sup>. It has also been shown to improve SQ

in insomnia patients<sup>(25)</sup>. In our initial hypothesis, we posited that exercise was a predictive factor for SQ, and in this respect the results obtained matched the data expected.

Naps have been widely studied in scientific literature as having a possible effect on sleep, although there does not seem to be any clear link between daytime napping and broken nights<sup>(22)</sup>. The data obtained in this study support this observation. It must nevertheless be borne in mind that the question was framed in terms of naps lasting longer than one hour, so this result must be interpreted with caution.

Another of the most widely-made recommendations for achieving good SQ was to reduce stress levels before going to sleep, which is why individuals are encouraged not to do any activities that make them nervous or worried, but rather some kind of relaxing activity before going to bed<sup>(10)</sup>. Stress has indeed been found to cause problems getting to sleep and staying asleep<sup>(26)</sup>. This is why study participants were asked about activities such as reading things that they found important or not, watching TV, listening to the radio, etc. All such activities may favour or hinder proper sleep. Listening to relaxing music does not have the same effect as watching a football match. In any case, most of these activities were found not to have any relationship with SQ in this study, not even those relating to use of new technologies. This may be due to the highly general nature of the questions, which allowed subjects to use their own judgement when interpreting what they considered important or stressful. On the other hand, very few participants stated that they did these types of activities, which made it difficult to determine whether their effects on SQ were significant. Only playing video games and reading material that the participant considered trivial were found to be risk factors for poor SQ.

In addition to the foregoing, new technologies must be considered today. Their negative effect on SQ has not been clearly demonstrated<sup>(27)</sup>. It must be emphasised that the majority of research looking at the use of technology and its relationship with sleep only analyses how often it is used before going to sleep<sup>(27)</sup>, not why it is used<sup>(28)</sup>. This study investigated the frequency and intensity of technology use-related activities but even so, in our model only playing video games was found to have a significant bearing on SQ. Playing video games before going to sleep appear to cause a state of excitation not conducive to sleep; this might not be caused by other activities such as reading emails or news on social networks. However, the study by Carter et al<sup>(29)</sup> showed that the use of technology among children and young people did have a considerable bearing. This fact was perhaps not observed in our study given the different age of the study population.

Several limitations must be considered for our study results to be correctly interpreted. Firstly, it must be borne in mind that given the type of study design used (cross-sectional), no causal relationship can be established between the variables analysed and poor SQ. However, the results do provide an overview of the current situation with regard to SQ in the population of Salamanca. It would be of interest to conduct prospective studies that enable causal relationships between lifestyle habits and poor SQ to be identified. Secondly, conducting this study in community pharmacies entails a potential selection bias, since people who visit such establishments usually have health issue; only in a few cases was this not so. Caution must therefore be exercised when extrapolating results.

In future research, it may be of interest to conduct longitudinal studies that enable causal relationships to be identified between specific lifestyle habits and poor SQ. Moreover, studying each lifestyle habit separately as regards time of day, frequency and intensity and comparing between groups may well clear up many of the existing doubts surrounding the lifestyle habits mentioned and poor SQ. This study shows that SQ can be assessed in community pharmacies. However, further research is needed to explore whether pharmaceutical interventions can improve SQ in the population.

## Conclusion

Studying SQ was considered important because it is a factor that directly affects quality of life among the population. In the Spanish town of Salamanca, almost half of the study population stated that they suffered poor SQ. Although numerous lifestyle habits that may relate to poor SQ were studied, a statistically significant relationship was only found for a few of them. It was shown that physical exercise is



a factor that protects against poor SQ, and being disturbed at night, going to bed preoccupied, reading trivial material and playing video games were risk factors for poor SQ. Other risk factors identified were Type II diabetes, anxiety and urinary incontinence. This notwithstanding, other studies with more tailored designs are required to demonstrate causality between the predictive variables analysed and SQ. In addition, community pharmacies appear to be a suitable place for conducting these types of study, given that they are found all over Spain and the people visiting them are willing to participate in activities suggested by their pharmacist.

## References

1. Cespedes EM, Dudley KA, Sotres-Alvarez D, Zee PC, Daviglius ML, Shah NA, et al. Joint associations of insomnia and sleep duration with prevalent diabetes: The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Diabetes*. 2016 May;8(3):387. Doi: 10.1111/1753-0407.12308
2. Grandner MA, Jackson NJ, Pak VM, Gehrman PR. Sleep disturbance is associated with cardiovascular and metabolic disorders. *J Sleep Res*. 2012 Aug;21(4):427. Doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00990.x
3. Goldman-Mellor S, Gregory AM, Caspi A, Harrington H, Parsons M, Poulton R, et al. Mental Health Antecedents of Early Midlife Insomnia: Evidence from a Four-Decade Longitudinal Study. *Sleep*. 2014;37(11):1767–75. Doi: 10.5665/sleep.4168
4. Hillman D, Mitchell S, Streatfeild J, Burns C, Bruck D, Pezzullo L. The economic cost of inadequate sleep. *Sleep*. 2018 01;41(8):1–13. Doi: 10.1093/sleep/zsy083
5. Ohayon MM, Sagales T. Prevalence of insomnia and sleep characteristics in the general population of Spain. *Sleep Med*. 2010 Dec;11(10):1010–8. Doi: 10.1016/j.sleep.2010.02.018
6. Brasure M, MacDonald R, Fuchs E, Olson CM, Carlyle M, Diem S, et al. Management of Insomnia Disorder [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2015. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343503/>
7. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989 May 1;28(2):193–213. Doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
8. Krystal AD, Edinger JD. Measuring sleep quality. *Sleep Med*. 2008 Sep;9 Suppl 1:S10–17. Doi: 10.1016/S1389-9457(08)70011-X
9. Taylor DJ, Schmidt-Nowara W, Jessop CA, Ahearn J. Sleep Restriction Therapy and Hypnotic Withdrawal versus Sleep Hygiene Education in Hypnotic Using Patients with Insomnia. *J Clin Sleep Med*. 2010 Apr 15;06(02):169–75. Doi: 10.5664/jcsm.27767
10. Stepanski EJ, Wyatt JK. Use of sleep hygiene in the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. 2003 Jun;7(3):215–25. Doi: 10.1053/smr.2001.0246
11. Duman M, Timur Taşhan S. The effect of sleep hygiene education and relaxation exercises on insomnia among postmenopausal women: A randomized clinical trial. *Int J Nurs Pract*. 2018 Aug;24(4):e12650. Doi: 10.1111/ijn.12650
12. Pereira FH, Trevisan DD, Lourenço DS, Silva JB, Lima MHM. Effect of Educational Strategies on the Sleep Quality of People with Diabetes: Randomized Clinical Trial. *Aquichan*. 2019 Aug;19(3):e1932. Doi: 10.5294/aqui.2019.19.3.2
13. Trauer JM, Qian MY, Doyle JS, Rajaratnam SMW, Cunnington D. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 4;163(3):191–204. Doi: 10.7326/M14-2841
14. Haynes J, Talbert M, Fox S, Close E. Cognitive Behavioral Therapy in the Treatment of Insomnia. *South Med J*. 2018 Feb;111(2):75–80. Doi: 10.14423/SMJ.0000000000000769

15. Friedrich A, Schlarb AA. Let's talk about sleep: a systematic review of psychological interventions to improve sleep in college students. *J Sleep Res.* 2018 Feb;27(1):4–22. Doi: 10.1111/jsr.12568
16. Madrid-Valero JJ, Martínez-Selva JM, Ribeiro do Couto B, Sánchez-Romera JF, Ordoñana JR. Age and gender effects on the prevalence of poor sleep quality in the adult population. *Gac Sanit.* 2017 Feb;31(1):18–22. Doi: 10.1016/j.gaceta.2016.05.013
17. McCrae CS, Rowe MA, Dautovich ND, Lichstein KL, Durrence HH, Riedel BW, et al. Sleep Hygiene Practices in Two Community Dwelling Samples of Older Adults. *Sleep.* 2006 Dec 1;29(12):1551–60. Doi: 10.1093/sleep/29.12.1551
18. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989 May;28(2):193–213. Doi: 10.1016/0165-1781(89)90047-4
19. Royuela A, Macías Fernández J. Propiedades clinimétricas de la versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño.* 1997;9:81–94.
20. Jurado-Fasoli L, De-la-O A, Molina-Hidalgo C, Migueles JH, Castillo MJ, Amaro-Gahete FJ. Exercise training improves sleep quality: A randomized controlled trial. *Eur J Clin Invest.* 2020 Mar;50(3):e13202. Doi: 10.1111/eci.13202
21. Krystal AD, Prather AA, Ashbrook LH. The assessment and management of insomnia: an update. *World Psychiatry.* 2019;18(3):337–52. Doi: 10.1016/S1389-9457(08)70011-X
22. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The Role of Sleep Hygiene in Promoting Public Health: A Review of Empirical Evidence. *Sleep Med Rev.* 2015 Aug;22:23–36. Doi: 10.1016/j.smr.2014.10.001
23. Jaehne A, Loessl B, Bárkai Z, Riemann D, Hornyak M. Effects of nicotine on sleep during consumption, withdrawal and replacement therapy. *Sleep Med Rev.* 2009 Oct;13(5):363–77. Doi: 10.1016/j.smr.2008.12.003
24. Villalbí JR, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E, et al. El control del tabaquismo en España: situación actual y prioridades. *Rev Esp Salud Pública [Internet]* 2019;93:e201907044. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1135-57272019000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1135-57272019000100014&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
25. Banno M, Harada Y, Taniguchi M, Tobita R, Tsujimoto H, Tsujimoto Y, et al. Exercise can improve sleep quality: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 2018 Jul 11;6:e5172. Doi: 10.7717/peerj.5172
26. Kim EJ, Dimsdale JE. The effect of psychosocial stress on sleep: a review of polysomnographic evidence. *Behav Sleep Med.* 2007;5(4):256–78. Doi: 10.1080/15402000701557383
27. Bhat S, Pinto-Zipp G, Upadhyay H, Polos PG. “To sleep, perchance to tweet”: in-bed electronic social media use and its associations with insomnia, daytime sleepiness, mood, and sleep duration in adults. *Sleep Health.* 2018 Apr;4(2):166–73. Doi: 10.1016/j.sleh.2017.12.004
28. Amez S, Vujić S, Soffers P, Baert S. Yawning while scrolling? Examining gender differences in the association between smartphone use and sleep quality. *J Sleep Res.* 2020; 29:e12971. Doi: 10.1111/jsr.12971
29. Carter B, Rees P, Hale L, Bhattacharjee D, Paradkar MS. Association Between Portable Screen-Based Media Device Access or Use and Sleep Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2016 Dec 1;170(12):1202. Doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.2341

doi: 10.30827/ars.v64i1.26725

Artículos originales

## Seguridad y tolerabilidad de cabozantinib en cáncer renal y hepatocarcinoma

### Safety and tolerability of cabozantinib in renal cancer and hepatocarcinoma

Tania González Furelos<sup>1</sup>  0000-0002-0190-2802

Eva Fraga Bueno<sup>1</sup>  0000-0002-2799-0994

Iria Rodríguez Legazpi<sup>1</sup>  0000-0001-8582-4444

Isaura Rodríguez Penín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia, Área Sanitaria de Ferrol, A Coruña, España.

---

#### Correspondencia

Tania González Furelos

[tania.gonzalez.furelos@sergas.es](mailto:tania.gonzalez.furelos@sergas.es)

---

**Recibido:** 27.11.2022

**Aceptado:** 10.12.2022

**Publicado:** 20.12.2022

---

#### Financiación

Este artículo no necesitó financiación ni fondos adicionales.

---

#### Conflicto de intereses

Todos los autores declaran la ausencia de conflicto de intereses.

## Resumen

**Introducción:** Cabozantinib es un fármaco indicado en el tratamiento de cáncer renal y hepatocarcinoma con eficacia demostrada en ensayos clínicos. Sin embargo, cuando analizamos su perfil de seguridad, los propios ensayos pivotaes muestran un elevado porcentaje de efectos adversos, siendo necesario en muchos casos reducir la dosis o interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad. Por ello, nuestro estudio pretende analizar la tolerabilidad y seguridad de cabozantinib en nuestra población.

**Método:** Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se evaluaron diferentes variables relacionadas con la seguridad y tolerabilidad del fármaco. Para valorar la toxicidad se utilizaron los criterios del National Cancer Institute (CTCAE versión 5.0). La tolerancia se evaluó basándose en la presencia de efectos adversos durante el tratamiento con cabozantinib. Se realizó un análisis estadístico descriptivo e inferencial de los datos.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 17 pacientes (edad media: 63,5 años). Todos ellos presentaron efectos adversos. Las principales toxicidades presentadas de cualquier grado fueron astenia, diarrea, toxicidad cutánea, hipomagnesemia, hipertransaminemia y síndrome palmo-plantar. Un 41,2% fueron de grado 3, siendo las principales reacciones adversas la hipertransaminemia y la hipomagnesemia. Un 23,5% necesitaron un ingreso hospitalario debido a la toxicidad del fármaco. Un 94,1% de pacientes precisaron reducción de dosis por toxicidad a 40 mg.

**Conclusiones:** Cabozantinib presenta un perfil de seguridad poco favorable con un alto porcentaje de efectos adversos que obligan a la reducción de dosis o a la interrupción del tratamiento.

---

**Palabras clave:** Cabozantinib; Carcinoma de células renales; Efectos de los fármacos; Neoplasias hepáticas.

## Abstract

**Introduction:** Cabozantinib is a drug indicated for the treatment of renal cancer and hepatocarcinoma with proven efficacy in clinical trials. However, when we analyze its safety profile, the pivotal trials themselves show a high percentage of adverse effects, making it necessary in many cases to reduce the dose or interrupt treatment due to toxicity. Therefore, our study aims to analyze the tolerability and safety of cabozantinib in our population.

**Method:** Observational, retrospective and single-center study. Different variables related to the safety and tolerability of the drug were evaluated. To assess toxicity, the National Cancer Institute criteria (CTCAE version 5.0) were used. Tolerance was assessed based on the presence of adverse effects during treatment with cabozantinib. A descriptive and inferential statistical analysis of the data was performed.

**Results:** A total of 17 patients were included (mean age: 63.5 years old). All of them presented adverse effects. The main toxicities presented of any grade were asthenia, diarrhea, skin toxicity, hypomagnesemia, hypertransaminemia, and palmoplantar syndrome. 41.2% were grade 3 toxicity, the main adverse reactions being hypertransaminemia and hypomagnesemia. Hospital admission due to drug toxicity was required by 23.5%. Dose reduction to 40 mg due to toxicity was required by 94.1% of patients.

**Conclusions:** Cabozantinib has an unfavorable safety profile with a high percentage of adverse effects that require dose reduction or treatment interruption.

---

**Keywords:** Cabozantinib; Carcinoma, Renal Cell; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Carcinoma, Hepatocellular.

## Puntos clave

Actualmente son varios los estudios, además de los ensayos clínicos, que aportan evidencia sobre la seguridad y tolerancia de cabozantinib. En ellos se muestra un perfil no muy favorable del fármaco con alto porcentaje de eventos adversos.

Se pretende conocer la tolerancia de cabozantinib en vida real, aportando mayor evidencia sobre esto en dos patologías diferentes, mediante un análisis general de los datos, así como por subgrupos.

Los resultados pueden ayudar en la prescripción del fármaco y/o en su retirada. Cuanto mayor es el conocimiento sobre la seguridad del fármaco mejor se puede prevenir y solventar las reacciones adversas que puedan aparecer en los pacientes y por lo tanto mejorar la calidad de vida de los pacientes.

## Introducción

Cabozantinib es un fármaco inhibidor de múltiples receptores tirosin quinasa implicados en el crecimiento tumoral y la angiogénesis, como los receptores de MET (proteína receptora del factor de crecimiento de hepatocitos), AXL (receptor GAS6) o VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular). Está indicado en el tratamiento del carcinoma hepatocelular (CHC), en el carcinoma de células renales (CCR) y en carcinoma diferenciado de tiroides (CDT). La dosis habitual de cabozantinib en monoterapia es de 60 mg cada 24 horas por vía oral, pudiendo reducirse en caso de presentar toxicidad relacionada con el tratamiento<sup>(1)</sup>.

Según las últimas recomendaciones, el CHC avanzado se trata en primera línea con bevacizumab y atezolizumab, o sorafenib cuando dicha combinación está contraindicada<sup>(2)</sup>. Tras la progresión a sorafenib, una de las opciones recomendadas de terapia sistémica es cabozantinib, debido a la inhibición de los receptores de MET, AXL y VEGF, implicados en la progresión del CHC, aunque cabozantinib no dispone de financiación en España en la actualidad<sup>(5)</sup>.

Con la irrupción de la inmunoterapia, el manejo del CCR avanzado cambió completamente. En la actualidad, diferentes guías recomiendan en primera línea combinaciones de inhibidores de los puntos de control inmunitario en combinación con inhibidores de receptores tirosin quinasa anti-VEGF, entre las que se encuentra la combinación de nivolumab con cabozantinib. Por otra parte, cabozantinib continúa siendo una opción en monoterapia, tanto en primera línea cuando no se pueden utilizar las combinaciones más recomendadas, como en líneas sucesivas<sup>(6-8)</sup>. A pesar de ello, en España, actualmente solo dispone de financiación después del tratamiento con terapia dirigida frente a VEGF<sup>(5)</sup>.

Son varios los ensayos clínicos que evidencian la eficacia de cabozantinib en ambas patologías, mostrando aumentos en supervivencia libre de progresión (SLP) y también ligeras mejorías en supervivencia global (SG).

Así, en hepatocarcinoma, el ensayo clínico CELESTIAL muestra unos resultados favorables a cabozantinib frente a placebo en segunda línea tras sorafenib (SLP 5,2 vs. 1,9 meses y SG 10,2 vs. 8,0 meses)<sup>(9)</sup>.

Si hablamos de cáncer renal, el primer ensayo clínico, CABOSUN, obtuvo resultados favorables a cabozantinib frente a sunitinib en primera línea (SLP 8,2 vs. 5,6; SG 30,3 vs. 21,8 meses)<sup>(10)</sup>. El ensayo CheckMate R9 evaluó la eficacia y seguridad de nivolumab en combinación con cabozantinib en primera línea frente a sunitinib, y nuevamente los resultados se muestran favorables a la combinación de cabozantinib con nivolumab (16,6 vs. 8,3 meses de SLP)<sup>(11)</sup>. Por último, el ensayo METEOR obtiene asimismo resultados favorables a cabozantinib frente a everolimus en 2ª línea (SLP 7,4 vs. 3,8 meses y SG de 21,4 vs. 16,5 meses)<sup>(12,13)</sup>.

Sin embargo, cuando analizamos el perfil de seguridad del fármaco, los propios ensayos pivotaes muestran un elevado porcentaje de efectos adversos. Esta mala tolerancia parece ser independiente de la patología, ya que tanto en CHC como en CCR se vio un elevado porcentaje de efectos adversos, en su gran mayoría de grado 3-4, siendo necesario en muchos casos reducir la dosis o interrumpir el tratamiento debido a la toxicidad<sup>(9,10,12-14)</sup>.

Estos datos se confirman en diversos estudios de cabozantinib en vida real<sup>(15-20)</sup> que muestran unos resultados similares a los obtenidos en los ensayos pivotaes, lo que parece mostrar que cabozantinib es un fármaco con un elevado porcentaje de efectos adversos, que precisa reducciones de dosis e interrupciones de tratamiento para una mayor tolerabilidad. Por ello, nuestro estudio pretende analizar la tolerabilidad y seguridad de cabozantinib en nuestra población.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con cabozantinib en un área sanitaria que atiende a 175.172 pacientes. Se obtuvo la aprobación del protocolo de estudio por el Comité de Ética e Investigación de Galicia.

El período de estudio comprendió desde marzo de 2018 hasta marzo de 2022.

Los pacientes incluidos fueron pacientes diagnosticados de CHC y/o CCR tratados con cabozantinib.

Se incluyeron la totalidad de pacientes de forma consecutiva. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes en los que la duración del tratamiento fuese menor o igual a 28 días.

Los datos se extrajeron del programa de prescripción electrónica (Silicon®) y de la historia clínica electrónica (IANUS®) de cada paciente.

Las variables incluidas fueron: variables demográficas (edad, sexo); variables relacionadas con la patología [diagnóstico, edad al diagnóstico, estadio del tumor al inicio del tratamiento con cabozantinib, estado funcional (PS) según la escala ECOG]; variables relacionadas con el tratamiento (número de líneas previas, duración del tratamiento con cabozantinib); variables relacionadas con la seguridad (retrasos en el tratamiento, motivos y días de retraso, reducción de dosis: número y motivo; tipo y grado de toxicidades presentadas durante el tratamiento, ingreso hospitalario o visitas a urgencias relacionadas con toxicidad, suspensión del fármaco).

Para valorar la toxicidad se utilizaron los criterios del National Cancer Institute (CTCAE versión 5.0).

La tolerancia se evaluó basándose en la presencia de efectos adversos durante el tratamiento con cabozantinib. Se definió buena tolerancia como la ausencia de efectos adversos o la presencia de efectos adversos de grado 1. Se definió como mala tolerancia la presencia de efectos adversos de grado 2 o superior.

Análisis estadístico de los datos:

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables incluidas en el estudio. Las variables cualitativas se describieron como valor absoluto (n) y porcentaje. Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica (D.T.), mediana y cuartiles 1 y 3 (Q1-Q3).

Para el análisis estadístico de variables cuantitativas se utilizó el test t-Student o test de Wilcoxon, según correspondiera, y para variables cualitativas el test de Chi cuadrado ( $\chi^2$ ). También se realizó un análisis de subgrupos por patología para las principales variables de seguridad.

Para el análisis estadístico se utilizó el software R versión 4.1.2.

## Resultados

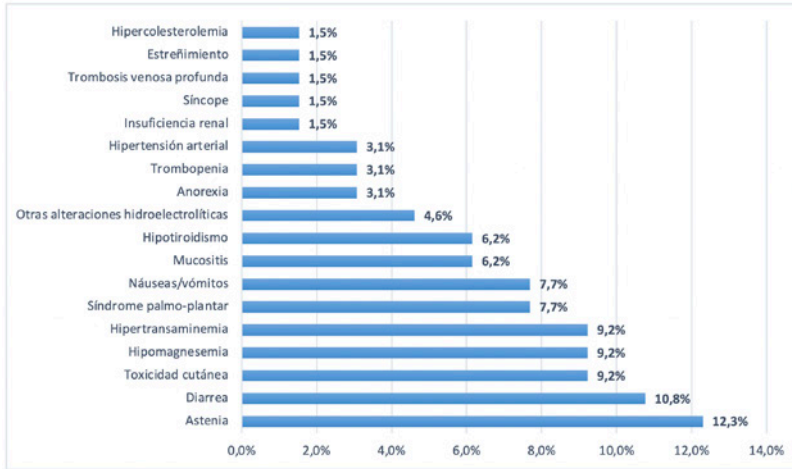
Durante el período de estudio se incluyeron un total de 17 pacientes (82,3 % hombres) con una edad media de 63,5 años (D.T: 10,5).

Del total de pacientes, el 76,5 % presentaban un diagnóstico de CCR y un 23,5 % CHC. La edad media de diagnóstico fue de 59,3 años (DT: 9,9). Todos los pacientes presentaban estadios avanzados de la enfermedad al inicio de tratamiento con cabozantinib. Al comienzo del tratamiento, 11 pacientes presentaban PS 1, 4 pacientes PS 2, y 2 un PS desconocido.

Todos los pacientes diagnosticados de CCR habían recibido al menos una línea previa. Los diagnosticados de CHC recibieron previamente tratamiento con sorafenib, indicación que no disponía en ese momento de resolución expresa de no financiación.

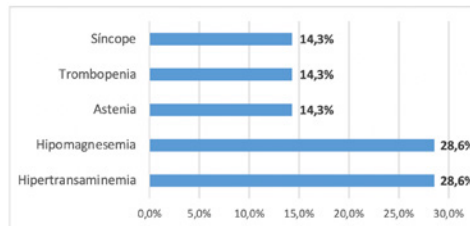
En global, un 52,94 % de los pacientes habían recibido una línea previa de tratamiento, un 29,42 % dos líneas previas, un 11,76 % tres líneas previas y un 5,88 % cuatro. La mediana de duración de tratamiento con cabozantinib fue de 7 meses (Q1-Q3: 2-14).

El 100 % de los pacientes presentaron algún efecto adverso. Las principales toxicidades presentadas en los pacientes, sin atender al grado se muestran en la Figura 1.

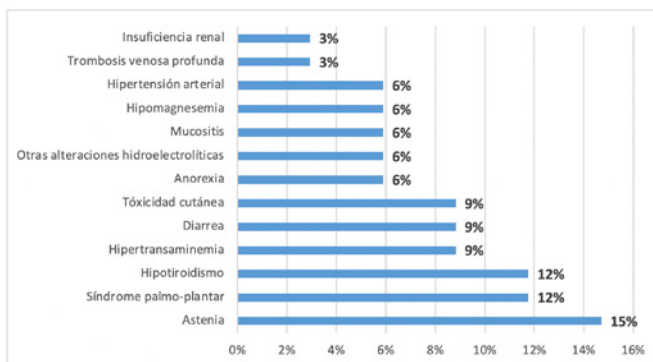


**Figura 1.** Principales toxicidades de cualquier grado

Un 41,2 % de los pacientes presentaron toxicidad grado 3 (figura 2) y un 82,4 % toxicidad grado 2 (figura 3). No se observó relación estadística entre la presencia de toxicidades de grado 2 o 3 con la presencia de mayor número de líneas previas recibidas ( $\chi^2$  p-valor: 0,8478 para grado 3 y p-valor: 0,8515 para grado 2, independencia entre las variables).



**Figura 2.** Toxicidades de grado 3



**Figura 3.** Toxicidades de grado 2

Un 23,53 % de los pacientes presentaron un ingreso hospitalario relacionado con toxicidad causada por cabozantinib, siendo los motivos principales colestasis, alteraciones hidroelectrolíticas, síncope y vómitos.

En dieciséis pacientes (94,1 %) se tuvo que reducir la dosis a 40 mg/día por efectos adversos (EA), siendo la toxicidad cutánea, diarrea e hipertransaminemia los motivos más frecuentes. De ellos, tres (18,75 %) tuvieron una segunda disminución a 20 mg/día por diarrea, síndrome palmo-plantar y trombopenia como causantes de esta reducción.

La mediana de días hasta una primera reducción de dosis a 40 mg fue de 86,0 días (Q1-Q3: 26,5-257,0). Un 50 % de los pacientes necesitaron un primer descenso de dosis antes de los 60 días desde el inicio del tratamiento.

En cuanto a las interrupciones del tratamiento debidas a toxicidad, once pacientes (64,7 %) sufrieron interrupciones temporales del tratamiento (ITT) con una media de 16,9 días (D.T: 11,7), mientras que 4 de ellos (36,4 %) tuvieron que interrumpirlo definitivamente. Los motivos principales de la suspensión definitiva fueron toxicidad cutánea, agudización de insuficiencia renal, síncope y astenia. La presencia de ITT no se relacionó estadísticamente con la necesidad de suspensión de tratamiento ( $\chi^2$  p-valor: 0,09).

Análisis de subgrupos por patología:

- CCR: el porcentaje de pacientes con reducción de dosis a 40 mg fue de 92,31 %. Un 100 % de pacientes presentaron EA, de los cuales un 38,46 % fueron de grado 3. Un 23,08 % de los pacientes sufrieron interrupciones definitivas del tratamiento. Las principales toxicidades fueron astenia, toxicidad cutánea, diarrea y HTA con un 15,38 % de pacientes.
- CHC: el porcentaje de pacientes con reducción de dosis a 40 mg fue del 100 %. Un 100 % de pacientes presentaron EA, de los cuales un 50 % fueron de grado 3. Un 25 % de los pacientes tuvieron interrupciones definitivas del tratamiento. Las principales toxicidades fueron hipotiroidismo (50 %) y astenia e hipertransaminemia (25 %).

La mediana de días hasta la reducción de dosis fue inferior en CHC en comparación con CCR (14,5 vs. 153,0 días, respectivamente; p-valor: 0,005). No hubo diferencias estadísticas entre la media de días de retraso y el diagnóstico (16 días en CCR frente a 20,5 días en CHC; p-valor: 0,818).

## Discusión

El presente estudio muestra los resultados de seguridad y tolerabilidad del fármaco cabozantinib en nuestra población.

Como sabemos, los estudios realizados durante la investigación y el desarrollo de un medicamento proporcionan un buen conocimiento de su eficacia; sin embargo, hay limitaciones para conocer bien su seguridad. Sólo su utilización en la población general y las condiciones de la práctica habitual permiten conocerla con mayor precisión<sup>(21)</sup>.

Es por eso que la integración de los sistemas de farmacovigilancia y el conocimiento de la tolerabilidad de los fármacos es un aspecto importante en la atención farmacéutica dada en los servicios de farmacia hospitalaria.

Esto cobra mayor importancia cuando hablamos de fármacos antineoplásicos, porque en sí mismos suelen ser fármacos que presentan numerosas reacciones adversas a medicamentos (RAM), siendo algunas de ellas potencialmente serias. La mayoría de estos fármacos son probados en condiciones favorables, es decir, que se prueban en pocos ensayos clínicos de corta duración, los cuales frecuentemente incluyen una menor cantidad de pacientes en comparación con los ensayos de fármacos convencionales. Debido a esto, podría haber una limitación en el conocimiento de las RAM a la hora de introducir estos fármacos en el mercado, y la información acerca de potenciales problemas de seguridad a largo plazo podría ser desconocida<sup>(22,23)</sup>.



Los resultados de nuestro estudio muestran que cabozantinib presenta una mala tolerabilidad con unos porcentajes altos de interrupciones de tratamiento y reducciones de dosis debido a EA. Estos resultados concuerdan con otros estudios publicados. Así, autores como Tovoli et al.<sup>(15)</sup> describen en sus estudios el perfil de seguridad de cabozantinib con resultados similares a los presentados en nuestro estudio (63,5 % de pacientes precisaron reducción de dosis, 42,7 % de RAM grado 3-4, ITT 68,8 %). Otros autores como Schmidinger et al.<sup>(24)</sup> presentan una revisión, donde analizan el perfil de seguridad de cabozantinib en pacientes con CCR avanzado y además, donde ofrecen orientación sobre el manejo de los EA que se producen.

Si comparamos nuestros resultados en CCR con los ensayos clínicos METEOR<sup>(12)</sup> y CABOSUN<sup>(10)</sup>, vemos que los porcentajes de reducción de dosis son mucho mayores en nuestro estudio, con un 92 % frente a un 60 % en METEOR y un 46 % en el estudio CABOSUN. En cuanto a los porcentajes de ITT, varían entre los diferentes estudios. Así, nuestro estudio presenta un 23 % de interrupciones, dato muy similar al estudio METEOR (20%), pero un poco más alejado de los resultados del estudio CABOSUN, donde solo un 9,1 % de los pacientes presentaron interrupción del tratamiento debido a efectos adversos.

Por último, en cuanto al perfil de reacciones adversas, el 100 % de los pacientes de nuestro estudio experimentaron efectos adversos, dato similar a los estudios METEOR y CABOSUN (100 % y 99 % respectivamente). Sin embargo, el perfil de reacciones adversas de grado 3 o 4 fue inferior en nuestro estudio, con un 38,46% de pacientes frente a un 74 % en el estudio METEOR y un 67 % en el estudio CABOSUN.

Si además tenemos en cuenta las dos patologías en conjunto, nuestros resultados muestran un porcentaje de reducción de dosis más alto que cualquier estudio, con un 94,1 % de pacientes que requirieron al menos una reducción de dosis, y un porcentaje de suspensión del 23,5 %.

Aunque algunos estudios muestran que la reducción de dosis no significa una pérdida de eficacia<sup>(25)</sup>, otros concluyen que los mejores resultados se obtienen con la dosis de 60 mg<sup>(26)</sup>, por lo que sería conveniente la realización de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos resultados y las implicaciones reales que tiene la reducción de dosis, para conocer el beneficio-riesgo del tratamiento con este fármaco.

Las principales toxicidades reportadas en nuestro estudio son similares a las obtenidas en otros estudios, siendo las más reportadas la diarrea, síndrome palmo-plantar, hipomagnesemia, astenia, fatiga o la hipertransaminemia<sup>(9,24,27)</sup>.

Sin embargo, nuestro estudio presenta una serie de limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral es pequeño para poder mostrar resultados con una potencia estadística adecuada, es por eso que se realiza un estudio principalmente descriptivo. En segundo lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo por lo que puede conllevar a la presencia de sesgos de información, debido a que algunas de las toxicidades pueden no haber quedado reflejadas en las historias de los pacientes.

## Conclusión

Cabozantinib presenta un perfil de seguridad poco favorable, con una mala tolerancia y con un alto porcentaje de efectos adversos que obligan a la reducción de dosis o a la interrupción del tratamiento. Sin embargo, se necesitarían otros estudios que confirmen la implicación que puede suponer en la eficacia del fármaco y en el beneficio-riesgo para el paciente.

## Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Ficha técnica de Cabometyx 20 mg comprimidos recubiertos con película; [citado 26 de febrero de 2022]. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT\\_1161136002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161136002/FT_1161136002.html)

- 2.** Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38(36):4317-4345. doi: 10.1200/JCO.20.02672
- 3.** Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4):iv238-55. doi: 10.1093/annonc/mdy308
- 4.** Vogel A, Martinelli E, ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2021; 32(6):801-5. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.014
- 5.** Ministerio de Sanidad [Internet]. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos [citado 14 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=713744>
- 6.** National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Kidney Cancer. Version 4.2022. [citado 28 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail>
- 7.** Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019; 30(5):706-20. doi: 10.1093/annonc/mdz056
- 8.** Tenold M, Ravi P, Kumar M, Bowman A, Hammers H, Choueiri TK, et al. Current Approaches to the Treatment of Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2020; 40:1-10. doi: 10.1200/EDBK\_279881
- 9.** Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002
- 10.** Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017; 35(6):591-7. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398
- 11.** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9):829-841. doi:10.1056/NEJMoa2026982
- 12.** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016; 17(7):917-27. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3
- 13.** Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring P, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015; 373(19):1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016
- 14.** Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021; 384(9):829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982
- 15.** Tovoli F, Dadduzio V, De Lorenzo S, Rimassa L, Masi G, Iavarone M, et al. Real-Life Clinical Data of Cabozantinib for Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer.* 2021; 10(4):370-9. doi: 10.1159/000515551
- 16.** Finkelmeier F, Scheiner B, Leyh C, Best J, Fründt TW, Czuderna C, et al. Cabozantinib in Advanced Hepatocellular Carcinoma: Efficacy and Safety Data from an International Multicenter Real-Life Cohort. *Liver Cancer.* 2021; 10(4):360-9. doi: 10.1159/000515490
- 17.** Prisciandaro M, Ratta R, Massari F, Fornarini G, Caponnetto S, Iacovelli R, et al. Safety and Efficacy of Cabozantinib for Metastatic Nonclear Renal Cell Carcinoma: Real-world Data From an Italian Managed Access Program. *Am J Clin Oncol.* 2019; 42(1):42-5. doi: 10.1097/COC.0000000000000478

- 18.** Bodnar L, Koczyńska A, Żołnierek J, Wieczorek-Rutkowska M, Chrom P, Tomczak P. Real-world Experience of Cabozantinib as Second- or Subsequent Line Treatment in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Data From the Polish Managed Access Program. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(3):e556–64. doi: 10.1016/j.clgc.2019.02.002
- 19.** McElwee JH, Gourdin TS, Mikoll J, Weeda E, Sion AM. Cabozantinib use in metastatic renal cell carcinoma patients in clinical practice: Evaluation of dosing patterns, tolerability, and outcomes compared to clinical trials. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(4):861–5. doi: 10.1177/1078155219875509
- 20.** Peverelli G, Raimondi A, Ratta R, Verzoni E, Bregni M, Cortesi E, et al. Cabozantinib in Renal Cell Carcinoma With Brain Metastases: Safety and Efficacy in a Real-World Population. *Clin Genitourin Cancer*. 2019; 17(4):291–8. doi: 10.1016/j.clgc.2019.05.002
- 21.** Pérez-Ricart A, Gea-Rodríguez E, Roca-Montañana A, Gil-Máñez E, Pérez-Feliu A, Pérez-Ricart A, et al. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farmacia Hospitalaria*. 2019; 43(4):128–33. doi: 10.7399/fh.11169
- 22.** Aagaard L, Hansen EH. Side effects of antineoplastic and immunomodulating medications reported by European consumers. *J Res Pharm Pract*. 2013; 2(1):44. doi: 10.4103/2279-042X.114091
- 23.** Martini GG, Rojas GJ, Sánchez de Paz MP, Isa S, Bres Bullrich M, Camino MV, et al. Seguridad de fármacos antineoplásicos e inmunomoduladores aplicados a la neurología. *Neurol Argentina*. 2019;11(3):136–44. doi: 10.1016/j.neuarg.2019.03.001
- 24.** Schmidinger M, Danesi R. Management of Adverse Events Associated with Cabozantinib Therapy in Renal Cell Carcinoma. *Oncologist*. 2018; 23(3):306–15. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0335
- 25.** Gan CL, Dudani S, Wells JC, Donskov F, Pal SK, Dizman N, et al. Cabozantinib real-world effectiveness in the first-through fourth-line settings for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Cancer Medicine*. 2021; 10(4):1212–21. doi: 10.1002/cam4.3717
- 26.** Albiges L, Fléchon A, Chevreau C, Topart D, Gravis G, Oudard S, et al. Real-world evidence of cabozantinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the CABOREAL Early Access Program. *Eur J Cancer*. 2021; 142:102–11. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.030
- 27.** Martini DJ, Evans ST, Liu Y, Shabto JM, Uner OE, Olsen TA, et al. Analysis of Toxicity and Clinical Outcomes in Full Versus Reduced Starting Dose Cabozantinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients. *Clin Genitourin Cancer*. 2022; 20(1):53–9. doi: 10.1016/j.clgc.2021.11.004

doi: 10.30827/ars.v64i1.26392

Artículos de revisión

## Procedimiento de autorización de las vacunas contra la COVID-19: Estados Unidos de América, Unión Europea y América Latina

Authorization procedure for COVID-19 vaccines: United States of America, European Union and Latin America

María Esther Ruiz Sayritupac de Nué<sup>1</sup>  0000-0001-5801-7970

María del Carmen González Leonor<sup>1</sup>  0000-0003-2374-6748

<sup>1</sup>Universidad Complutense de Madrid, Facultad Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Madrid, España.

---

### Correspondencia

María Esther Ruiz Sayritupac de Nué  
mariru25@ucm.es

---

**Recibido:** 26.10.2022

**Aceptado:** 24.11.2022

**Publicado:** 20.12.2022

---

### Agradecimientos

Fundación Rafael Folch

---

### Financiación

Sin financiación

---

### Conflicto de intereses

Ninguno.

---

## Resumen

**Introducción:** El reconocimiento de la enfermedad COVID-19 como pandemia, planteó un reto a las Autoridades Reguladoras Nacionales del Medicamento (ARNs). Éstas tuvieron que desarrollar pautas, procedimientos, crear grupos de trabajo y alianzas para maximizar la eficiencia de la evaluación, revisión y autorización de las vacunas.

El objetivo del presente trabajo es la exposición de los procedimientos empleados en Estados Unidos, Unión Europea y América Latina para autorizar el uso de las vacunas frente a la COVID-19; y ello con el fin de determinar si la multiplicidad de procedimientos ha dado origen al registro de un elevado número de vacunas.

**Método:** Se realizó una revisión de la legislación farmacéutica usada para la emisión de autorizaciones de las vacunas para la COVID-19, durante la emergencia sanitaria. La información fue recopilada hasta el 15/10/2022. Las fuentes consultadas fueron sitios web gubernamentales de las ARNs: Estados Unidos, Unión Europea y América Latina.

**Resultados:** Los Estados Unidos y la Unión Europea usaron actividades consignadas en sus flujos estándares, tales como el *pre-Investigational New Drug*, y el asesoramiento científico y *rolling review*, respectivamente. Por su parte, América Latina, hizo uso extensivo del *reliance* y la autorización de uso de emergencia, con el fin de acceder al mayor número posible de vacunas.

**Conclusiones:** Los procedimientos usados son diversos, pero todos ellos están orientados a proporcionar de manera rápida un producto de contención a la pandemia. Esta diversidad da como resultado la presencia de distintas vacunas en Estados Unidos, Unión Europea y América Latina.

---

**Palabras clave:** USFDA; Unión Europea; América Latina; infecciones por coronavirus; legislación; OMS.

## Abstract

**Introduction:** The recognition of the COVID-19 disease as a pandemic posed a challenge to the National Drug Regulatory Authorities (NRAs). They had to develop guidelines, procedures, create working groups and partnerships to maximize the efficiency of vaccine evaluation, review and licensure.

The aim of this article is to present the procedures used in the United States, European Union and Latin America to license the use of vaccines against COVID-19; in order to determine whether the multiplicity of procedures has led to the registration of a large number of vaccines.

**Method:** A review of the pharmaceutical legislation used for the issuance of COVID-19 vaccines licenses during the health emergency was carried out. The information was collected up to October 15, 2022. The sources consulted were government websites of the NRAs: United States, European Union, and Latin America.

**Results:** The United States and the European Union used activities included in their standard flows, such as *pre-Investigational New Drug*, scientific advice and *rolling review*, respectively. Latin America, on the other hand, made extensive use of *reliance* and emergency use authorization in order to access as many vaccines as possible.

**Conclusions:** The procedures used are diverse, but all of them are oriented to provide a rapid pandemic containment product. This diversity results in the presence of different vaccines in the United States, European Union and Latin America.

---

**Keywords:** USFDA; European Union; Latin America; coronavirus infections; legislation; WHO.

## Puntos clave

Los artículos relacionados con las autorizaciones de medicamentos son abundantes, sin embargo, son escasos los referidos a los procedimientos usados por las Agencias Reguladoras del Medicamento en los diferentes Estados para emitir dichas autorizaciones y especialmente los utilizados durante la crisis sanitaria como la de la COVID-19.

Los estudios realizados sobre el tema en los Estados Unidos y la Unión Europea, están principalmente enfocados a la evaluación de la seguridad y eficacia de las vacunas frente a la COVID-19 y no tanto hacia el procedimiento utilizado para su aprobación. Los trabajos existentes sobre los procedimientos de autorización de estas vacunas, se limitan a una comparación del proceso antes y durante la emergencia sanitaria, sin desarrollar los aspectos relativos a los diferentes pasos en la tramitación del procedimiento de autorización como tal.

En el ámbito de América Latina, el estado de la cuestión es aún más limitada. Los trabajos que abordan el tema se enfocan principalmente al uso del *reliance*, sin hacer mayor referencia a los otros posibles mecanismos previstos por la OMS.

El presente, por tanto, pretende exponer la actuación de las Autoridades Regulatorias del Medicamento con relación a la autorización de las vacunas para la COVID-19, detallando para ello los procedimientos, la tramitación de éstos y los mecanismos empleados en el contexto de la pandemia.

## Introducción

El reconocimiento por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la enfermedad COVID-19 como pandemia el 11/03/2020<sup>(1)</sup>, planteó un reto al mundo; no solo por el cambio en el estilo de vida de las personas, sino también en la forma de actuar de las Autoridades Regulatorias Nacionales del Medicamento (ARNs).

Han pasado más de 2 años de esta declaración, y aún la pandemia sigue vigente y en evolución constante. Solo en agosto del 2022, habíamos superado el millón de muertes por la COVID-19 causada por el SARS-CoV-2 y sus variantes.<sup>(2)</sup>

Desde diciembre de 2020 hasta la fecha, son varias las vacunas que se han autorizado y siguen autorizándose en el mundo por parte de las ARNs.

La autorización de las vacunas por procedimientos estándares, acorde a la legislación farmacéutica, debe ser obtenida, en principio, antes de su comercialización, de manera que asegure, *ab initium*, el cumplimiento de los criterios de calidad, seguridad y eficacia requeridos en los medicamentos. Para ello, las ARNs establecen procedimientos de evaluación que pueden llegar a superar los 12 meses, antes de que la ARN correspondiente emita una resolución sobre la autorización.

En una emergencia de salud pública como la COVID-19, el tiempo de respuesta es vital en la contención a la pandemia. Por consiguiente, las autorizaciones, en este contexto, deben ser lo suficientemente rápidas para ofrecer una respuesta a la pandemia sin afectar la calidad de la evaluación y aprobación de los instrumentos terapéuticos necesarios para luchar contra ella; es decir, en los nuevos productos debe mantenerse un equilibrio entre la valoración de la eficacia y la seguridad de éstos y la velocidad de la aprobación de los mismos.<sup>(3)</sup>

### Respuesta a la pandemia de la COVID-19

El fundamento de la gobernanza global de una pandemia se encuentra en el Reglamento Sanitario Internacional (RSI), cuyo fin es “la prevención de la propagación internacional de enfermedades, proteger contra esa propagación, controlarla y darle una respuesta de salud pública proporcionada y restringida a los riesgos para la salud pública”.<sup>(4)</sup>

Es aquí donde los recursos terapéuticos, como es el caso de las vacunas, juegan un papel importante en la prevención de dicha propagación. Estos recursos son, sin duda, los más complejos de desarrollar, ya desde su planteamiento conceptual hasta la etapa de recopilación de evidencias suficientes de su calidad, seguridad y eficacia, que garanticen que su uso proporcionará más beneficios que riesgos.<sup>(5)</sup>

El RSI<sup>(4)</sup>, en el artículo 3, apartado 4, señala:

De conformidad con la Carta de las Naciones Unidas y los principios del derecho internacional, los Estados tienen el derecho soberano de legislar y aplicar leyes en cumplimiento de sus políticas de salud. Al hacerlo, respetaran la finalidad del presente reglamento.

De este modo emerge una referencia a la introducción de una legislación en la materia en cada uno de los Estados firmantes del RSI (entre ellos Estados Unidos, la Unión Europea y América Latina). La creación de mecanismos y procedimientos legales debe estar orientada a brindar una respuesta rápida a la emergencia. Su utilización, acorde con el RSI, esta supeditada a la declaración formal de una emergencia de salud pública de preocupación internacional por parte de la dirección de la OMS.<sup>(4)</sup> Esta

circunstancia concurrió con respecto a la COVID-19 el 30/01/2020, y fue la base para la posterior declaración como pandemia el 11/03/2020<sup>(4)</sup>.

Dentro de esta normativa necesaria para afrontar una situación de pandemia, se encuentra la relativa al sector farmacéutico, pieza clave frente a una crisis sanitaria. De esta legislación, la referida a la autorización de comercialización de las vacunas para la COVID-19 toma un papel protagonista, debido a que su tarea es la optimización del tiempo del proceso de autorización y la conservación del balance beneficio-riesgo positivo en la eficacia y seguridad de los nuevos productos. La OMS<sup>(6)</sup> señala que “en ese proceso es posible que no se cuente con el grado deseable de evidencia e información para tomar decisiones, razón por la cual la aplicación del principio precautorio resulta inevitable”. Siguiendo a Emilia Sánchez,<sup>(7)</sup> “este principio puede describirse operativamente como la estrategia que, con enfoque preventivo, se aplica a la gestión del riesgo en aquellas situaciones donde hay incertidumbre científica sobre los efectos que en la salud (...) puede producir una actividad determinada.” Esta autora señala que, para su aplicación, se requiere que “se disponga de evidencia de que el riesgo que comporta es aceptablemente bajo y no solo de ausencia de evidencia de que el riesgo es elevado o inaceptable (...)”.

Esta expresión es una muestra de la complejidad de la toma de decisiones en la autorización o no de un nuevo producto, y más aún cuando se trata de un producto destinado a la prevención de una nueva patología que se propaga rápidamente y a niveles alarmantes, causando un alto porcentaje de muertes, y de la cual no se dispone de información suficiente o alternativas de tratamiento, como es el caso de la COVID-19.

Por este motivo, las ARNs, especialmente las que poseen mecanismos para autorizar el uso de productos en investigación, tuvieron que desarrollar pautas y procedimientos, crear grupos de trabajo y alianzas para maximizar la eficiencia de la evaluación, revisión y autorización de las vacunas.<sup>(8)</sup> El objetivo del presente trabajo es la exposición de los procedimientos usados por las ARNs que permitieron el uso de las vacunas para la COVID-19, ello con el fin de determinar si la multiplicidad de procedimientos ha dado origen al registro de un elevado número de vacunas.

## Métodos

Para la consecución del objetivo del trabajo, se realizó una revisión de la legislación farmacéutica aplicada a las autorizaciones de las vacunas para la COVID-19 emitidas durante la emergencia sanitaria. La información fue recopilada hasta el 15 de octubre de 2022 y extraída de sitios web gubernamentales de las ARNs, de:

- Unión Europea: Agencia Europea del Medicamento (EMA – *European Medicine Agency*)
- Estados Unidos de América (EE.UU.): Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA – *Food and Drug Administration*)
- América Latina:
  - Argentina: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)
  - Bolivia: Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud (AGEMED)
  - Brasil: Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA)
  - Chile: Agencia Nacional de Medicamentos (ANAMED)
  - Colombia: Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)
  - Costa Rica: Ministerio de Salud
  - Cuba: Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED)
  - Ecuador: Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (ARCSA)
  - El Salvador: Dirección Nacional de Medicamentos
  - Honduras: Agencia de Regulación Sanitaria (ARSA)

- Guatemala: Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines
- México: Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)
- Nicaragua: Dirección General de Regulación Sanitaria
- Panamá: Dirección General de Farmacias y Drogas
- Paraguay: Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria (DINAVISIA)
- Perú: Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)
- Uruguay: Departamento de Medicamentos
- Venezuela: Dirección de Drogas, Medicamentos y Cosméticos.

También se incluyó información obtenida de otras fuentes, tales como artículos de revistas científicas e información de sitios web oficiales como la OMS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS).

## Resultados y Discusión

### Estados Unidos: FDA

La Autorización del Uso de Emergencia (EUA – *Emergency Use Authorization*), es el mecanismo por el cual la FDA permite la comercialización de productos no aprobados o productos aprobados para usos no aprobados y cuyo empleo está supeditado a situaciones de emergencia de salud pública previamente declaradas por la autoridad correspondiente del país; por tanto, su uso no representa una aprobación del producto en el sentido legal del término, sino su uso y comercialización en las circunstancias antes descritas.

La *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, sección 564 *Emergency Use Authorization*<sup>(9)</sup>, es la base normativa de la EUA. Esta señala, que su uso se justifica, entre otras, con:

Una determinación por el Secretario [de Salud y Servicios Humanos] de que hay una emergencia de salud pública o una potencial emergencia de salud pública significativa, que afecta o tiene un potencial significativo para afectar la seguridad nacional o la salud (...), y que involucra un agente o agentes biológicos, químicos, radiológicos o nucleares, o una enfermedad o condición que pueda ser atribuible a tal agente o agentes.

Evento que ocurrió el 31/01/2020, cuando se declaró que la COVID-19 representaba una amenaza a la salud pública; posteriormente el 04/02 en conformidad con la sección 564 se declaró la emergencia sanitaria que involucró al virus que causa la COVID-19. Con base en esta determinación el 27/03/2020 el Secretario declaró que existían circunstancias que justificaban la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la pandemia de la COVID-19.<sup>(10)</sup>

La EUA es considerada una herramienta de respuesta rápida ante la emergencia de salud pública, por tanto, su validez está relacionada con la duración de dicha emergencia.

Las vacunas para la COVID-19, usadas en los EE.UU., mantienen su vigencia a fecha de hoy, debido a que el país no ha dado por finalizada la emergencia de salud pública; al contrario, ésta ha sido renovada hasta en 11 ocasiones y su última renovación, de fecha 13/10/2022 mantiene la emergencia de salud pública vigente.<sup>(11)</sup>

El mecanismo usado para autorizar las vacunas para la COVID-19, acorde a la legislación es el correspondiente a los productos no aprobados por tratarse de moléculas nuevas. El proceso de emisión por esta vía se detalla en la Fig. 1.



Nº	ACTIVIDAD	RESPONSABLE	DESCRIPCIÓN
1	<p><b>PRODUCTO POTENCIAL</b></p> <p>↓</p> <p><b>ACTIVIDADES PREVIAS (PRE-EUA – Emergency Use Authorization)</b></p> <p>↓</p>	<p>La industria farmacéutica o el gobierno patrocinador</p> <p>La industria farmacéutica o el gobierno patrocinador</p> <p>FDA:</p> <p>a) Centro de Evaluación e Investigación de Biológicos (CBER – <i>Center for Biologics Evaluation and Research</i>)</p> <p>b) Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER – <i>Center for Drug Evaluation and Research</i>)</p>	<p>Comunicación con la FDA</p> <p>Solicitud vía telemática de reunión PRE-IND (<i>Pre-Investigational New Drug</i>) con listado de preguntas y presentación de información acorde a la guía para la industria e investigadores COVID-19 <i>Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID-19 Related Drugs and Biological Products</i>; relacionados con:</p> <p>a) Expectativas y consideraciones del producto potencial.</p> <p>b) Problemas de las instalaciones relacionadas con la fabricación del nuevo producto.</p> <p>No tiene un tiempo definido: evaluado caso por caso.</p>
2	<p><b>SOLICITUD FORMAL DE LA AUTORIZACIÓN</b></p> <p>↓</p>	<p>La industria farmacéutica o el gobierno patrocinador</p> <p>El CBER está preparado para recibir presentaciones electrónicas de EUA en un Documento Técnico Común (eCTD) electrónico estandarizado.</p>	<p>Presentación de la documentación sobre:</p> <p>a) Resumen organizado de toda la evidencia científica disponible proporcionada.</p> <p>b) Información reglamentaria.</p> <p>c) Información de eficacia y seguridad.</p> <p>d) Discusión de los riesgos y beneficios.</p> <p>e) Información de manufactura y controles.</p> <p>f) Existencia de alternativas aprobadas y disponibles.</p>
3	<p><b>EVALUACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN “CASO POR CASO”</b></p> <p>↓</p> <p>FAVORABLE      NO FAVORABLE</p>	<p>CBER</p> <p>Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos relacionados (VRBPAC – <i>Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee</i>): reuniones públicas o privadas)</p>	<p>Priorización del requerimiento: el agente al que se hace referencia la declaración de emergencia puede causar un daño grave o enfermedad o condición que amenaza la vida</p> <p>Criterios a evaluar:</p> <p>a) Revisión del cumplimiento de los requisitos legales para emitir la autorización.</p> <p>b) Evaluar la efectividad y riesgos potenciales, en base a la evidencia científica disponible.</p> <p>c) Análisis riesgo-beneficio</p> <p>d) Ausencia de alternativas adecuadas aprobadas y disponibles.</p> <p><i>Sección 564, subsección (c) de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act.</i></p>
4	<p>↓</p> <p><b>EMISIÓN DE LA AUTORIZACIÓN</b></p> <p>↓</p>	<p>Director de la FDA, conjuntamente con:</p> <p>a) Secretaria Adjunta de Preparación y Respuesta.</p> <p>b) Director de los Institutos Nacionales.</p> <p>c) Director del Centro para Enfermedades, Control y Prevención (CDC- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>).</p>	<p>La emisión involucra las siguientes condiciones a cumplir:</p> <p>a) El diseño de condiciones apropiadas para asegurar que tanto, los profesionales de la salud que administran el producto y las personas a las que se le administran estén informados</p> <p>b) Las condiciones apropiadas para el seguimiento y notificación de eventos adversos asociados con el uso de emergencia del producto</p> <p>c) Para los fabricantes del producto, las condiciones apropiadas relacionadas con el mantenimiento de registros y la presentación de informes, incluido el acceso a los registros por parte del Secretario, con respecto al uso de emergencia del producto</p> <p><i>Sección 564, subsección (e) de la Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i></p>
5	<p><b>MONITOREO POST- AUTORIZACIÓN</b></p>	<p>CDC</p> <p>La industria farmacéutica.</p>	<p>Monitorizar la seguridad de la vacuna durante todo el tiempo de vigencia de la EUA, mediante:</p> <p>a) Sistema de información de seguridad y notificación de eventos adversos.</p> <p>b) Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS).</p> <p>c) Datos de reclamos de MedCare.</p> <p>d) Vaccine Safety Datalink (VSD)</p> <p>e) Iniciativa de Eficacia y Seguridad Biológica (BEST)</p>

Figura 1. Proceso de emisión de la EUA para producto no aprobado

El proceso de obtención se inicia con una solicitud formal; sin embargo, la FDA considerando la urgencia de tratamientos médicos ante una emergencia sanitaria, establece una etapa denominada **actividades Pre-EUA**, que está definida como la interacción preliminar entre la FDA y la industria. Se trata de una actividad de un solo paso, cuyo fin es discutir la idoneidad del producto potencial.<sup>(12)</sup> No es obligatoria, pero si recomendable. La FDA señala que esta interacción debe realizarse lo antes posible.<sup>(10)</sup> El medio sugerido para la solicitud Pre-EUA, es su consideración como Producto Nuevo en investigación (Pre-IND - pre- *Investigational New Drug*)<sup>(13)</sup>, ya que ello facilita la revisión y evaluación de la documentación presentada. El resultado de este paso no implica necesariamente la opinión de la FDA sobre el producto potencial o que el solicitante haya obtenido o presentado toda la información necesaria para que la FDA revise una solicitud formal de EUA.<sup>(12)</sup>

Terminada esta fase previa de actividades Pre-EUA (en caso de que el proceso se haya iniciado con dicho paso), se continua con la solicitud formal dirigida al centro correspondiente de la FDA. La solicitud ha de presentarse mediante el eCTD (*Electronic Common Technical Document*) junto con toda la información técnica disponible.

El siguiente paso en el proceso es la revisión por parte de la FDA de la información proporcionada por el solicitante. La decisión de revisar y procesar una solicitud se basa en una determinación caso por caso de que dicha acción es necesaria para proteger la salud pública en una emergencia. En esta etapa aparece el término **puede ser efectivo**, utilizado por la FDA para este tipo de autorizaciones, debido a que el nivel de evidencia es más bajo que el modelo de efectividad que usa para las autorizaciones de comercialización. La revisión y evaluación incluye sesiones abiertas o cerradas (usado en temas de propiedad intelectual) del Comité Asesor de Vacunas y Productos Biológicos, siendo éstas específicas para cada vacuna; el fin es discutir los datos de seguridad y eficacia disponibles que respaldan la EUA.<sup>(10)</sup> La evaluación concluye con un dictamen del comité (realizada por votación entre los miembros); si éste es positivo, da lugar a la emisión de la EUA. Es importante señalar que, si se dejara de cumplir alguno de los criterios de la aprobación, esta autorización puede ser revocada, incluso antes de que finalice la declaración de emergencia.<sup>(9)</sup>

El plazo para llevar a cabo la evaluación no está señalado en la legislación, sin embargo, en la guía *Emergency use of medical products and related authorities*, se menciona que la FDA está preparada para resolver de manera expedita dentro de horas o días.<sup>(12)</sup> La vacuna de Pfizer empleó 21 días<sup>(14)</sup>, Moderna 18 días<sup>(15)</sup>, Janssen 85 días<sup>(16)</sup> y Novavax 163 días.<sup>(17)</sup>

Con la emisión de la EUA, la FDA puede establecer condiciones que deban cumplirse por el titular de la autorización con el fin de proteger la salud pública (Ver Fig.1). Además de estas condiciones, los productos autorizados están sometidos a: 1) un plan de vigilancia activa (monitorización post-autorización) bajo responsabilidad del gobierno federal (ver Fig.1) y 2) una revisión periódica de las circunstancias y la pertinencia de la EUA. El objetivo de ambos condicionamientos es confirmar y mantener la relación beneficio- riesgo positiva del producto aprobado mediante este tipo de autorización.

Las enmiendas a la autorización de la vacuna Pfizer-BioNTech BNT162b2, son una muestra de esta revisión: la EUA inicial del 11/12/2020, para uso en personas mayores de 16 años, fue re-emitada 18 veces, con el fin de incluir modificaciones, como por ejemplo la inclusión de nuevos grupos de edad (12-15 años, 5-11 años, 6 meses a 4 años), entre otras.<sup>(18)</sup> La autorización de refuerzos bivalentes del 31/08/2022 de las vacunas de Moderna y Pfizer-BioNTech frente a las variantes del SARS-Cov-2, como **refuerzos actualizados** y que eliminó el uso de las vacunas monovalentes de ambos fabricantes como dosis de refuerzo, manteniendo su uso solo para la administración primaria<sup>(19)</sup>, es una muestra más de dicha revisión.

Finalmente, la normativa americana señala la posibilidad que la EUA pueda convertirse en una autorización de comercialización en firme, ello supeditado al cumplimiento y presentación de los estudios requeridos por la FDA al efecto. La ARN de los EE.UU. no considera la obtención de una EUA como motivo para detener el seguimiento de un ensayo clínico en curso.<sup>(10)</sup>

Ejemplo de este cambio de autorización, lo supone la vacuna de Pfizer-BioNTech, BNT162b2, que con fecha de 23/08/2021 obtuvo por parte de la FDA, su licencia (autorización) de comercialización, bajo el nombre de Comirnaty para su uso en personas mayores de 12 años. Es importante mencionar que,

de forma paralela a esta licencia, la FDA mantiene una EUA para esta vacuna, para usos que no están incluidos en la misma, tales como: serie de 2 dosis para personas de 5 años y mayores, un esquema de tercera dosis del esquema principal de vacunación para personas de 5 años y mayores que tienen cierto tipo de inmunodepresión, y como una serie primaria de tres dosis para personas de 6 meses a 4 años de edad.<sup>(20)</sup>

## Unión Europea: EMA

El mecanismo empleado en el ámbito comunitario es la Autorización de Comercialización Condicional (ACC). La ACC, a diferencia de la EUA, es una autorización de comercialización condicionada a que se otorgue información adicional después de la comercialización del medicamento por parte de la empresa solicitante.

En línea con el RSI, la Decisión 1082/2013/UE sobre amenazas transfronterizas graves para la salud y el Plan de la EMA para amenazas sanitarias emergentes, son los documentos de activación de la ACC. Su aplicación está determinada por la existencia de dos supuestos: a) Determinación de una Emergencia de Salud Pública de Importancia Internacional por la OMS o la Comisión Europea; y b) Declaración de pandemia por la OMS o la Comisión Europea durante el período de propagación de la gripe humana causada por un nuevo subtipo. Ambas situaciones permiten la aplicación de diferentes niveles de activación, que se traducen en niveles diferentes de intervención del personal de la EMA en la emergencia.<sup>(21,22)</sup>

La pandemia de la COVID-19, acorde con el Plan, condujo automáticamente a una crisis de nivel 4, desencadenando la activación de todos los grupos de trabajo disponibles, personal de apoyo adicional y reasignación de recursos, con el fin de cubrir la necesidad potencial de autorizar medicamentos rápidamente<sup>(22)</sup>. Todo ello permitió aprovechar la experiencia de la red europea de regulación de medicamentos para garantizar una respuesta rápida a la pandemia.<sup>(23)</sup>

La base legal de la ACC es el Reglamento (CE) N° 507/2006 de la Comisión de 29/03/2006 sobre la Autorización Condicional de Comercialización de los Medicamentos de Uso Humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo. Éste señala en su artículo 2<sup>(24)</sup> las condiciones para obtener una ACC:

1. Estar dentro del ámbito del artículo 3, apartados 1 y 2 del Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31/03/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario (...).

Este requerimiento implica el uso del procedimiento centralizado, para lo cual, el producto potencial debe encontrarse dentro de alguna de las categorías establecidas en el anexo de dicho reglamento (medicamentos obtenidos por procesos biotecnológicos, medicamentos con sustancia activa nueva para determinadas enfermedades -entre ellas las víricas-, medicamentos huérfanos).

2. Pertenecer a cualquiera de las siguientes categorías: a) medicamentos destinados al tratamiento, la prevención o el diagnóstico de enfermedades gravemente debilitantes o potencialmente mortales; b) medicamentos destinados a situaciones de emergencia en respuesta a amenazas para la salud pública debidamente reconocidas por la OMS o por la Comunidad Europea (...); c) medicamentos declarados huérfanos (...).

Todas las vacunas para la COVID-19 autorizadas por la EMA, utilizaron el procedimiento centralizado. El proceso de emisión de la ACC se detalla en la Fig. 2.

Nº	ACTIVIDAD	RESPONSABLE	DESCRIPCIÓN
1	ASESORAMIENTO CIENTÍFICO	Ver Fig. 3	No es obligatoria. Ver Fig. 3
	REVISIÓN CONTINUADA ( <i>Rolling review</i> )	Ver Fig. 4	Actividad no obligatoria pero necesaria para solicitar una ACC. Ver Fig. 4.
2	SOLICITUD FORMAL	Industria farmacéutica	Formato eCTD más una justificación detallada de que el medicamento entra en el ámbito de una ACC por vía centralizada.  <i>Artículo 2. Reglamento (CE) N° 507/2006 de la Comisión de 29 de marzo de 2006 sobre la Autorización Condicional de Comercialización de Medicamentos de Uso Humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo.</i>
3	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg); font-size: small;">Procedimiento acorde al Reglamento (CE) N° 726/2004 Por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, y sus modificaciones</p> <p style="text-align: center;">EVALUACION INICIAL Y LISTA DE PREGUNTAS</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">EVALUACION ADICIONAL Y LISTA DE CUESTIONES PENDIENTES</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p style="text-align: center;">DECISIÓN FINAL Y ADOPCIÓN DE OPINIÓN</p> <p style="text-align: center;">┌──────────┴──────────┐</p> <p style="text-align: center;">FAVORABLE      NO FAVORABLE</p>	Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP - <i>Committee for Medicinal products for Human Use</i> )	Preparación de reportes de evaluación: listado de preguntas.
		Inspectores de las Agencias Nacionales	Inspección (si esta es necesaria): sitios de manufactura, sitios de ensayos no clínicos, proceso de farmacovigilancia
		Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC - <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i> )	Evaluación del plan de manejo de riesgo
		CHMP/PRAC CHMP CHMP	Reunión entre el CHMP y PRAC Revisión por pares Lista final de preguntas
		CHMP y PRAC	Evaluación de respuestas del solicitante Reporte de evaluación y lista de consultas Se puede requerir una explicación oral. Se puede solicitar opinión de expertos externos.
4	EMISIÓN DE LA AUTORIZACIÓN	CHMP	La emisión se basa en el cumplimiento de los criterios del artículo 4 del Reglamento (CE) N° 507/2006 de la Comisión de 29 de marzo de 2006 sobre la Autorización Condicional de Comercialización de Medicamentos de Uso Humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) N° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo  Se emite el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR- <i>European Public Assessment Report</i> ), específico para cada vacuna.
5	RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN	Industria farmacéutica	Presentarlo 6 meses antes de la fecha de expiración de la autorización. Los documentos a presentar: 1) Relación cronológica de las obligaciones específicas y otras condiciones a la autorización presentadas desde la concesión de la misma, indicando alcance, estado, fecha de presentación y fecha de resolución del problema. 2) Resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto. 3) Un informe intermedio sobre el cumplimiento de las obligaciones específicas, incluyendo el detalle de cada obligación específica. 4) Una declaración de experto clínico que aborde el balance beneficio-riesgo actual del producto sobre la base de los datos generados en las Obligaciones Específicas y teniendo en cuenta cualquier otro dato de seguridad (incluido los informes periódicos de seguridad) o eficacia acumulado desde la concesión de la ACC. 5) Datos relacionados con obligaciones específicas, cuando la fecha límite de presentación de dichos datos coincida con la solicitud de renovación y cuando los datos no se hayan presentado ya por separado.
		CHMP	Evaluación del expediente. Máximo 90 días para la emisión del dictamen.

Figura 2. Proceso de emisión de la ACC

El proceso de obtención de la ACC se inicia con una solicitud formal. No obstante, al igual que la FDA, la EMA también realiza actividades previas (no obligatorias, pero recomendadas) a dicha solicitud, tales como: 1) el asesoramiento científico rápido y 2) la revisión continuada (*rolling review*). El objetivo de estas actividades es apoyar la planificación prospectiva de la generación de la evidencia científica del producto potencial y la revisión de los datos a medida que estos estén disponibles<sup>(25)</sup>, respectivamente. Muestra de la no obligatoriedad de estas actividades previas es la inexistencia del asesoramiento científico rápido en el caso de la vacuna Pfizer.<sup>(26)</sup>

El *rolling review*, a diferencia del asesoramiento científico, fue empleado en todas las vacunas para la COVID-19 como actividad previa. Esta actividad se ejecuta por ciclos de revisión (el número de ciclos y el tiempo empleado en ellos depende de la información que se vaya a evaluar). Por ejemplo, la vacuna Moderna tuvo 1 ciclo de revisión<sup>(27,28)</sup> y Nuvaxovid 4<sup>(29)</sup>. El tiempo estimado empleado, según el trabajo realizado por Marinus Roelie et al, varía entre 16 a 46 días, con una duración media de 20 días.<sup>(27)</sup>

En contraste con la actividad pre-IND de un solo paso y sin conclusiones vinculantes de la FDA para la solicitud de una EUA, el asesoramiento científico rápido y el *rolling review* empleados por la EMA, contienen flujos definidos de varios pasos, como puede observarse en las Fig. 3 y 4. El *rolling review* por su parte, concluye con una opinión favorable (o no) y justificativa para la presentación de la solicitud formal de ACC.

ACTIVIDAD	RESPONSABLE	DESCRIPCIÓN
<b>SOLICITUD INICIAL</b>	Industria farmacéutica	Presentación de la solicitud vía plataforma IRIS, acorde al formato de la EMA (indicando la necesidad o no de reuniones).  Presentación del borrador del documento informativo (que incluye preguntas y la posición del solicitante)
↓		
<b>EVALUACION DE LA EMA</b>	SWAP ( <i>Scientific Advice Working Party</i> - Grupo de trabajo de asesoramiento científico), que forma parte del CHMP	Reuniones de discusión con el ETF-COVID (COVID-19 EMA Task Force)  Emisión de comentarios al solicitante
↓		
<b>SOLICITUD FINAL</b>	Industria farmacéutica	Solicitud Final (incluyendo comentarios de la EMA), mediante la plataforma IRIS Documento informativo (incluye preguntas y la posición del solicitante)
↓		
<b>EVALUACIÓN, ADOPCIÓN Y APROBACIÓN</b>	Grupo de trabajo COVID-19 (ETF-COVID - EMA Task force) SWAP	Reunión con el solicitante (si ha sido previamente solicitada). Reuniones de discusión. Emisión de la Carta final

Figura 3. Proceso para el Asesoramiento científico

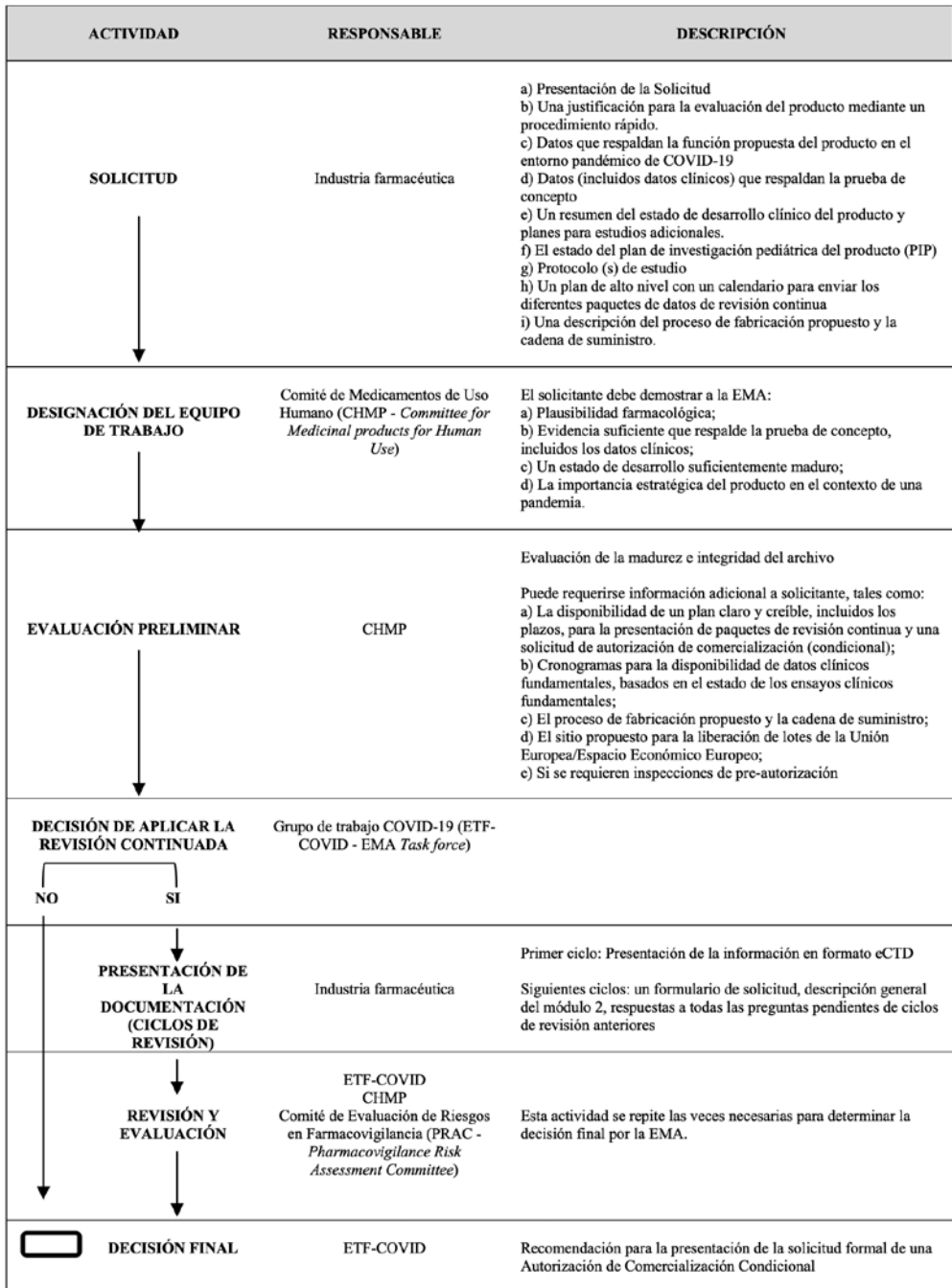


Figura 4. Proceso para la revisión continuada (*Rolling review*)

Finalizada la fase de actividades previas (en el supuesto de que se haya iniciado por ese paso), se pasa a la fase de formalización de la solicitud, a través del eCTD, esta solicitud va acompañada de los requisitos establecidos en la legislación correspondiente y de una justificación que señale: a) la necesidad médica no cubierta, b) la cuantificación de la necesidad médica insatisfecha teniendo en cuenta la argumentación técnica, y c) la medida en que el medicamento abordará la necesidad médica no satisfecha y sus ventajas para la salud pública.<sup>(30)</sup>

La siguiente fase del proceso es la evaluación por parte de la EMA acorde al Reglamento (CE) N° 726/2004 (ver Fig.2). En esta etapa el producto debe: 1) demostrar una relación beneficio-riesgo positiva, 2) La posibilidad de suministrar la totalidad de los datos clínicos, 3) Satisfacer las necesidades médicas no cubiertas y 4) Demostrar que las ventajas para la salud pública que se derivan de la disponibilidad inmediata del medicamento en cuestión en el mercado son superiores al riesgo inherente a que todavía se necesiten más datos.<sup>(24,30)</sup>

La evaluación de la ACC no tiene marcado un plazo definido como la autorización de comercialización, pero se asume que debe ser menor en atención al contexto en el que se aplica. El tiempo empleado por la EMA para este paso, no ha superado los 40 días naturales: AstraZeneca 17 días<sup>(31)</sup>, Moderna 36 días<sup>(28)</sup>, Jansen 25 días<sup>(32)</sup>, Pfizer 20 días<sup>(26)</sup>; la excepción es Nuvaxovid con 48 días<sup>(29)</sup>.

Finalizada la evaluación y emitida la opinión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), si ésta es positiva, se procede a la emisión de la ACC (conjuntamente con las obligaciones específicas que deben cumplirse por parte del solicitante), con validez de 1 año.<sup>(24)</sup>

Asumiendo la validez de la ACC, el proceso se reanuda con su renovación (ver Fig.2). Si durante esta etapa, los datos incluidos justifican una actualización de la información del producto o del plan de gestión de riesgos, dichos cambios pueden formar parte del procedimiento de renovación. Se debe tener en cuenta que la renovación no reemplaza otras presentaciones requeridas (por ejemplo, variaciones) y que la presentación de dichos datos no debe posponerse para la próxima renovación.<sup>(30)</sup> La EMA respecto de estas presentaciones requeridas, aplica el Reglamento (CE) N°1234/2008 del 24/11/2008 relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios.<sup>(33)</sup> La inclusión de la dosis de refuerzo para la variante omicron BA.1 del 01/09/2022 para las vacunas de Pfizer y Moderna<sup>(34,35)</sup>, es un ejemplo de ello.

El cumplimiento de las obligaciones específicas de una ACC, acorde al Reglamento N° 507/2006, otorga la posibilidad de convertir dicha ACC en una autorización de comercialización convencional (al igual que la EUA de la FDA), siempre que esto sea recomendado por el CHMP. Este cambio puede realizarse en el momento de la renovación o en la evaluación de los datos presentados para cumplir la última obligación específica restante.<sup>(30)</sup> Esto ha sucedido con las vacunas de Pfizer y Moderna, que han obtenido recientemente su autorización de comercialización al finalizar el cumplimiento de sus obligaciones especificadas.<sup>(36)</sup>

Finalmente, es importante señalar que de las 6 vacunas para la COVID-19 autorizadas en la Unión Europea (Pfizer, Moderna, Nuvaxovid, AstraZeneca, Janssen, Valneva), solo una de ellas (Valneva) obtuvo directamente la autorización de comercialización por parte de la EMA el 23/06/2022<sup>(37,38)</sup>, sin necesidad de obtener previamente una ACC.

### **América Latina: ARNs**

Al igual que EE.UU. y la Unión Europea, en América Latina la declaración de la COVID-19 como pandemia, generó una serie de declaraciones de estado de emergencia. Dichas declaraciones fueron emitidas por el Presidente de la República de cada país mediante los procedentes instrumentos legales, tales como: leyes, decretos, ordenanzas, resoluciones o acuerdos ministeriales, como se muestra en la Tabla 1.



**Tabla 1.** Declaración de emergencia en los países de América Latina

PAÍS	BASE LEGAL DE LA DECLARACIÓN DE EMERGENCIA
ARGENTINA	Decreto de Necesidad y Urgencia N° 260/2020 del 12/03/2020, dispuso ampliar la Emergencia pública en materia sanitaria establecida por Ley N° 27541, en virtud de la pandemia declarada por la OMS en relación al COVID-19
BOLIVIA	Decreto Supremo N° 4196 del 17/03/2020 que declara la emergencia sanitaria Nacional
BRASIL	Ordenanza No. 188 de 3 de febrero de 2020, que declaró Emergencia en Salud Pública de Importancia Nacional (ESPIN), como consecuencia de casos sospechosos de Infección Humana por el nuevo Coronavirus (SARS-CoV-2)
CHILE	Decreto 4, de fecha 08 de febrero de 2020, que, Decreta Alerta Sanitaria por el período que se señala y otorga facultades extraordinarias que indica por emergencia de salud pública de importancia internacional (ESPII) por brote del nuevo coronavirus (2019-NCOV)
COLOMBIA	Resolución 385 de 12 de marzo de 2020, Por la cual se declara la emergencia sanitaria por causa del coronavirus y se adoptan medidas para hacer frente al virus
COSTA RICA	Decreto Ejecutivo 42227-MP-S, del 16 de marzo de 2020, que declara el estado de emergencia nacional en todo el territorio de la República de Costa Rica, debido a la situación de emergencia sanitaria provocada por la enfermedad causada por el COVID-19.
CUBA	Resolución 82 de 23 de marzo de 2020, emitida por el Ministerio de Salud Pública manifiesta la situación epidemiológica de emergencia ante la presencia en el país de la COVID-19
ECUADOR	Acuerdo Ministerial N° 00057-2020, de 14 de septiembre de 2020 Disponer de la emergencia del Sistema Nacional de Salud a fin que se mantengan las medidas necesarias para garantizar el derecho a la Salud en la población ante la crisis sanitaria existente provocada por el SARS CoV-2
EL SALVADOR	Decreto Legislativo N° 593, de 14 de marzo de 2020 Estado de Emergencia Nacional de la Pandemia por COVID-19
HONDURAS	PCM-005-2020, del 10 de febrero de 2020, por el que se Declara el estado de emergencia sanitaria por COVID-19
GUATEMALA	Decreto Gubernativo N° 5-2020, del 5 de marzo de 2020 Declarar en estado de calamidad pública en todo el territorio como consecuencia del pronunciamiento de la OMS de la epidemia del COVID-19 como emergencia de salud pública de importancia internacional y del Plan par la Prevención, Contención y Respuesta a casos de COVID-19 en Guatemala del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.
MÉXICO	30 de marzo de 2020. Acuerdo por el que se declara como emergencia sanitaria por causa de fuerza mayor, a la epidemia de enfermedad generada por el virus SARS-CoV2 (COVID-19)
NICARAGUA	
PANAMÁ	Resolución de Gabinete N° 11 de 13 de marzo de 2020, Que declara el Estado de Emergencia Nacional y dicta otras disposiciones
PARAGUAY	Ley N° 6524 del 25 de marzo de 2020 Que declara Estado de emergencia en todo el territorio de la República de Paraguay ante la pandemia declarada por la OMS a causa del COVID-19 o coronavirus y establece medidas administrativas, fiscales y financieras.
PERÚ	Decreto Supremo N° 044-2020-PCM, de 15 de marzo de 2020 Que declara Estado de Emergencia Nacional por las graves circunstancias que afectan la vida de la Nación a consecuencia de brote del COVID-19.
URUGUAY	Decreto N° 93/020 de 13 de marzo de 2020 Declaración de Estado de Emergencia Nacional Sanitaria como consecuencia de la pandemia originada por el virus COVID-19 (coronavirus)
VENEZUELA	Decreto N° 4160 de 13 de marzo de 2020 Decreta el estado de Alarma en todo el territorio nacional, para atender la Emergencia Sanitaria del Coronavirus (COVID-19).

Es importante señalar que sólo en los casos de Brasil, Chile, Honduras y Guatemala, fueron emitidas con anterioridad al 11/03/2020; estos países justificaron esta decisión en la declaración de la OMS que consideraba a la COVID-19 como una emergencia de salud pública de preocupación internacional. Nicaragua fue el único país en América Latina que no aplicó decretos ejecutivos de emergencia nacional ni ningún otro marco regulatorio<sup>(39)</sup>, tal como se puede ver en las Tablas 1 y 2.



Con el fin de asegurar la disponibilidad de productos terapéuticos, las ARNs de América Latina priorizaron los procesos de evaluación y aprobación, utilizando para ello mecanismos flexibles,<sup>(40)</sup> presentes en su legislación.

La terminología utilizada en cada Estado para referirse a las autorizaciones usadas en el contexto de emergencia es diversa: autorización condicional, de emergencia, temporal, licencia especial de emergencia, certificado de uso de emergencia, registro sanitario condicional, entre otros. Pero en línea con la OPS, utilizaremos el término de “autorización de uso de emergencia”, para referirnos a todas ellas.<sup>(41)</sup>

Los mecanismos utilizados por las ARNs para la introducción de vacunas frente a la COVID-19, acorde con la OPS son: el mecanismo excepcional con base a reconocimiento (*reliance*), la autorización de uso de emergencia, el registro con condiciones normales y el procedimiento abreviado.<sup>(42)</sup>

#### a. Reconocimiento (*reliance*)

La OMS<sup>(43)</sup> lo define como “el acto mediante el cual una ARN de una jurisdicción puede tener en cuenta y dar un gran peso a las evaluaciones realizadas por otra ARN o institución confiable para tomar su propia decisión”. Esté último hace alusión a la OMS y su Listado de Uso de Emergencia.<sup>(44)</sup>

Es potestad de cada ARN y cada gobierno tomar la determinación de lo que constituye una autoridad o institución confiable de referencia.<sup>(41)</sup>

Por ejemplo, ARCSA (Ecuador), en la disposición Única de la Resolución N° ARCSA-DE-037-2020LDCL<sup>(45)</sup>, establece que:

(...) ARCSA aceptará como registro sanitario o su equivalente la autorización de uso por emergencia o documento equivalente, emitido en el país de origen del producto o proveniente de un país cuya Agencia Reguladora Nacional (ARN´s) sea reconocida como de Alta Vigilancia Sanitaria por la OMS/OPS.

Esta premisa señala, por un lado, a la lista de autoridades reguladoras estrictas de la OMS<sup>(46)</sup> y por otro, a las ARNs de referencia nivel IV de la OPS (ARN competente y eficiente en el desempeño de las funciones de regulación sanitaria)<sup>(47)</sup>. En esta última categoría, en América Latina se cuentan las ARNs de Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Cuba y México.

La mayoría de las ARNs de América Latina basan sus listados de autoridades de referencia en las recomendaciones de la OMS/OPS. Sin embargo, al ser potestad de cada Estado establecer su listado de ARNs de referencia, se pueden incluir otras ARNs no recomendadas por la OMS. Un ejemplo de ello lo constituye, Brasil que incluye entre otras ARNs de referencia, al Ministerio de Salud de la Federación Rusa, la Administración Nacional de Productos Médicos de la República popular China, la Organización Central de Control de Normas y Drogas de la República de India, y a la Agencia de Prevención y Control de Enfermedades de Corea (artículo 16 de la Ley 14124)<sup>(48)</sup>.

Tal como se ha señalado *ut supra*, las ARNs pueden considerar también instituciones de referencia, como la OMS. Muestra de ello es la Resolución 037 del Ministerio de Salud de Panamá, en la que se señala, entre otros, el uso del listado de uso de emergencia de la OMS.<sup>(49)</sup>

La mayoría de ARNs de América Latina, especialmente las que no son consideradas de referencia regional, utilizaron este mecanismo, tal como se muestra en la Tabla 2. Esta observación es similar a lo señalado en el estudio de Van der Zee et al.<sup>(50)</sup>

Además, en este punto debemos señalar que países como Brasil, Chile y Honduras, que antes de la pandemia no aceptaban ninguna forma de dependencia para la emisión de una autorización de comercialización<sup>(51)</sup>, emitieron normativas relacionadas a este mecanismo de autorización en el contexto de pandemia de la COVID-19 (ver Tabla 2).

En cuanto a la aplicación del *reliance* por parte de las ARNs de América Latina para la emisión de una autorización de emergencia, debemos indicar que ésta puede ser total o parcial; esto quiere decir que se puede aceptar de manera automática la decisión de la ARN o institución de referencia, o se puede aceptar como requisito para acelerar el tiempo de revisión para la emisión de la autorización de emergencia. Ejemplo del uso de un *reliance* total lo encontramos en el caso de Bolivia, que en el Decreto Supremo N° 4432<sup>(52)</sup>, establece:

(...) los registros sanitarios emitidos por al menos una autoridad regulatoria de alta vigilancia de otro país, constituirán registro sanitario por homologación en el Estado Plurinacional de Bolivia.

Lo mismo ocurre en el caso de Paraguay, donde mediante Resolución S.G. N° 746<sup>(53)</sup>, establece:

Autorizar con carácter de emergencia las vacunas contra el COVID-19, autorizadas para uso de emergencia por las Autoridades Regulatoras de países de alta vigilancia sanitaria como FDA, EMA y ARNs de Referencia Regional.

Ejemplo de un *reliance* parcial, lo tenemos en Perú, que señala mediante Decreto Supremo 002-2021 S.A<sup>(54)</sup>:

(...) El plazo de evaluación de la solicitud es de hasta treinta días calendarios, cuando el producto se encuentre aprobado en la EMA o en los Países de Alta Vigilancia Sanitaria; o los mismos hayan sido precalificados por la OMS (...).

En cuanto al tiempo de evaluación empleado para este mecanismo (*reliance*) por parte de las ARNs, se tiene un valor medio de 15 días.<sup>(50)</sup>

Es importante destacar que las ARNs que recurren a las decisiones de otra siguen siendo responsables de las decisiones adoptadas y debe rendir cuenta de ellas.<sup>(43)</sup>

**Tabla 2.** Mecanismos de aprobación de las vacunas para la COVID-19 y su base legal en América Latina.

PAÍS	AUTORIDAD REGULADORA DEL MEDICAMENTO	M1	M2	M3	M4	BASE LEGAL
ARGENTINA	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - ANMAT	✓	✓	-	-	Ley 27573 del 06 de noviembre de 2020 Ley de vacunas destinadas a generar inmunidad adquirida contra el COVID-19 y sus modificatorias.
BOLIVIA	Agencia Estatal de Medicamentos y Tecnologías en Salud - AGEMED	-	✓	-	-	D.S. N° 4432 del 29/12/2020, que tiene por objeto autorizar a las entidades competentes la contratación directa, bajo los principios de transparencia y legalidad, de vacunas, pruebas diagnósticas, medicamentos, dispositivos médicos, insumos, reactivos, equipamiento médico, así como otros bienes, obras y servicios, para la contención, diagnóstico y atención de la COVID-19. D.S. N° 4438 del 30/12/2020, cuyo objetivo es establecer los requisitos que deben cumplir los proveedores de vacunas contra la COVID-19 en el mercado interno. Ley 1359 del 17/02/2021 Ley de Emergencia Sanitaria.
BRASIL	Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria - ANVISA	-	✓	✓	-	Ley 14124 del 10 marzo de 2021 Dispone medidas excepcionales en materia de adquisición de vacunas e insumos y contratación de bienes y servicios de logística, tecnologías de la información y comunicación, comunicación social y publicidad y capacitación para la vacunación contra el covid-19 y sobre el Plan Nacional de Operacionalización de la Vacunación contra el Covid-19. Resolución 475, del 10 de marzo de 2021, que establece los procedimientos y requisitos para solicitar un pedido de autorización temporal de uso de emergencia con carácter experimental de medicamentos y vacunas para covid-19. Instrucción Normativa N° 77, del 17 de noviembre de 2020 Disposición sobre el procedimiento de solicitud continua de datos técnicos para el registro de vacunas covid-19. Resolución Directiva Colegiada N° 415 de 26 de agosto de 2020: Define los nuevos criterios y procedimientos extraordinarios para tratamiento de peticiones de registro y traslado post registro de medicamentos y productos biológicos en virtud de la emergencia de salud pública internacional del nuevo coronavirus.
CHILE	Agencia Nacional de Medicamentos - ANAMED	✓	✓	-	-	Decreto 65 de 21 de agosto de 2020. Modifica el Decreto Supremo N° 3, de 2010, del Ministerio de Salud, que aprueba el Reglamento del Sistema Nacional de Control de los Productos Farmacéuticos de uso humano en materia de equivalencia terapéutica.
COLOMBIA	Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA	✓	✓	-	-	Decreto N° 1787 de 29 de diciembre de 2020, Por el que se establecen las condiciones sanitarias para el trámite y otorgamiento de la autorización sanitaria de uso de emergencia - ASUE para medicamentos de síntesis química y biológicos destinados al diagnóstico, la prevención y tratamiento de la Covid-19 en vigencia de la emergencia sanitaria.
COSTA RICA	Ministerio de Salud	-	✓	-	-	DM-RM-7905-2020 del 03 de diciembre de 2020. Resolución administrativa de autorización de uso de las vacunas contra COVID-19 basado en el reconocimiento de la autorización de comercialización o autorización de uso de emergencia de autoridades reguladoras estrictas o precalificadas por la OMS. DM-RM-0933-2021 del 26 de abril de 20201 Resolución administrativa de autorización de uso e importación de las vacunas contra COVID-19 en el sector privado basado en el reconocimiento de la autorización de comercialización o autorización de uso de emergencia de autoridades reguladoras estrictas o precalificadas por la OMS o en la lista de uso de emergencia de la OMS.
CUBA	Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos - CEC-MED	✓	-	-	-	Resolución N° 54 de 29 de mayo de 2020, Autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano, dispositivos médicos y otras tecnologías sanitarias, ante eventos de situaciones de emergencia declaradas por las autoridades competentes. Resolución N° 57, de fecha 13 de julio de 2020, que puso en vigor la Regulación N° M-75-20 Requisitos para la solicitud de Autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos de uso humano en investigación.

**Tabla 2.** Mecanismos de aprobación de las vacunas para la COVID-19 y su base legal en América Latina (continuación)

PAÍS	AUTORIDAD REGULADORA DEL MEDICAMENTO	M1	M2	M3	M4	BASE LEGAL
ECUADOR	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria - ARCSA	-	✓	-	-	Ley 67 Ley Orgánica de Salud, modificada por la séptima decisión transitoria de la Ley Orgánica de incentivos para asociaciones público privadas y la inversión extranjera. Resolución N° ARCSA-DE-016-2020-LDCL Expídase la normativa técnica sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico. Resolución N° ARCSA-DE-037-2020-LDCL Expedir la reforma parcial a la normativa técnica sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico.
EL SALVADOR	Dirección Nacional de Medicamentos	-	✓	-	-	Resolución N° 333-2013, del 12 de diciembre de 2013 Aprueba RTCA 11.03.59.11 Medicamentos Uso Humano. Registro Sanitario.
HONDURAS	Agencia de Regulación Sanitaria - ARSA	-	✓	-	-	C-001-ARSA 2021 Reconocimiento de vacunas SARS-CoV-2.
GUATEMALA	Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines	-	✓	-	-	Decreto N° 1-2021, de 23 de enero de 2021 Ley para el financiamiento y adquisición de vacunas contra el COVID-19.
MÉXICO	Comisión Federal para la Protección Contra Riesgos Sanitarios - COFEPRIS	✓	✓	-	-	DOF 11/11/2020: ACUERDO por el que se instruyen a la Secretaría de Salud y a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios las acciones que en el mismo se indican.
NICARAGUA	Dirección General de Regulación Sanitaria	-	-	-	-	-
PANAMÁ	Dirección General de Farmacias y Drogas	-	✓	-	-	Resolución N° 037, de 17 de febrero de 2021 Que establece el procedimiento para la emisión de la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) de las vacunas contra el SARS-CoV-2 y los requisitos para la autorización de importación de las mismas.
PARAGUAY	Dirección Nacional de Vigilancia Sanitaria - DINAVIS	-	✓	-	-	Resolución S. G. N° 746, de 29 de diciembre de 2020 Por el cual se autoriza en carácter de emergencia vacunas contra el COVID-19. Resolución S. G. N° 0111, de 04 de marzo de 2021. Por la cual se establecen los requisitos y condiciones sanitarias para la emisión de registros sanitarios de emergencia para especialidades farmacéuticas contra COVID-19, en el marco de pandemia del coronavirus.
PERÚ	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID	-	✓	-	-	Ley N° 31091 De 18 de diciembre de 2020 Ley que garantiza el acceso al tratamiento preventivo y curativo de la enfermedad por coronavirus SARS-COV-2y de otras enfermedades que dan origen a emergencias sanitarias nacionales y otras pandemias declaradas por la OMS. D.S. N° 002 -2021 S.A. Del 08 de enero de 2021 Que aprueba el Reglamento para el Registro Sanitario Condicional de Medicamentos y productos Biológicos y modificatorias.
URUGUAY	Departamento de Medicamentos	-	✓	-	-	Decreto N° 18/020 de 13 de enero de 2020 Reglamento para el registro, producción, exportación, importación y comercialización de medicamentos de uso humano.
VENEZUELA	Dirección de Drogas, Medicamentos y cosméticos	-	-	-	-	

b. Autorización de Uso de emergencia

Con esta denominación se hace referencia a los procedimientos de evaluación de moléculas nuevas por parte de una ARN. Esta autorización es otorgada a partir del análisis de beneficio y riesgo de los datos limitados sobre la calidad, la seguridad y la eficacia disponibles a la fecha de autorización. Son procesos de evaluación continua que se realizan a medida que el laboratorio presenta la información.<sup>(42)</sup>

Este mecanismo se utiliza principalmente por las ARN de referencia regional, tal como se observa en la Tabla 2. Su empleo, permitió la inclusión de vacunas no listadas por la OMS, FDA o EMA. Como ejemplo, podemos ofrecer los casos de:

- Argentina, ANMAT con fecha 23/12/2020 fue el primero en autorizar la Vacuna Sputnik V del Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología de Rusia.<sup>(55)</sup> En base a esta autorización inicial, la utilización de la vacuna se extendió a Brasil, Bolivia, Chile, Ecuador, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay y Venezuela, como se observa en la Tabla 3.
- Colombia, INVIMA con fecha 21/01/2022 otorgo la autorización a la vacuna Zifivax (la cual solo ha sido autorizado en Uberkistan, Pakistan, China e Indonesia).<sup>(56)</sup>
- Cuba, CECMED autorizó la vacuna Abdala del Centro de Genética, Ingeniería y Biotecnología, y las vacunas Soberana 2 y Soberana Plus, ambas del Instituto Finlay. Esta autorización inicial por parte de una ARN de referencia, permitió el uso en México, Nicaragua y Venezuela, como se observa en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Vacunas para la COVID-19 autorizadas en América Latina

DESCRIPCIÓN DE LAS VACUNAS		AR (*)	BL	BR (*)	CH (*)	CL (*)	CR	CB (*)	EC	ES	HN	GT	MX (*)	NC	PN	PY	PE	UY	VZ	
LISTADO DE USO DE EMERGENCIA DE LA OMS	Comirnaty * Vacuna COVID-19 mRNA (modificada con nucleósidos)	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-
	Vaxzevria Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S recombinante)	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-
	Covishield Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S recombinante)	✓	-	✓	-	-	-	-	-	✓	✓	✓	-	✓	-	-	-	-	-	-
	Vacuna COVID-19 (Ad26.COV2-S recombinante)	✓	-	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	-	-	-	-	✓	-	-
	Spikevax Vacuna COVID-19 mRNA (modificada con nucleósidos)	✓	-	-	✓	✓	-	-	-	-	✓	✓	✓	-	✓	✓	✓	✓	-	-
	Vacuna COVID-19 inactivada (vero cell) / Sinopharm	✓	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	✓	✓	-	✓
	CoronaVac Vacuna COVID-19 inactivada (vero cell)	-	-	✓	✓	✓	-	-	✓	-	-	-	-	✓	-	✓	✓	-	✓	-
	Covaxin * Vacuna COVID-19 (Vacuna contra el virus corona inactivado de virión completo)	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	✓	-	✓	-	✓	✓	-	-	-	-
	Covovax Vacuna COVID-19 (Nanopartícula de proteína rS del SARS-CoV-2 recombinante)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Nuvaxovid Vacuna COVID-19 (SARS-CoV-2 rs recombinante adyuvada)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Convidecia Vacuna Ad5.COV2-S Recombinante)	✓	-	-	✓	-	-	-	✓	-	-	-	✓	-	-	✓	-	-	-	-
	OTRAS	Sputnik V	✓	✓	✓	✓	-	-	-	✓	-	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	-	✓
		Sputnik Light	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓
		Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell) - Zifivax Zhifei Longcom	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Abdala 50 ug		-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	✓	✓	-	-	-	-	-	
Soberana 2		-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	✓	
Soberana Plus		-	-	-	-	-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
MVC-COV1901 Medigen		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	-	-	
EpiVacCorona		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	✓	
AZD1222		-	-	✓	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bio-Manguinhos / Fiorcruz		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AR: Argentina; BL: Bolivia; BR: Brasil; CH: Chile; CL: Colombia; CR: Costa Rica; CB: Cuba; EC: Ecuador; ES: El Salvador; HN: Honduras; GT: Guatemala; MX: México; NC: Nicaragua; PN: Panamá; PY: Paraguay; PE: Perú; UY: Uruguay; VZ: Venezuela.  
(\*) : País con Autoridad Reguladora de Referencia Regional por la Organización Panamericana de la Salud.

c. Registro en Condiciones Normales

En este supuesto se hace referencia a la obtención de una aprobación mediante la utilización de una vía convencional de registro. Es importante destacar que, de todos los mecanismos indicados, éste es el único que no implica una potencial reducción de requisitos o agilización de procesos.<sup>(42)</sup>

Ejemplo de la aplicación de este mecanismo lo tenemos en ANVISA (Brasil), que aprobó con carácter definitivo la vacuna de Pfizer el 23/02/2021.<sup>(57)</sup> Esta vacuna, a diferencia de las aprobaciones de AstraZeneca (12/03/2021)<sup>(58)</sup> y Janssen (5/04/2022)<sup>(59)</sup>, no paso por una autorización de emergencia previa. En América Latina, ANVISA es la única ARN en otorgar este tipo de autorización para las vacunas de COVID-19.

d. Procedimiento abreviado:

Este mecanismo hace alusión al uso de procedimientos simplificados, cuyo objetivo es agilizar la obtención de la autorización requerida para el medicamento.

Siguiendo a la OPS, en su análisis sobre la Preparación Regulatoria para la introducción de vacunas COVID-19 en la Región de las Américas<sup>(42)</sup> podemos afirmar que la normativa relacionada a las autorizaciones de las vacunas para la COVID-19 no establece con claridad los requisitos y los tiempos aplicables que puedan diferenciar este mecanismo de los otros antes descritos.

Vacunas

Los procedimientos empleados por las distintas ARNs ponen de manifiesto la optimización del uso de sus recursos. La FDA y la EMA usaron procedimientos ya existentes en sus flujos estándares, tales como el pre-IND, y el asesoramiento científico y *rolling review*, respectivamente (todas ellas utilizadas en la

evaluación de productos nuevos), los cuales fueron empleados para acelerar sus procesos de autorización de la EUA o la ACC. Esta optimización permitió que estas ARNs estuvieran entre las primeras en autorizar una vacuna para la COVID-19, y por tanto también fueron de las primeras en demandar dicho instrumento terapéutico.

Por su parte en el ámbito de América Latina, se hizo un uso extenso del *reliance* y de la autorización de uso de emergencia, con el fin de acceder en el menor tiempo posible al mayor número posible de vacunas, para dar una rápida respuesta a la falta de vacunas y a la demanda de sus programas de vacunación.

En definitiva, el uso de los distintos procedimientos aplicados por las ARNs, ofreció como resultado la aparición de una diversidad de vacunas utilizadas para la contención de la pandemia, tal como muestra la Tabla 4.

**Tabla 4.** Vacunas para la COVID-19: OMS, EE.UU., Unión Europea y América Latina

Vacunas recomendadas por la OMS		Autorizadas por la EMA	Autorizadas por la FDA	Autorizadas por las ARNs de América Latina
Descripción	Titular			
Comirnaty * Vacuna COVID-19 mRNA (modificada con nucleósidos)	BioNTech Manufacturing GmbH	☑	☑	☑
Vaxzevria Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S recombinante)	AstraZeneca AB / SK Bioscience Co. Ltd	☑	-	☑
Covishield Vacuna COVID-19 (ChAdOx1-S recombinante)	Serum Institute of India Pvt. Ltd	-	-	☑
Vacuna COVID-19 (Ad26.COVS-2 recombinante)	Janssen-Cilag International NV	☑	☑	☑
Spikevax Vacuna COVID-19 mRNA (modificada con nucleósidos)	Moderna Biotech	☑	☑	☑
Vacuna COVID-19 inactivada (vero cell) / Sinopharm	Beijing Institute of Biological Products Co., Ltd. (BIBP)	-	-	☑
CoronaVac Vacuna COVID-19 inactivada (vero cell)	Sinovac Life Sciences Co., Ltd	-	-	☑
Covaxin * Vacuna COVID-19 (Vacuna contra el virus corona inactivado de virión completo)	Bharat Biotech International Ltd	-	-	☑
Covovax Vacuna COVID-19 (Nanopartícula de proteína S del SARS-CoV-2 recombinante)	Serum Institute of India Pvt. Ltd	-	-	-
Nuvaxovid Vacuna COVID-19 (SARS-CoV-2 rs recombinante adyuvada)	Novavax CZ a.s.	☑	☑	-
Convidecia Vacuna Ad5.COVS-2 Recombinante)	CanSinoBio	-	-	☑
-	-	Valneva	-	AZD1222 (Fiocruz)
-	-	-	-	Sputnik (V y Light)
-	-	-	-	SRCVB-EpiVacCorona
-	-	-	-	Abdala 50 ug
-	-	-	-	Soberana (2 y Plus)
-	-	-	-	Recombinant Novel Coronavirus Vaccine (CHO Cell)/ Zhifei Longcom
-	-	-	-	MVC-COV1901/ Medigen

## Conclusión

Los procedimientos usados por las ARNs, para autorizar el uso de las vacunas para la COVID-19 son diversos, pero todos ellos están orientados a proporcionar de manera rápida un producto de calidad, seguro y eficaz, que sirva como herramienta contención a la pandemia. El resultado de la utilización de esta diversidad de procedimientos, es la diversidad también de vacunas aprobadas en los EE.UU., la Unión Europea y América Latina.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Archived: WHO Timeline - COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
2. World Health Organization. Conferencia 25/08/2022 [Internet]. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19). [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
3. Escalante S. Accelerating regulation in response to COVID-19. Bull World Health Organ. 1 de agosto de 2020;98(8):514-5. DOI:10.2471/BLT.20.020820
4. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional (2005) [Internet]. 3ª. Organización Mundial de la Salud; 2016 [citado 22 de julio de 2022]. 93 p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246186>
5. World Health Organization. Regulation and Prequalification [Internet]. Covid-19 Vaccines. [citado 7 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>
6. Organización Panamericana de la Salud. La pandemia de COVID-19 en la Región de las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2020 [citado 11 de julio de 2022] p. 35. Report No.: CD58/6. Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/cd586-pandemia-covid-19-region-americas>
7. Sánchez E. El principio de precaución: implicaciones para la salud pública. Gac Sanit. 2002;16(5):371-373. DOI: 10.1016/S0213-9111(02)71944-4
8. Kesselheim AS, Darrow JJ, Kulldorff M, Brown BL, Mitra-Majumdar M, Lee CC, et al. An Overview of Vaccine Development, Approval, And Regulation, With Implications For COVID-19: Analysis reviews the Food and Drug Administration's critical vaccine approval role with implications for COVID-19 vaccines. Health Affairs. 2021;40(1):25-32.
9. Estados Unidos. Federal Food, Drug and Cosmetic Act [Internet]. 21 U.S.C. Sec. 360bbb-3 - Authorization for medical products for use in emergencies. Disponible en: <https://www.law.cornell.edu/us-code/text/21/360bbb-3>
10. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19; Guidance for Industry [Internet]. 2022 [citado 15 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/142749/download>
11. COVID-19: Renewal of determination that a public health emergency exists [Internet]. Administration for Strategic Preparedness and Response. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://aspr.hhs.gov/443/legal/PHE/Pages/covid19-13Oct2022.aspx>
12. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Office of the Commissioner, Office of Chief Scientist, Office of Counterterrorism and Emergency Threats. Emergency Use Authorization of Medical Products and Related Authorities. Guidance for Industry and Other Stakeholders [Internet]. 2017 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/97321/download>



- 13.** Department of Health and Human Service, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. COVID-19 Public Health Emergency: General Considerations for Pre-IND Meeting Requests for COVID 19 Related Drugs and Biological Products. Guidance for Industry and Investigators [Internet]. 2020 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/137927/download>
- 14.** Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine/BNT162b2 [Internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2020 [citado 22 de abril de 2022] p. 57. Report No.: 27034. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144416/download>
- 15.** Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum Moderna COVID-19 Vaccine/mRNA-1273 [Internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2020 [citado 22 de abril de 2022] p. 61. Report No.: 27073. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/144673/download>
- 16.** Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum Janssen COVID-19 vaccine (Ad26.COV2.S) [Internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2021 [citado 22 de abril de 2022] p. 69. Report No.: 27205. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/146338/download>
- 17.** Food and Drug Administration. Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum Novavax COVID-19 Vaccine, Adjuvanted/NVX-CoV2373 [Internet]. Estados Unidos: Food and Drug Administration; 2022 [citado 20 de agosto de 2022] p. 89. Report No.: 28237. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/160082/download>
- 18.** Food and Drug Administration. Letter of Authorization: Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines [Internet]. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/150386/download>
- 19.** Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose [Internet]. FDA. 2022 [citado 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-authorizes-moderna-pfizer-biontech-bivalent-covid-19-vaccines-use>
- 20.** Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccines [Internet]. FDA. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/pfizer-biontech-covid-19-vaccines>
- 21.** Unión Europea. Decisión n° 1082/2013/UE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de octubre de 2013, sobre las amenazas transfronterizas graves para la salud y por la que se deroga la Decisión n° 2119/98/CE Texto pertinente a efectos del EEE [Internet]. oct 22, 2013. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dec/2013/1082/oj/spa>
- 22.** European Medicines Agency. EMA plan for emerging health threats [Internet]. Reino Unido: European Medicines Agency; 2018 [citado 22 de abril de 2022] p. 15. (Policy and Crisis Management). Report No.: EMA/863454/2018. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-plan-emerging-health-threats_en.pdf)
- 23.** European Medicines Agency. Mandate, objectives and rules of procedure of the COVID-19 EMA pandemic Task Force (COVID-ETF) [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2021 [citado 23 de abril de 2022] p. 5. (Biological Health Threats and Vaccines Strategy). Report No.: EMA/166423/2020. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/superseded-mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/superseded-mandate-objectives-rules-procedure-covid-19-ema-pandemic-task-force-covid-etf_en.pdf)
- 24.** Unión Europea. Reglamento (CE) n° 507/2006 de la Comisión, de 29 de marzo de 2006 , sobre la autorización condicional de comercialización de los medicamentos de uso humano que entran en el ámbito de aplicación del Reglamento (CE) n° 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo (Texto pertinente a efectos del EEE) [Internet]. mar 29, 2006. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2006/507/oj/spa>

- 25.** European Medicines Agency. EMA initiatives for acceleration of development support and evaluation procedures for COVID-19 treatments and vaccines [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citado 24 de agosto de 2022] p. 7. Report N°.: EMA/213341/2022 Rev. 4. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-initiatives-acceleration-development-support-evaluation-procedures-covid-19-treatments-vaccines_en.pdf)
- 26.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: Comirnaty [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2021 [citado 25 de abril de 2022] p. 139. Report No.: EMA/707383/2020 Corr.1. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/comirnaty-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 27.** Marinus R, Mofid S, Mpandzou M, Kühler TC. Rolling Reviews During COVID-19: The European Union Experience in a Global Context. *Clin Ther.* 2022;44(3):352-363.
- 28.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: COVID-19 Vaccine Moderna [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2021 [citado 25 de abril de 2022] p. 154. Report N°.: EMA/15689/2021 Corr.1. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 29.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: Nuvaxovid [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citado 25 de abril de 2022] p. 161. Report N°.: EMA/783213/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 30.** Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the scientific application and the practical arrangements necessary to implement Commission Regulation (EC) N° 507/2006 on the conditional marketing authorisation for medicinal products for human use falling within the scope of Regulation (EC) N° 726/2004 [Internet]. Reino Unido: European Medicines Agency; 2016 [citado 24 de abril de 2022] p. 16. Report N°.: EMA/CHMP/509951/2006, Rev.1. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-scientific-application-practical-arrangements-necessary-implement-commission-regulation-ec/2006-conditional-marketing-authorisation-medicinal-products-human-use-falling_en.pdf)
- 31.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: COVID-19 Vaccine AstraZeneca [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2021 [citado 25 de abril de 2022] p. 174. Report N°.: EMA/94907/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 32.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: COVID-19 Vaccine Janssen [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2021 [citado 25 de abril de 2022] p. 210. Report N°.: EMA/158424/2021. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-janssen-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 33.** Unión Europea. Reglamento (CE) n° 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos para uso humano y medicamentos veterinarios (Texto pertinente a efectos del EEE) Texto pertinente a efectos del EEE [Internet]. may 13, 2021. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/reg/2008/1234/2021-05-13/spa>
- 34.** European Medicines Agency. Spikevax (previously COVID-19 Vaccine Moderna) [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>
- 35.** European Medicines Agency. Comirnaty [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>

- 36.** European Medicines Agency. EMA recommends standard marketing authorisations for Comirnaty and Spikevax COVID-19 vaccines [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 30 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-standard-marketing-authorisations-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines>
- 37.** European Medicines Agency. EMA recommends Valneva's COVID-19 vaccine for authorisation in the EU [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-valnevas-covid-19-vaccine-authorisation-eu>
- 38.** Committee for Medicinal Products for Human Use. European Public Assessment Report: COVID-19 (inactivated, adjuvanted) Valneva [Internet]. Ámsterdam: European Medicines Agency; 2022 [citado 30 de junio de 2022] p. 129. Report N°. EMA/627695/2022. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/covid-19-vaccine-inactivated-adjuvanted-valneva-epar-public-assessment-report_en.pdf)
- 39.** Rodríguez Pacas FG. La respuesta política al COVID-19 en Centroamérica: El Salvador, Nicaragua y Costa Rica. *Real Reflexión*. 2022;1(55):59-76. DOI: 10.5377/ryr.v1i55.14413
- 40.** Pan American Health Organization. Regulatory Emergency response to the COVID-19 pandemic in the Americas. En: *Regulatory System Strengthening in the Americas. Lessons learned from the National Regulatory Authorities of Regional Reference* [Internet]. Estados Unidos: PAHO; 2022 [citado 30 de junio de 2022]. p. 95-100. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53793/9789275123447\\_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/53793/9789275123447_eng.pdf?sequence=5&isAllowed=y)
- 41.** Organización Panamericana de la Salud. Utilización de decisiones de otras autoridades regulatorias para autorizar el uso de emergencia de medicamentos y otras tecnologías sanitarias en una pandemia (por ejemplo, COVID-19) [Internet]. OPS; 2020 [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/52037>
- 42.** Organización Panamericana de la Salud. Recomendaciones sobre los procesos regulatorios y elementos relacionados con la introducción de vacunas durante la pandemia de COVID-19 y otras situaciones de emergencia [Internet]. OPS; 2021 [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/54330?show=full>
- 43.** Organización Panamericana de la Salud. Principios relativos a la utilización de decisiones regulatorias de otras jurisdicciones: nota conceptual y recomendaciones. IX Conferencia de la Red Panamericana para la Armonización de la Reglamentación Farmacéutica (Red PARF) (San Salvador, 24 al 26 de octubre de 2018) [Internet]. Estados Unidos: Organización Panamericana de la Salud; 2019 [citado 30 de agosto de 2022] p. 17. Report N°. OPS/HSS/19-03. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/51550>
- 44.** World Health Organization. COVID-19 Vaccines with WHO Emergency Use Listing [Internet]. WHO - Prequalification of Medical Products (IVDs, Medicines, Vaccines and Immunization Devices, Vector Control). 2022 [citado 30 de agosto de 2022]. Disponible en: <https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/vaccinescovid-19-vaccine-eul-issued>
- 45.** Ecuador. Reforma Parcial a la normativa técnica sustitutiva para autorizar la importación por excepción e importación por donación de medicamentos, productos biológicos, dispositivos médicos y reactivos bioquímicos y de diagnóstico [Internet]. Resolución ARSCA-DE-037-2020-MAFG. Disponible en: <https://www.registroficial.gob.ec/index.php/registro-oficial-web/publicaciones/registro-oficial/item/14152-registro-oficial-no-363>
- 46.** World Health Organization. List of Stringent Regulatory Authorities [Internet]. World Health Organization. [citado 2 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAS>
- 47.** Organización Panamericana de la Salud. Control de calidad de medicinas - OPS/OMS | [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. [citado 2 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/control-calidad-medicinas>

- 48. Brasil.** Dispõe sobre as medidas excepcionais relativas à aquisição de vacinas e de insumos e à contratação de bens e serviços de logística, de tecnologia da informação e comunicação, de comunicação social e publicitária e de treinamentos destinados à vacinação contra a covid-19 e sobre o Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra a Covid-19. [Internet]. Lei Nº 14.124 mar 10, 2021. Disponible en: <https://www.in.gov.br/web/dou>
- 49. Panamá.** Que establece el procedimiento para la emisión de la Autorización de Uso de Emergencia (AUE) de las vacunas contra el SARS-COV-2 y los requisitos para la autorización de importación de las mismas [Internet]. Resolución Nº 037 feb 17, 2021 p. 15. Disponible en: [https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/29220\\_B/GacetaNo\\_29220b\\_20210217.pdf](https://www.gacetaoficial.gob.pa/pdfTemp/29220_B/GacetaNo_29220b_20210217.pdf)
- 50. Van der Zee IT, Vreman RA, Liberti L, Garza MA.** Regulatory reliance pathways during health emergencies: enabling timely authorizations for COVID-19 vaccines in Latin America. *Rev Panam Salud Pública.* 2022;46:7. DOI: 10.26633/RPSP.2022.115
- 51. Durán CE, Cañas M, Urtasun MA, Elseviers M, Andia T, Vander Stichele R, et al.** Regulatory reliance to approve new medicinal products in Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Pública.* 2021;(45):10. DOI: 10.26633/RPSP.2021.10
- 52. Bolivia.** Autoriza a las entidades competentes la contratación directa, bajo los principios de transparencia y legalidad, de vacunas, pruebas diagnósticas, medicamentos, dispositivos médicos, insumos, reactivos, equipamiento médico, así como otros bienes, obras y servicios, para la contención, diagnóstico y atención de la COVID-19. [Internet]. Decreto Supremo Nº 4432 dic 29, 2020. Disponible en: <https://app.vlex.com/#vid/853618359>
- 53. Paraguay.** Resolución por la que se autoriza en carácter de emergencia vacunas contra el COVID-19 [Internet]. Resolución S.G. Nº 746 dic 29, 2020. Disponible en: <https://www.mspps.gov.py/dependencias/portal/adjunto/6902dc-Resolucin746vacunascontraelcovid.pdf>
- 54. Perú.** Decreto Supremo que aprueba el Reglamento para el Registro Sanitario Condicional de Medicamentos y Productos Biológicos [Internet]. D.S. Nº 002-2021-SA ene 10, 2021. Disponible en: <http://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/decreto-supremo-que-aprueba-el-reglamento-para-el-registro-s-decreto-supremo-n-002-2021-sa-1918580-1/>
- 55. Argentina.** Autorizase con carácter de emergencia la vacuna Gam-COVID-Vac, denominada Sputnik V, desarrollada por el Centro Nacional Gamaleya de Epidemiología y Microbiología de Rusia [Internet]. Resolución 2784/2020 dic 24, 2020. Disponible en: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239160>
- 56. Infobae.** Invima recomienda el uso de emergencia de Zifivax, otra vacuna anticovid producida en China [Internet]. infobae. 2022 [citado 2 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.infobae.com/america/colombia/2022/01/27/invima-recomienda-el-uso-de-emergencia-de-zifivax-otra-vacuna-anticovid-producida-en-china/>
- 57. Ministério da Saúde.** Comirnaty (Pfizer/Wyeth) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/pfizer>
- 58. Ministério da Saúde.** Oxford/Covishield (Fiocruz e Astrazeneca) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/astrazeneca>
- 59. Ministério da Saúde.** Janssen Vaccine (Janssen-Cilag) [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. 2022 [citado 15 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/vacinas/janssen>

doi: 10.30827/ars.v64i1.26334

Artículos de revisión

## Actualización en dispositivos sanitarios para administración de nutrición parenteral

### Update in medical devices for the administration of parenteral nutrition

Francisco Rivas-García<sup>1</sup>  0000-0002-4488-8262

Margarita López-Viota Gallardo<sup>2</sup>  0000-0002-7632-8868

<sup>1</sup>Unidad Municipal de Salud y Consumo. Excmo. Ayuntamiento de Guadix (Granada).

<sup>2</sup>Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada.

---

#### Correspondencia

Francisco Rivas García  
saludyconsumo@guadix.es

---

**Recibido:** 18.12.2022

**Aceptado:** 16.10.2022

**Publicado:** 20.12.2022

---

#### Financiación

El presente trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

---

#### Conflicto de intereses

Los autores dejan constancia que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada en el presente artículo.

---

## Resumen

**Introducción:** La Nutrición Parenteral (NP) es un medio para proporcionar los nutrientes necesarios por vía intravenosa, cuando la situación clínica lo requiere. El aporte de NP conlleva un riesgo debido al carácter invasivo del procedimiento, que suele variar según el tipo utilizado. Por ello, los productos sanitarios empleados deben ser caracterizados conforme a los criterios de seguridad, comodidad, efectividad y coste económico para optimizar y maximizar los recursos disponibles en la administración de la NP.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa basada en la búsqueda, en distintas bases de datos tales como Medline, Science Direct y Scopus, de todos los artículos publicados, hasta marzo de 2022 sobre dispositivos para la administración de NP.

**Resultados y discusión:** La administración de NP requiere de dispositivos sanitarios que garanticen las propiedades tecno-farmacéuticas de la NP, así como la seguridad en su administración.

**Conclusiones:** Las bolsas y bombas de infusión junto con los catéteres constituyen los dispositivos clave sobre los que se debe seguir mejorando sus características y sistemas de seguridad con objeto de garantizar una optimización de la NP administrada.

---

**Palabras clave:** Nutrición parenteral; soluciones para nutrición parenteral; administración; bombas de infusión; dispositivos de acceso vascular.

## Abstract

**Introduction:** Parenteral Nutrition (PN) is a means of providing the necessary nutrients intravenously when the clinical situation requires it. The provision of PN carries a risk due to the invasive nature of the procedure, which usually varies depending on the type used. Therefore, the medical devices used must be characterized according to the criteria of safety, comfort, effectiveness and economic cost to optimize and maximize the resources available in the administration of PN.

**Method:** A narrative bibliographic review was carried out based on the search, in different databases such as Medline, Science Direct and Scopus, of all the articles published, up to March 2022, on devices for the administration of PN.

**Results:** The administration of PN requires medical devices that guarantee the techno-pharmaceutical properties of the PN, as well as the safety of its administration.

**Conclusions:** Infusion bags and pumps, together with catheters and their filters, are the key devices on which their characteristics and safety systems must be improved in order to optimize administered PN.

---

**Keywords:** Parenteral nutrition; parenteral nutrition solutions; administration; vascular access devices; infusion pump.

## Puntos clave

La nutrición parenteral (NP), incluyéndose la pediátrica y domiciliaria, requiere para su administración, de numerosos componentes de los cuales adopta una mayor relevancia los catéteres, bolsas y bombas de infusión, de ahí que, sea importante conocer los últimos avances existentes en este tipo de productos sanitarios. Aunque las investigaciones no suelen avanzar excesivamente en este campo, se hace necesario disponer de estudios que actualicen la información disponible sobre que dispositivos son fundamentales para garantizar la estabilidad de la formulación parenteral, así como la seguridad requerida para no añadir más dificultades al complejo procedimiento de administrar NP.

## Introducción

La NP es una estrategia nutricional que implica la administración de los principales nutrientes que necesita el organismo bajo unos criterios clínicos que tienen como denominador común la presencia de un tracto digestivo no funcional<sup>(1)</sup>.

No obstante, no debe utilizarse la NP cuando la ingesta oral o aporte enteral son insuficientes o bien cuando no se cubran los requerimientos diarios necesarios.

Entre las principales indicaciones clínicas que recomiendan su utilización destacan: íleo paralítico, obstrucción intestinal, síndrome intestino corto, pancreatitis aguda, fístulas intestinales, desnutrición previa muy severa, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, desnutrición preoperatoria grave y situaciones de cirugía mayor. Sin embargo, está contraindicada para periodos inferiores a 5 días en donde el aparato digestivo sea funcional. Además, la NP debe orientarse para paliar en la medida de lo posible, el sufrimiento tanto físico como moral, especialmente en aquellos casos donde pueda administrarse en la fase final de la vida<sup>(2)</sup>.

Los problemas que la NP presenta son múltiples y debe ser valorada individualmente, para conocer su repercusión sobre la calidad de vida del paciente. Las principales complicaciones a las que se asocia son<sup>(1,2,3)</sup>:

- tipo mecánico, principalmente derivadas del uso de catéter (siendo la tromboflebitis la más frecuente)
- tipo metabólico, que suelen ser de fácil resolución (hipoglucemia o hiperglucemia e hiponatremia entre las más frecuentes).

Los productos sanitarios (PS) juegan un papel fundamental tanto en la preparación como en la seguridad de la administración de la NP. La efectividad del soporte nutricional debe evaluar las complicaciones e inconvenientes de cada alternativa. Uno de los análisis de decisión más utilizados para evaluar económicamente el uso de NP entre alternativas es la relación coste-efectividad, que implica identificar y cuantificar los costes de inicio de una nutrición por vía enteral o parenteral, así como los beneficios obtenidos al poner en práctica una de estas técnicas<sup>(4)</sup>.

El objetivo de este trabajo se centra en el empleo de los PS de mayor relevancia durante la administración de la NP; de ahí que, se obvie todo lo relativo a su preparación, ya que lo que se pretende es poner de manifiesto cuales son los aspectos más innovadores que rodean a la NP y a los PS utilizados debido a que no existen muchos estudios, con una evidencia científica sólida, que manifiesten una reciente evolución con respecto a dispositivos usados para la administración de NP.

En este sentido, el presente trabajo de revisión bibliográfica narrativa presenta dos partes claramente diferenciadas pero interrelacionadas; así una parte realiza un estudio de las formulaciones de NP y la otra parte se centra en aquellos dispositivos de administración clave para las formulaciones de NP, así como de sus últimos avances.

## Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa basada en la búsqueda en distintas bases de datos tales como Medline, Science Direct y Scopus de todos los artículos publicados hasta el mes de marzo del año 2022. Para obtener la información se han empleado las palabras claves “parenteral nutrition” AND “catheter”, “infusión pump”, “administration”, “vascular access devices”.

Los filtros utilizados, en esta búsqueda, en las bases de datos, que así lo permitían, fueron estudios realizados en humanos y publicaciones en español e inglés. De los artículos seleccionados se excluyeron, de la revisión, aquellos que no cumplían con los siguientes criterios de inclusión: a) publicaciones sobre NP no vinculadas con su administración directa en humanos.

Inicialmente se examinaron títulos y resúmenes de 163 artículos de los cuales 13 se encontraban duplicados por lo que se excluyeron. Posteriormente, a los 150 artículos obtenidos se aplicaron los criterios de exclusión quedando un total de 50 artículos. Además, se han consultado 5 libros y 10 páginas web de las cuales se obtuvieron 10 documentos de interés e incluidos.

## Resultados y discusión

1. Requerimientos tecnológicos de las formulaciones de NP.



Las formulaciones de NP requieren de la participación indispensable de la Tecnología Farmacéutica para garantizar que los componentes presentan la estabilidad requerida y una óptima administración por parte de los PS, así como por el organismo. Se describen, por grupos, los principales aspectos a considerar:

#### A) Aminoácidos (Aa)

Los Aa tienen unas funciones tecnológicas definidas tales como prevenir la inestabilidad de las emulsiones; evitar la precipitación del calcio y de los oligoelementos; actuar de amortiguadores cuando el pH es bajo y potenciar la acción de los emulgentes<sup>(1)</sup>.

Existen una serie de aspectos que deben considerar las bolsas y bombas de infusión de NP que afectan a los Aa, y por tanto a la estabilidad de las emulsiones tales como:

- la concentración de oxígeno la cual provoca oxidación;
- el bisulfito sódico que degrada el triptófano;
- el pH < 4 que origina hidrólisis de prolina e histidina;
- y el cobre que genera la precipitación de sulfuro de cobre).

No obstante, el pH y la concentración de Aa básicos condicionará la estabilidad en las emulsiones<sup>(1,4)</sup>.

#### B) Vitaminas.

Entre los factores que pueden afectarlas y, por tanto, generar inconvenientes tecnológicos se incluyen: la fotólisis producida por luz ultravioleta y fluorescente, la adsorción en la bolsa y las reacciones de óxido-reducción, todo ello acelerado en presencia de un incremento de la temperatura, cobre, bisulfito sódico y pH.

Concretamente, se ha observado una inactivación de la vitamina C en presencia de cobre y oxígeno, mientras que las vitaminas B1, B9, B6 se inactivan en presencia de hierro; también, es destacable que un pH alcalino inactiva las vitaminas hidrosolubles y la vitamina A. Otras interacciones se han producido cuando se combina la vitamina K y B12, manifestándose una pérdida de ésta última. Adopta una especial relevancia el papel de la luz y los oligoelementos en la degradación de vitaminas liposolubles por fotoperoxidación, generándose la destrucción de las vitaminas y la génesis de radicales que pueden agravar la patología<sup>(3)</sup>.

También se ha comprobado que una suplementación excesiva con vitaminas A, D, E y K puede provocar acumulación y toxicidad que se relaciona con problemas de fallo renal. El tipo de bolsa de la formulación parenteral adopta un importante papel en el mantenimiento de la estabilidad de las vitaminas C, A y E garantizando su fotoprotección y evitando su adsorción a la bolsa<sup>(4)</sup>.

No obstante, hay vitaminas que merecen especial atención en relación con su estabilidad en NP y los diversos factores que pueden afectarlas:

- a. *Vitamina C*: los procesos degradativos que pueden desarrollarse por el incremento de la temperatura y por la permeabilidad de la bolsa al oxígeno<sup>(5)</sup>.
- b. *Vitamina A*: sufre procesos degradativos por fotoperoxidación, lo cual implica la necesidad de fotoprotección de la bolsa que contiene la formulación. Existen discrepancias con respecto a la adsorción de dicha vitamina al PVC de las bolsas de plástico, lo cual podría influir en la velocidad de adsorción<sup>(6)</sup>.
- c. *Vitamina E*: presenta una mayor estabilidad cuando se protege de la luz y refrigeración.
- d. *Vitaminas del grupo B*: la estabilidad depende de la fotoprotección de la bolsa, la temperatura y las condiciones de almacenamiento. Como aspectos especiales se ha de tener en cuenta que la mayor estabilidad del ácido fólico se asocia a las bolsas de PVC y que la vitamina B1 tiene mayor estabilidad en ausencia de bisulfitos de la solución de Aa. Por otro lado, la refrigeración otorga mayor estabilidad a la vitamina B12<sup>(6)</sup>.

#### C) Oligoelementos.



Con carácter general no es habitual la deficiencia de oligoelementos en personas sometidas a NP, pero si puede haber determinadas circunstancias donde pueden observarse deficiencias motivadas por un incremento en la excreción de los oligoelementos o por un bajo aporte de la NP. Así, un periodo prolongado con NP puede relacionarse con un bajo aporte de cobre y manganeso<sup>(7)</sup>.

Los oligoelementos están implicados en la floculación de lípidos, catalización de reacciones de óxido-reducción, degradación de vitaminas y formación de complejos con Aa. No obstante, existen ocasiones en las que cuando el valor de pH es superior a 5 se generan precipitados de calcio y zinc mediante la génesis de sulfuros metálicos insolubles<sup>(8)</sup>. Por ello, hay que considerar que durante la elaboración de la formulación parenteral puede producirse contaminación por aluminio que no debe superar los 25 mg/L, ya que se asocia a toxicidad y riesgo de encefalopatía hepática, anemia microcítica y osteomalacia<sup>(7)</sup>.

#### D) Emulsiones.

Las emulsiones O/W usadas en NP, son inestables por naturaleza ya que los glóbulos de grasa tienden a unirse provocando una separación de fases y una destrucción de la emulsión. De ahí, la importancia de los emulgentes (fosfolípidos, glicerol, lisoderivados de la lecitina) como herramientas para disminuir la tensión superficial y aportar carga eléctrica negativa, lo cual contribuye a una ausencia de unión entre los glóbulos grasos debido a la mayor repulsión electrostática entre ellos, es decir, se debe procurar que el tamaño de esas gotículas lipídicas sean lo más semejante posible a los quilomicrones<sup>(9)</sup>. No obstante, se citarán los distintos aspectos que pueden desestabilizar las emulsiones lipídicas y que integran las formulaciones parenterales:

- El potencial Z es el elemento que determina la estabilidad y el tamaño de las gotículas de la emulsión. El descenso del mismo por debajo de -1,5 mV provocaría una disminución de esa repulsión electrostática, provocándose fenómenos de floculación, cremación, coalescencia e inversión de fases, que desembocarían en dicha inestabilidad<sup>(9)</sup>.
- Emulsiones con ausencia de mezclas lipídicas suelen mostrar un incremento del tamaño de gotícula superior a 1 micra<sup>(10)</sup>.
- El valor de pH superior a 5 provoca una neutralización eléctrica del emulgente desapareciendo las fuerzas repulsivas y agregación de glóbulos. Por ello, se debe garantizar un pH > 5 y vigilar que el tiempo de conservación no sea muy elevado ya que los procesos de esterilización por calor suelen liberar gran cantidad de ácidos grasos libres que descienden el pH. También el descenso de este pH puede ocasionar precipitaciones por parte de los electrolitos. Tienen mención especial las soluciones de Aa por su capacidad tamponante y tensioactiva, de ahí, la importancia de adicionarlas al final de la mezcla<sup>(10)</sup>.
- La presencia de electrolitos y oligoelementos, especialmente los cationes di y trivalentes, neutralizan la carga eléctrica negativa de las gotículas lipídicas generando procesos de floculación (divalentes) y agregación (trivalentes). No obstante, los aniones han mostrado un efecto protector de las emulsiones<sup>(10)</sup>.
- La incorporación de sustancias de carácter ácido afecta a la estabilidad de la formulación parenteral<sup>(11)</sup>.
- La baja concentración de Aa, impide el adecuado efecto tampón por lo que no se reduce la actividad de los cationes divalentes<sup>(2)</sup>.
- El aporte de glucosa en condiciones de concentración no muy elevada, puede relacionarse con un incremento del diámetro de las gotículas de grasa<sup>(7,8)</sup>.
- Los triglicéridos de cadena larga han mostrado una menor estabilidad frente a mezclas de triglicéridos en formulaciones de NP<sup>(8)</sup>.
- En el orden de mezclado, las emulsiones deben adicionarse en último momento a la formulación para obtener el mínimo porcentaje de glóbulos con tamaño superior a 5 micras y así evitar la formación de precipitados<sup>(7)</sup>. En este sentido, un adecuado orden de adición está integrado por la siguiente

secuencia: Aa + fosfato + electrolitos–glucosa + oligoelementos + vitaminas + calcio----lípidos y otros fármacos evita la formación de precipitados<sup>(4)</sup>.

- Un elevado tiempo de almacenamiento, superior a 48 horas, provoca la formación de precipitados cristalinos que afectan a la emulsión<sup>(9)</sup>.
- La adición de un bajo contenido en ácidos grasos poliinsaturados, unido a una adecuada refrigeración y protección de la luz evita fenómenos de peroxidación lipídica que afecta a la estabilidad de la formulación<sup>(12)</sup>.
- Cuando la relación entre Aa básicos y ácidos es superior a 1,5 se ejerce un efecto protector de emulsiones lipídicas dependientes de pH<sup>(9)</sup>.
- El uso de lecitinas hidrolizadas (lisofosfatidilcolina, lisofosfatidiletanolamina) como emulgentes, consiguen estabilizar las emulsiones al bajar el valor del potencial Z<sup>(9)</sup>.

Atendiendo a lo anteriormente descrito, surge una cuestión *¿Cómo se puede estabilizar adecuadamente una emulsión para garantizar una vida útil en las bolsas de NP?* Aunque la respuesta es compleja, hay que considerar todo aquello que descienda el potencial Z tales como: *a)* la estabilización de la capa de fosfolípidos que garantiza que el tiempo de coalescencia sea mayor; *b)* la estabilización con lecitina para aumentar los valores de pH y conseguir una menor repulsión electrostática; *c)* el incremento de la concentración de la solución de electrolitos para descender el potencial Z; *d)* la adición de glucosa; *e)* el uso de surfactantes iónicos; *f)* un incremento de la temperatura degrada los fosfolípidos y lisoderivados aumentando la carga interfacial y estabilidad; *g)* una adecuada preemulsificación previa a la unión de la fase acuosa y oleosa; *h)* vigilar el tamaño de gotícula<sup>(9)</sup>.

#### E) Fluidos.

Los fluidos administrados diariamente por NP deben ser vigilados y controlados en volumen y contenido, así se debe evitar una osmolaridad elevada en NP que, indicada para un tiempo inferior a 14 días, no debe superar 900 mOsm/L para evitar trombosis, tromboflebitis y extravasación<sup>(13)</sup>.

Si por el contrario, el tiempo prescrito para NP supera los 14 días, aunque se pueda alcanzar una osmolaridad superior a 1000 mOsm/L hay que reducir la hipertonicidad de la fórmula tras su administración en la vena cava, para evitar daños vasculares. Por tanto, se deberá establecer una formulación adecuada a posibles situaciones clínicas tales como hiperglucemia, azotemia, hipernatremia, hipocalcemia, acidosis y alcalosis metabólica e hipofosfatemia, así como a una vigilancia sobre la evolución del paciente, especialmente para aquellas formulaciones hiperosmolares que implican un riesgo de extravasación y flebitis<sup>(14)</sup>.

#### F) Tamaño de partícula.

El tamaño de las gotículas es un aspecto que debe controlarse y monitorizarse en la tecnología de la NP, ya que tamaños superiores a 5 µm en una proporción superior al 0,4% de las partículas, origina que queden atrapadas en el pulmón provocando embolias y cambios en el pH sanguíneo, mientras que las de un tamaño inferior pueden llegar a quedar retenidas en hígado, bazo y riñón. En el caso de las gotículas lipídicas, cuyos tamaños están comprendidos entre 600-1000 nm pueden generar embolismo, así como coalescencia y cracking de la emulsión<sup>(15)</sup>.

Existen estudios de cromatografía por HLPC de mezclas de NP, donde se ha determinado la relación existente entre el tamaño de partícula y la estabilidad de las emulsiones lipídicas, y donde se ha comprobado que estas con un diámetro comprendido entre 0,4-1µ, son estables tras 72 horas a diferentes temperaturas (4°C, 25°C, 37°C)<sup>(15)</sup>.

#### G) Precipitación calcio-fosfato.

Uno de los aspectos más importantes en la estabilidad de las formulaciones de NP es la precipitación de calcio y fosfato que puede afectar a los catéteres, filtros y bombas de infusión. Está determinada por: *a)* un incremento del pH que genera más fosfato dibásico; *b)* el incremento de la temperatura que provoca una disociación del calcio; *c)* las concentraciones de calcio, magnesio y fosfato; *d)* una baja concentración de aminoácidos; *e)* el orden de adición en la mezcla; *f)* el tiempo de conservación; *g)* las

condiciones de administración (velocidad de perfusión y temperatura ambiental); h) el uso de fosfato diácido; i) el incremento de la concentración de calcio divalente; j) la elevada concentración de aminoácidos ricos en fosfato y de gluconato; k) la baja concentración de dextrosa<sup>(16,17)</sup>.

Las interacciones entre calcio-fosfato que generan precipitaciones, pueden reaccionar con iones bicarbonatos generando también precipitados de carbonato cálcico y carbonato magnésico insoluble. Por ello, se necesita la construcción de perfiles de solubilidad y ecuaciones matemáticas que ajusten las concentraciones de calcio y fosfato para evitar las reacciones de precipitación<sup>(17)</sup>.

Las precipitaciones no solo implican una alteración fisicoquímica que afectan a los PS y también provocan toxicidad (distrés respiratorio, embolia, neumonitis intersticial) sino también a la pérdida de la actividad de los fármacos que lleven asociados. Así, la presencia de minerales divalentes y trivalentes forma complejos con tetraciclinas, ciprofloxacino y el oxalato procedente de la vitamina C que puede interactuar con calcio generándose un precipitado<sup>(18)</sup>.

## Vías de acceso central y periférica de los productos sanitarios para administrar nutrición parenteral

El acceso vascular para administrar la NP condiciona los posibles efectos adversos de su tratamiento, por ello, debe valorarse el riesgo/beneficio previo a instaurar la vía de acceso. Actualmente, existen protocolos por parte de las administraciones sanitarias para reducir la contaminación durante el proceso de inserción de la NP, de ahí que existan distintos procedimientos de acceso periférico o central según las características de la administración. Con independencia del acceso utilizado se deberá evitar el riesgo de flebitis, mantener la integridad y estructura del lugar de acceso, así como prevenir el riesgo de infección y trombosis<sup>(19)</sup>.

Con carácter general, los puntos de acceso para la administración de la NP incluyen la vena cefálica, basilica, cubital media, subclavia derecha e izquierda, yugular interna y externa, cava superior e inferior; por ello, la elección de la vía dependerá de las características del paciente siendo las más utilizadas la vena subclavia (menos riesgo de infección) y la yugular interna derecha (menor riesgo de estenosis o trombosis), seguida de la yugular interna izquierda. Las venas periféricas antecubitales (basilica y cefálica) se emplean con los catéteres centrales de inserción periférica. En este sentido, se debe diferenciar entre NP periférica y central<sup>(19,20)</sup>.

Atendiendo a la NP periférica, los nutrientes son administrados a través de una vena periférica, generalmente del miembro superior. Es el mecanismo más sencillo e implica insertar una cánula dentro de un catéter en una vena periférica siendo su principal riesgo la producción de flebitis, que se manifiesta con dolor, eritema y edema. Entre los distintos factores que determinan esa flebitis se hallan el tipo de material del catéter, el tamaño, el tipo de infusión y el tiempo de mantenimiento de la NP. Se utiliza el acceso periférico cuando se prevé una duración de la NP de 5-7 días. No obstante, en algunas circunstancias según el riesgo beneficio-complicaciones, puede prologarse hasta 29 días<sup>(20,21)</sup>.

Una de las vías de acceso más complejas, con menor riesgo de inflamación y flebitis, son las que requieren la NP central y que incluyen:

- a. *Mecanismo percutáneo no tunelizado ni implantado.* Suele utilizarse para períodos cortos de tiempo, comprendidos entre unos días y un mes, aunque el tiempo puede estar condicionado por los riesgos que puedan producirse. Las vías de acceso suelen ser las venas basilica, cefálica o branquial. Entre los principales inconvenientes se encuentra un mayor riesgo de trombosis y entre las ventajas destacan el menor riesgo de neumotórax y su fácil instauración<sup>(22)</sup>.
- b. *Sistema tunelizado.* En este grupo, se incluyen los catéteres Hickman®, Broviac® y Groshong®. Esta vía de acceso no requiere vía sanguínea y en la que se establece un túnel subcutáneo por donde se accede a las venas subclavias o cava. Es un método más invasivo y su período puede prolongarse desde los tres meses hasta años. Los principales inconvenientes incluyen, entre otros, el riesgo de infección, fractura, difícil reparación y afectación de la imagen corporal<sup>(22)</sup>.

- c. *Sistema de implantación reservorio tipo puerto*. Estos catéteres están completamente alojados bajo la piel y son insertados mediante técnica quirúrgica. Constan de un reservorio, portal o cámara de inyección que se introduce subcutáneamente en la parte anterior del hemitórax, aunque pueden situarse en otras localizaciones anatómicas según las necesidades de la vía de administración<sup>(23)</sup>.
- d. *Inserción umbilical*. Se introduce el catéter a través de la vena umbilical de aplicación para la NP pediátrica y por tiempo no superior a 14 semanas, ya que presenta un mayor riesgo por trombosis e infecciones<sup>(24)</sup>.

Por tanto, los factores que determinan el tipo de acceso central incluyen las condiciones clínicas del paciente, otras terapias intravenosas que se administran, así como el coste de la NP y otras comorbilidades asociadas. Así, los PS utilizados para el acceso central y periférico deberán reducir el riesgo de trombosis ya que suelen ser frecuentes y motivadas por el tipo de catéter utilizado, la duración del procedimiento, el lugar de inserción y/o la composición de la mezcla de la NP<sup>(23,25)</sup>.

También hay que evitar y/o reducir el riesgo de infección que suele estar provocada por contaminación de la solución, infección del punto de inserción del catéter y contaminación primaria y secundaria del catéter. Los patógenos más frecuentes son *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. fecalis*, *E. coli*, así como diversos tipos de hongos<sup>(26)</sup>.

## Dispositivos actuales para administración de nutrición parenteral

### Catéteres

Los sistemas de acceso venoso más empleados para la NP se relacionan con los distintos sistemas para la administración tales como:

- a. los catéteres percutáneos no implantables ni tunelizados
- b. los percutáneos parcialmente implantables tunelizados
- c. los subcutáneos totalmente implantados con sistema de reservorio subcutáneo o puertos.

Por tanto, atendiendo al tipo de acceso se pueden distinguir varios tipos de catéteres:

- a. *Catéteres venosos central de acceso periférico* (denominados PICC). Las vías de acceso pueden ser las venas basilica o cefálica en la fosa antecubital o las venas basilica, cefálica o braquial en el brazo. Todos los PICC están compuestos de silicona (tiempo prolongado) u otros materiales tales como poliuretano (duración inferior a 15-20 días) y tienen un extremo que, a través de una vena de la parte superior del brazo, se dirigen a una vena grande que está cerca del corazón. Fuera del cuerpo, el PICC se divide en sondas de silicona (duración de hasta 2 años) u otros materiales denominadas lúmenes. Cada uno de ellos tiene un conector sin aguja (también conocido como clave) y una tapa desinfectante en el extremo. No obstante, el uso de PICC ayuda a reducir el número de agujas<sup>(27,28)</sup>.

Las principales ventajas de los PICC incluyen<sup>(27)</sup>:

- Reduce el número de punciones venosas a realizar.
  - Uso en ámbito domiciliario
  - Fácil implantación (colocación factible a la cabecera del paciente).
  - Mayor seguridad.
- b. *Catéteres percutáneos* parcialmente implantables y tunelizados. Son catéteres centrales externos de silicona, polietileno o polipropileno con un rodete de dacrón cerca de su extremo proximal. Se insertan mediante técnica percutánea tunelizando el catéter de 10 a 15 cm a través del tejido subcutáneo para separar el lugar de salida de la piel y de entrada en la vena.

El anclaje del catéter se realiza mediante un manguito de dacrón que queda situado en la parte subcutánea del catéter entre 1 y 5 cm del punto de inserción<sup>(28)</sup>.

Se distinguen:

- Catéter Broviac© básicamente es igual que el Hickman©,
- Catéter tunelizado de silicona radiopaca y diseñado para acceso vascular a largo plazo en pacientes que carecen de acceso venoso periférico adecuado. Este presenta un bloqueo Luer hembra y cuff Surecuff para la fijación del catéter en el túnel subcutáneo<sup>(29)</sup>.

El *catéter Groshong©* es flexible, generalmente de silicona, radiopaco y transparente. En su extremo distal de la punta presenta una válvula bidireccional que disminuye la posibilidad de oclusión causada por el reflujo pasivo de sangre al lumen, ofreciendo con ello una protección superior frente a la formación de trombos intraluminales o a la infusión de partículas aéreas. También posee un manguito de dacrón<sup>(30)</sup>.

- c. *Catéteres reservorios*. Estos catéteres se alojan bajo la piel sin exteriorización parcial y se implantan mediante técnica quirúrgica. Constan de un reservorio portal o cámara de inyección, confeccionado con un material de acero quirúrgico (titanio) o poliéster plástico el cual incluye una membrana autosellante de silicona comprimida a alta presión y que además está conectada a un catéter de silicona radiopaco. A la cámara se accede mediante punción percutánea con una aguja angulada. En NP pediátrica se usa una cámara de acero, titanio o plástico con membrana de silicona autosellante ya que este material es el más indicado por su flexibilidad, evitando los acodamientos con independencia del ángulo del catéter<sup>(31)</sup>.

Los materiales plásticos con los que se fabrican los catéteres en la actualidad varían según los criterios de utilización, flexibilidad, trombogenicidad y seguridad. Los materiales más utilizados son polietileno, cloruro de polivinilo, teflón, poliuretanos, siliconas e hidrogeles elastómeros. Estos últimos están elaborados con un material similar al gel, que proporciona una cubierta exterior más resbaladiza y cómoda para su inserción<sup>(31)</sup>.

Con respecto a los catéteres de poliuretano y silicona, el poliuretano facilita la inserción, presenta alta biocompatibilidad, se ablanda en vena y es muy compatible con todo tipo de fármacos. Su principal inconveniente radica en el riesgo de acodamiento cuando el acceso es por la vena yugular. Sin embargo, la silicona presenta más fragilidad que el poliuretano ya que resiste menos la tracción y no puede usarse con soluciones yodadas. Así, los catéteres de silicona tienen una pared más gruesa para poder resistir mejor a la tracción, aspecto que disminuye el diámetro interno del catéter y consecuentemente su flujo<sup>(32)</sup>.

Un aspecto de interés con respecto a los catéteres es la evidencia sobre el material y la sepsis bacteriana. El teflón, la silicona y el poliuretano se han asociado con menores tasas de infecciones que el cloruro de polivinilo o el polietileno. Actualmente, todos los catéteres de accesos venosos centrales están elaborados de poliuretano o de silicona<sup>(31)</sup>.

Los microorganismos que, con más frecuencia causan infección asociada a catéter son *Staphylococcus coagulasa-negativo spp* y *Staphylococcus aureus* y suelen proceder de la piel del paciente o de las manos del personal sanitario. Aunque los *Staphylococcus coagulasa negativo spp* son los más comunes el *Staphylococcus aureus* es el que causa con mayor frecuencia bacteriemia, endocarditis y metástasis sépticas. Es destacable también el aumento de la incidencia por *Cándida spp*, la cual provoca infecciones fúngicas<sup>(33,34)</sup>.

El mecanismo de infección más frecuente consiste en la migración extraluminal de los microorganismos desde la piel hasta la punta del catéter. También puede producirse diseminación intraluminal por contaminación de la conexión del catéter. Este es el mecanismo de infección más frecuente en catéteres tunelizados<sup>(35)</sup>.

En este sentido uno de los principales problemas es la desinfección de conectores, llaves, conexiones y el cambio regular de los sistemas de administración<sup>(33)</sup>;

Se recomienda el uso de clorhexidina al 2% como antiséptico cutáneo y un apropiado vendaje del sitio de salida del catéter. Con respecto al uso de clorhexidina hay diversos posicionamientos, así hay guías de práctica clínica que aconsejan usar los desinfectantes apropiados para prevenir la transmisión de microorganismos por los conectores<sup>(34)</sup>. Otros estudios han demostrado que la desinfección de los conectores con soluciones de clorhexidina/alcohol parece ser la medida más efectiva para reducir la colonización bacteriana. En esta línea se debe mantener una cierta asepsia del catéter, por lo que la zona debe curarse cada 24-48h siempre que el apósito (mediante el cual se evita el desprendimiento del catéter insertado) se encuentre húmedo, sucio o despegado; para ello se usarán apósitos transparentes que permiten vigilar esa zona. No obstante, los apósitos deben cambiarse cada 4-5 días y los sistemas de infusión y las llaves de 2-3 pasos cada 72 horas<sup>(35)</sup>.

A continuación, se recogen distintos modelos más usuales, a modo de ejemplo, de diferentes tipos de catéteres:

- a. *Celsite® PICC-Cel*. De acceso central, se caracteriza por disponer de conexiones Luer-Lock para evitar embolismos y mecanismos para incrementar la resistencia al acodamiento. El PVC es su material base<sup>(36)</sup>.
- b. *Nutriline 2 Fr*. Compuesto de poliuretano y de una sola pieza. Utilizado en pediatría y neonatología para periodos prolongados<sup>(37)</sup>.
- c. *Leader-Cath 2 E.L.*. Catéter de poliuretano termosensible y recomendable para su uso en venas de gran calibre<sup>(37)</sup>.
- d. *Catéter tunelizado*. Dispone de varios lúmenes de silicona o poliuretano. Es muy utilizado en nutrición parenteral domiciliaria o a largo plazo<sup>(38)</sup>.
- e. *Catéter Groshong*. Es una válvula de tres vías y cono inverso que refuerza la posición externa del catéter<sup>(39)</sup>.
- f. *Catéter HICKMAN*. Catéter tunelizado de silicona radiopaca. Indicado para acceso vascular en periodos prolongados. Su bloqueo Luer hembra y cuff Surecuff para la fijación del catéter en el túnel subcutáneo<sup>(39)</sup>.
- g. *Catéter BROVIAC*. Útil para pacientes que no disponen de un adecuado acceso venoso periférico. Presentan un diámetro menor que Catéter Hickman<sup>(40)</sup>.
- h. *Catéter DRUM*. Catéter central, de 50-70 cm de longitud, de acceso periférico (tipo PICC) que se inserta, a través de la vena basílica, hasta llegar a la vena cava superior. Entre sus principales ventajas se destacan facilidad en el acceso venoso periférico y posterior progresión del catéter por el interior de su luz, menor tasa de complicaciones infecciosas y flebitis<sup>(41,42)</sup>.

## Bolsas

El oxígeno y/o la luz son factores que afectan negativamente a la estabilidad de los componentes de la NP, especialmente a la de vitaminas y lípidos. La oxidación de algunas vitaminas y la peroxidación lipídica son catalizadas por la luz, siendo la presencia de oxígeno el factor decisivo del proceso. Por ello, el material de la bolsa en contacto con la NP debe ser químicamente inerte y evitar la presencia de componentes que se adsorban a otros componentes de la NP a la bolsa<sup>(43)</sup>.

Los tipos de bolsas utilizados en la actualidad son:

- a. **Bolsa EVA (unicapa)**. Tiene carácter inerte pero con permeabilidad al oxígeno lo que requiere siempre de una sobrebolsa fotoprotectora. El material EVA (Etil Vinil Acetato) es un polímero idóneo que regula las reacciones bioquímicas que se producen en el interior de las bolsas de NP y otras formulaciones generando una atmósfera controlada que contribuye a la conservación de la formulación. Son esterilizadas con óxido de etileno y pueden llevar incorporadas un sistema de llenado de tres vías. La conexión final de la bolsa es tipo luer hembra. También incluyen un punto de aditivación, cierre de seguridad para la línea de llenado y una membrana de conexión al equipo de administración. De las bolsas unicapa se obtienen las bolsas unicapa bicompartimentales que incorporan dos sistemas de llenado separados, uno para Aa e hidratos de carbono y otro para lípidos. Entre los principales inconvenientes de este tipo de bolsas se destaca la dificultad para

la inspección visual, mayor riesgo de incompatibilidad y estabilidad entre los componentes de la NP<sup>(44,45)</sup>.

- b. **Bolsa multicapa.** Se diferencian de las bolsas unicapa en una mayor separación del estriado interno de la bolsa. Esta bolsa está integrada por tres o más capas, que suele tener diferentes volúmenes; generalmente las dos internas son de un material químicamente inerte y la externa está fabricada con un polímero impermeable al oxígeno, al vapor de agua y es fotoprotector. No obstante, este efecto fotoprotector, no es completo por lo que es necesario el uso de una bolsa adicional (de polietileno) para evitar la degradación de vitaminas fotosensibles y los fenómenos de peroxidación lipídica. Esta bolsa fotoprotectora también se utiliza cuando las bolsas tricompartmentales aditivadas con vitaminas y oligoelementos no se usan en el mismo día. Estas bolsas multicapa pueden incorporar hasta 3 capas, dos que actúan de barrera al oxígeno y dióxido de carbono y otra de filtro ultravioleta. Asimismo, las más recomendables y que pueden incluir hasta 5 capas integradas por mezclas de copolímeros adhesivos EVA, garantizan una mayor impermeabilidad al oxígeno, dióxido de carbono, vapor de agua y rayos ultravioleta<sup>(46)</sup>.
- c. **Bolsas multicompartmentales.** Se suelen denominar “listas para usar”. Presentan la ventaja que sus componentes se conservan en compartimentos separados hasta su mezclado antes de su uso, evitándose procesos de degradación por lo que garantiza la estabilidad y su mayor conservación sin refrigeración. Las bolsas multicompartmentales pueden clasificarse en:

#### c.1. Bolsas de dos cámaras

Son bolsas estándar con dos cámaras que contienen glucosa y Aa que serán mezcladas previo a la infusión intravenosa. Para ello hay que romper los sellos de separación entre las cámaras de la bolsa. La emulsión de lípidos es mezclada con un equipo de transferencia poco antes de la administración. En caso de no ser mezclados juntos, estas bolsas tienen una vida útil de 12- 24 meses<sup>(46)</sup>. La NP viene en soluciones 2 en 1 (dextrosa y aminoácidos) y 3 en 1 (dextrosa, aminoácidos y lípidos). Si la solución contiene lípidos, la bolsa tendrá cámaras separadas. Para administrar la solución, se conecta la bolsa a la vía central del paciente y se utiliza una bomba de infusión. La bomba está configurada para administrar la solución de acuerdo con un protocolo específico<sup>(47)</sup>.

#### c.2. Bolsas de 3 cámaras

Las bolsas de 3 cámaras presentan varios compartimentos para soluciones de los macronutrientes que están separadas entre sí por una membrana aislante que actúa como un sello. La bolsa incluye un compartimento para electrolitos y vienen equipadas con puertos para la adición en condiciones controladas de oligoelementos, vitaminas y otras sustancias que prescriba el médico de asistencia<sup>(48)</sup>. Los micronutrientes (vitaminas y oligoelementos) pueden ser agregados a la mezcla reconstituida según sea necesario.

Las bolsas tricamerales de NP incluyen fórmulas nutricionalmente incompletas que requieren la incorporación diaria de micronutrientes esenciales (vitaminas y oligoelementos) y en ocasiones, permiten ajustar su contenido de electrolitos a las necesidades de los pacientes. La estabilidad fisicoquímica y microbiológica de las mezclas constituye un elemento de extraordinaria importancia en términos de seguridad y efectividad de la NP<sup>(49)</sup>. La incorporación de aditivos a las mezclas de NP en un ambiente no-estéril lleva asociado un mayor riesgo de errores y de contaminación de la fórmula, introduciéndose un elevado riesgo de morbi- mortalidad para el paciente<sup>(50)</sup>.

Los materiales de las bolsas son láminas multicapa innovadoras que permiten la esterilización con vapor de las cámaras llenas y selladas que representan las premezclas de NP. Tienen un envoltorio hermético adicional que incluye materiales estables y, absorbentes de oxígeno. La preparación lista para usar estas premezclas comerciales incluye la ruptura mecánica del sellado de la cámara y la agitación manual del contenido en condiciones asépticas. La mezcla con oligoelementos en cámaras individuales requiere datos de estabilidad adecuados y procedimientos de mezcla definidos y validados. En este sentido, las bolsas tricompartmentales poseen una serie de ventajas tales como ahorro de costos, aumento de la seguridad y eficacia de la terapia nutricional<sup>(51,52,53, 54)</sup>.



Actualmente se están estudiando materiales para la investigación y desarrollo de nuevos polímeros para las bolsas. El material ideal debe cumplir con los requisitos de seguridad establecidos por los organismos reguladores, pero al mismo tiempo debe garantizar un margen de tiempo para su distribución y almacenamiento hasta su uso. Los procesos de alteración más comunes que pueden sufrir estos biomateriales desde su fabricación al entrar en contacto con el medio son<sup>(50)</sup>:

- Oxido-reducción, inducido por la adición de oxígeno desde el medio ambiente, incentivado en condiciones elevadas de temperatura y humedad.
- Hidrólisis, es la acción del agua o humedad del medio y depende de la temperatura, pH y del tiempo de exposición.
- Fotoquímicos, debido a la absorción ultravioleta que modifica la resistencia, porosidad y elasticidad de la bolsa.
- Permeabilidad, es un aspecto importante en materiales poliméricos ya que los componentes estructurales tales como el tipo de polímero, el espesor, diámetro y grosor, que condicionan su mayor o menor permeabilidad al oxígeno varían las propiedades de la porosidad al oxígeno, vapor de agua, anhídrido carbónico y a los gérmenes, así como a otros gases existentes lo que afecta a la durabilidad de los PS.

El riesgo de infecciones del torrente sanguíneo puede aumentar en pacientes hospitalizados que reciben bolsas tricompartmentales de NP en comparación con la NP personalizada; sin embargo, como se destaca en las pautas internacionales recientes, no está asociado con un mayor riesgo de infecciones<sup>(55)</sup>. Las bolsas tricompartmentales fabricadas industrialmente listas para usar se han utilizado durante más de 10 años. La esterilidad garantizada y la mayor vida útil de estos sistemas son importantes avances tecnológicos ya que se minimizan los riesgos de desequilibrios de nutrientes y la contaminación involuntaria durante la preparación y el almacenamiento<sup>(56)</sup>.

En los últimos años, se ha prestado mucha atención a mejorar el soporte nutricional de los bebés prematuros para mejorar tanto la supervivencia como la calidad de vida. Así, se ha sugerido que las primeras semanas de vida representan una ventana de oportunidades para evitar déficits nutricionales acumulativos, para mejorar el crecimiento temprano, reducir la restricción del crecimiento posnatal y promover el desarrollo a largo plazo. En este sentido, la primera bolsa de triple cámara estandarizada fabricada industrialmente ha sido desarrollada para proporcionar un apoyo nutricional equilibrado y seguro a los bebés prematuros<sup>(57)</sup>.

Con respecto a las formulaciones de NP y a su administración hay que distinguir las siguientes recomendaciones<sup>(58)</sup>:

- Para evitar la desestabilización de las NP es importante seguir un orden de adición de los componentes (siempre los Aa primero) y vigilar la concentración final de Aa (mayor de 2-2,5%), glucosa y lípidos.
- Para minimizar la precipitación calcio-fosfato se recomienda el uso de fosfatos orgánicos y el uso de filtros en la administración.
- Se recomienda el aporte diario de vitaminas y oligoelementos. Se pueden aportar todos los nutrientes juntos en la misma bolsa. La degradación de vitaminas se puede minimizar utilizando, bolsas multicapa, multicompartmentales y bolsas exteriores de fotoprotección.
- La generación de peróxidos es de especial importancia por su efecto deletéreo en neonatología. Para prevenirla es fundamental evitar la luz y el contacto con el oxígeno. Se recomienda su fotoprotección con sobrebolsas fotoprotectoras y la utilización de sistemas de administración que eviten el paso de la luz.

## Bombas de infusión

Las bombas de infusión permiten regular con exactitud la velocidad de infusión por lo que son muy útiles cuando se utilizan volúmenes elevados, sondas muy finas o fórmulas muy densas. Son de elección en pacientes graves con inadecuado control metabólico. La administración intermitente se puede



realizar con jeringa, por gravedad y mediante bomba. En caso de infusión continua sólo se realiza mediante gravedad y bomba.

La tecnología de las bombas de infusión inteligentes es un nuevo sistema de seguridad que disminuye los errores en la administración de medicamentos. Estas bombas han sido desarrolladas en respuesta a los incidentes detectados con la programación errónea de las bombas tradicionales, de alta prevalencia y elevado riesgo para el paciente. Respecto a un sistema de infusión convencional, la característica diferencial con un sistema de infusión inteligente es la incorporación de un software de seguridad que contiene una biblioteca de fármacos que es diseñada específicamente para cada unidad de hospitalización<sup>(59,60)</sup>.

Las bombas volumétricas son de tecnología más compleja y entre sus características destacan:

- a. Regulan el paso de la nutrición mediante sistemas electrónicos más sofisticados;
- b. Pueden programarse por un microcomputador;
- c. Son muy precisas para el manejo y el mantenimiento;
- d. Pueden incorporar un sistema que administra de forma simultánea agua al paciente, lo que disminuye la posibilidad de obstrucción de la bomba<sup>(59)</sup>.

Las principales ventajas de las bombas de infusión inteligentes de última generación es que permiten reducir el número de errores de administración derivados del cálculo erróneo de la dosis. Aseguran que las unidades de medida son las adecuadas y facilitan un chequeo manual, a la vez que permiten reconocer errores de programación a través de alertas. No obstante, cada vez son mayores los sistemas de control de los que disponen las bombas para minimizar los errores a través de alarmas de aviso por incorporación de aire, presión y error en la dosis. Los sistemas informatizados son de ayuda para garantizar la seguridad en la administración de la NP, no obstante, el sistema avisa de potenciales errores mediante un sistema codificado con la adecuada dosis, tiempo y NP administrada al paciente<sup>(60,61)</sup>.

Aunque se disponen de distintos tipos de bombas de infusión, todas ellas se caracterizan por:

- Disponibilidad de sistemas de infusión adecuados.
- Sistema de alimentación eléctrico con baterías de larga duración (en caso de nutrición parenteral domiciliaria).
- Sistemas de alarmas para evitar oclusión, fuga y final de infusión.
- Fácil, rápido y eficaz mantenimiento y uso.

Se describen brevemente algunas de las características de las bombas de infusión más utilizadas:

- *Perfusor® Space*. Su pequeño tamaño le otorga una mayor ligereza y facilidad de manejo lo que le permite integrarse con cualquier sistema de información clínico existente en el mercado. También, esta bomba dispone de un cálculo automático de la velocidad de infusión indicando un volumen y un tiempo. Con respecto a la seguridad de la administración este tipo de bomba tiene clips para sujetar el equipo y garantizar la correcta y segura colocación de la misma, así como un clamp de seguridad anticáida de flujo libre en el equipo que pinza automáticamente cuando es retirado de la bomba<sup>(62)</sup>.
- *Bomba volumétrica Alaris™ GP Plus con Guardrails*. Indicadas, en adultos y niños, para la infusión de fluidos, fármacos, nutrientes por vía parenteral, sangre y productos sanguíneos a través de rutas de administración clínicamente válidas. Entre sus ventajas se destacan la mejora en la detección temprana de oclusiones, la reducción en el tiempo de aviso ante cualquier error en la administración y un menor riesgo de complicaciones tales como la extravasación o infiltración<sup>(63)</sup>.
- *FLO-GARD 6201*. Bomba electromecánica volumétrica que dispone de una cabeza de bomba peristáltica lineal que es programable y permite la infusión de programas. Si aparece una oclusión existe un dispositivo de reinicio automático cuando la oclusión desaparece<sup>(64)</sup>.
- *IVAC 591*. Es una bomba volumétrica de perfusión continua que admite variaciones del 10% del volumen programado, así como alarmas visuales y acústicas graduables de obstrucción y fin de perfusión<sup>(65)</sup>.

## Conclusiones

Los PS utilizados en la administración de NP, siendo de elección los de silicona PVC y que presenten un carácter radiopaco, deben disponer de mecanismos de seguridad (adecuada determinación del tamaño del poro de filtro incorporado), eficacia (previa valoración del riesgo-beneficio de la vía y sistema elegido) y reducción de complicaciones de tipo mecánico mediante el uso de conectores sin aguja, alarmas en bombas de infusión y bolsas tricamerales. También, hay que destacar que las bombas de infusión inteligentes, de última generación, permiten reducir el número de errores de dosificación, garantizar que las unidades de medida son las adecuadas y facilitar una opción de control manual, así como reconocer errores de programación a través de señales de alerta.

Las formulaciones de NP y su estabilidad fisicoquímica son aspectos que deben considerarse ya que condicionan la adecuada administración y uso por parte de los PS. Así, el uso de bolsas tricompartmentales de 5 capas, presenta gran utilidad por su capacidad para evitar fenómenos de fotoperoxidación lipídica y destrucción de vitaminas y oligoelementos.

## Bibliografía

1. Oshima T, Singer P, Pichard C. Parenteral or enteral nutrition: do you have the choice? *Curr Opin Crit Care*. 2016 Aug;22(4):292-8. doi: 10.1097/MCC.0000000000000313.
2. Unger N, Holzgrabe U. Stability and assessment of amino acids in parenteral nutrition solutions. *J Pharm Biomed Anal*. 2018; 147:125-139.
3. Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant Vitamins and Trace Elements in Critical Illness. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31(4):457-74. doi: 10.1016/j.jpba.2017.07.064.
4. ASPEN Parenteral Nutrition Handbook. Ayers, P. Holcombe, B. Plogsted, S. Guenter, P. 3ª Edición junio 2020. ISBN 9781889622415. Editorial ASPEN
5. Rizzo V, Capozza M, Panza R, Laforgia N, Baldassarre ME. Macronutrients and Micronutrients in Parenteral Nutrition for Preterm Newborns: A Narrative Review. *Nutrients*. 2022;14(7):1530. doi: 10.3390/nu14071530.
6. Such Díaz A, Sánchez Gil C, Gomis Muñoz P, et al. Estabilidad de vitaminas en nutrición parenteral. *Nutr Hosp*. 2009; 24(1):1-9.
7. Akatsu H, Manabe T, Kawade Y, et al. Iron deposition in autopsied liver specimens from older patients receiving intravenous iron infusion. *PLoS One*. 2020;15(8): e 0237104. doi: 10.1371/journal.pone.
8. Ferrie S. Does infusion time affect the retention of parenteral trace elements? *Br J Nutr*. 2019. 14; 122(1):56-62. doi: 10.1017/S0007114519000965.
9. Raman M, Almutairdi A, Mulesa L, Alberda C, Beattie C, Gramlich L. Parenteral Nutrition and Lipids. *Nutrients*. 2017;9(4):388. doi: 10.3390/nu9040388. PMID: 28420095.
10. Hardy G, Puzovic M. Formulation, stability, and administration of parenteral nutrition with new lipid emulsions. *Nutr Clin Pract*. 2009; 24(5):616-25. doi: 10.1177/0884533609342445.
11. Watrobska-Swietlikowska D, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Łuszkiewicz K. Evaluation of physical stability of all-in-one parenteral admixtures for pediatric home care with high electrolytes concentrations. *Nutr Hosp*. 2014; 31(1):236-43. doi: 10.3305/nh.2015.31.
12. Mitrus O, Żuraw M, Losada-Barreiro S, et al. Targeting Antioxidants to Interfaces: Control of the Oxidative Stability of Lipid-Based Emulsions. *J Agric Food Chem*. 2019; 67(11):3266-3274. doi: 10.1021/acs.jafc.8b06545.
13. Slattery E, Rumore MM, Douglas JS, Seres DS. 3-in-1 vs 2-in-1 parenteral nutrition in adults: a review. *Nutr Clin Pract*. 2014; 29(5):631-5. doi: 10.1177/088453361453361.

- 14.** Mühlebach S, Franken C, Stanga Z; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc18. doi: 10.3205/000077.
- 15.** Sforzini A, Bersani G, Stancari A, et al. Analysis of all-in-one parenteral nutrition admixtures by liquid chromatography and laser diffraction: study of stability. *J Pharm Biomed Anal.* 2001; 24(5-6):1099-109. doi: 10.1016/s0731-7085(00)00564-1.
- 16.** Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. A.S.P.E.N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014; 38 (3):334-77. doi: 10.1177/0148607114521833.
- 17.** Katoue MG. Role of pharmacists in providing parenteral nutrition support: current insights and future directions. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:125-140. doi: 10.2147/IPRP.S117118.
- 18.** Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiewicz E, et al. Pharmaceutical point of view on parenteral nutrition. *Scientific World Journal.* 2013;2013:415310. doi: 10.1155/2013/415310.
- 19.** Simonov M, Pittiruti M, Rickard CM, et al. Navigating venous access: a guide for hospitalists. *J Hosp Med.* 2015;10 (7):471-8. doi: 10.1002/jhm.2335.
- 20.** Marschall J, Mermel LA, Classen D, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008;29 Suppl 1: S22-30. doi: 10.1086/591059.
- 21.** Marik PE, Flemmer M, Harrison W. The risk of catheter-related bloodstream infection with femoral venous catheters as compared to subclavian and internal jugular venous catheters: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012; 40 (8):2479-85. doi: 10.1097/CCM.0b013e-318255d9bc.
- 22.** Micic D, Semrad C, Chopra V. Choosing the Right Central Venous Catheter for Parenteral Nutrition. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114(1):4-6. doi: 10.1038/s41395-018-0203-8.
- 23.** Calañas A. Catéteres venosos centrales en nutrición parenteral total: puesta al día. *Nutr Clin Med* 2017; XI (2):74-95.
- 24.** Spiegel RJ, Eraso D, Leibner E, Thode H, Morley EJ, Weingart S. The Utility of Midline Intravenous Catheters in Critically Ill Emergency Department Patients. *Ann Emerg Med.* 2020 Apr;75(4):538-545. doi: 10.1016/j.annemergmed.2019.09.018.
- 25.** Adams DZ, Little A, Vinsant C, Khandelwal S. The Midline Catheter: A Clinical Review. *J Emerg Med.* 2016 Sep;51(3):252-8. doi: 10.1016/j.jemermed.2016.05.029.
- 26.** Hamilton C, Boyce VJ. Addressing malnutrition in hospitalized adults. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013; 37(6):808-15. doi: 10.1177/0148607113497224.
- 27.** O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis.* 2011; 52: e162-e193. doi: 10.1093/cid/cir257.
- 28.** Chopra V, O'Horo JC, Rogers MA, et al. The risk of bloodstream infection associated with peripherally inserted central catheters compared with central venous catheters in adults: a systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013; 34: 908-18. doi: 10.1086/671737.
- 29.** Conway MA, McCollom C, Bannon C. Central Venous Catheter Flushing Recommendations: A Systematic Evidence-Based Practice Review. *J Pediatr Oncol Nurs.* 2014;31(4):185-190. doi: 10.1177/1043454214532028.
- 30.** Tran MH, Wilcox T, Tran PN. Catheter-related right atrial thrombosis. *J Vasc Access.* 2020;21(3):300-307. doi: 10.1177/1129729819873851.
- 31.** Busch JD, Vens M, Herrmann J, Adam G, Ittrich H. Material Failure of Silicone Catheter Lines: A Retrospective Review of Partial and Complete Ruptures in 553 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2017 Feb;208(2):464-469. doi: 10.2214/AJR.16.16540.

32. Mollee P, Jones M, Stackelroth J, et al. Catheter-associated bloodstream infection incidence and risk factors in adults with cancer: a prospective cohort study. *J Hosp Infect.* 2011;78 (1):26-30. doi: 10.1016/j.jhin.2011.01.018
33. Kullberg BJ, Arendrup MC. Invasive candidiasis. *N Engl J Med.* 2015; 373 (15): 1445-1456. doi: 10.1056/NEJMra1315399.
34. Naomi P. O'Grady et al. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/hai/pdfs/bsi-guidelines-2011.pdf>
35. Tance Hernández A, et al. Manual de protocolos sobre procedimientos generales. Hospital Universitario "Reina Sofía" (Córdoba). Junta de Andalucía. Disponible en: [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user\\_upload/area\\_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos\\_2012/c2\\_alimentacion\\_parenteral.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/c2_alimentacion_parenteral.pdf)
36. Multicath 7.5 FR Doble Lumen [www.dcdproducts.com.ar/mobile/busqueda.php?palabra=Cateter%20Venoso%20Central](http://www.dcdproducts.com.ar/mobile/busqueda.php?palabra=Cateter%20Venoso%20Central)
37. Multicath 4.5 Doble Lumen con guía de "Nitinol" Disponible en <https://together.stjude.org/es-us/diagn%C3%B3stico/tratamiento/procedimientos/cat%C3%A9teres-venosos-centrales/v%C3%ADa-Da-venosa-central-tunelizada.html>
38. Medical Expo. Disponible en <https://www.medicalexpo.es/prod/bard-access-systems/product-78824-549075.htm>
39. Catéter Hickman. Disponible en <https://www.medtec.cl/marcas/hickman/252-cateter-hickman>
40. Catéter Broviac. Disponible en <https://www.medtec.cl/marcas/broviac/250-cateter-broviac>
41. Conversion de via venosa periferica a via venosa central. Disponible en [www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/936/1/Conversion-de-via-venosa-periferica-a-via-venosa-central.html](http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/936/1/Conversion-de-via-venosa-periferica-a-via-venosa-central.html)
42. Salas Campos L. Catéter venoso central de inserción periférica con sistema tambor. *Rev Enferm.* 2015;38(11):9-14.
43. Hellerman Itzhaki M, Singer P. Advances in Medical Nutrition Therapy: Parenteral Nutrition. *Nutrients.* 2020;12(3):717. doi: 10.3390/nu12030717.
44. Kriz A, Wright A, Paulsson M, Tomlin S, Simchowicz V, Senterre T, Shepelev J. Cost-Consequences Analysis of Increased Utilization of Triple-Chamber-Bag Parenteral Nutrition in Preterm Neonates in Seven European Countries. *Nutrients.* 2020;12(9):2531. doi: 10.3390/nu12092531.
45. Balet A, Cardona D, Jané S, Molins-Pujol AM, Sánchez Quesada JL, Gich I, Mangués MA. Effects of multilayered bags vs ethylvinyl-acetate bags on oxidation of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28(2):85-91. doi: 10.1177/014860710402800285.
46. Cogle SV, Martindale RG, Ramos M, et al. Prospective Evaluation of Parenteral Nutrition Preparation Time and Resource Utilization: 3-Chamber Bags Compared with Hospital Pharmacy-Compounded Bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2021; 45(7):1552-1558. doi: 10.1002/jpen.2045.
47. Berlana D, Almendral MA, Abad MR, et al. Cost, Time, and Error Assessment During Preparation of Parenteral Nutrition: Multichamber Bags Versus Hospital-Compounded Bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2019;43(4):557-565. doi: 10.1002/jpen
48. Berlana D, Almendral MA, Abad MR, et al. Cost, Time, and Error Assessment During Preparation of Parenteral Nutrition: Multichamber Bags Versus Hospital-Compounded Bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2017;43(4):557-565.
49. Mühlebach S, Franken C, Stanga Z; Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Practical handling of AIO admixtures - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 10. *Ger Med Sci.* 2009;7:Doc18. doi: 10.3205/000077.

- 50.** Boullata JL. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36: 10S-13S. doi: 10.1177/0148607111433624.
- 51.** Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *J Clin Med.* 2019;8(11):2017. doi: 10.3390/jcm8112017.
- 52.** Smith JL, Canham JE, Kirkland WD, et al. Effect of intralipid, amino acids, container, temperature and duration of storage on vitamin stability in total parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1988;12: 478-83. doi: 10.1177/0148607188012005478.
- 53.** Puiggros C, Riera A. Selección, colocación, cuidados y retirada de los catéteres para nutrición parenteral. Técnicas de administración. En Planas M, eds. *Conceptos prácticos en nutrición enteral y parenteral.* 1ª ed. Barcelona: Ed Mayo; 2008. pp. 137-54.
- 54.** Brennan, G.T, Ha, I, Hogan, C, et al. Does preoperative enteral or parenteral nutrition reduce postoperative complications in Crohn's disease patients: A meta-analysis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 30: 997–1002. doi: 10.1097/MEG.0000000000001162.
- 55.** Crooks B, Harrison S, Millward G, et al. Catheter-related infection rates in patients receiving customized home parenteral nutrition compared with multichamber bags. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022; 46(1):254-257. doi: 10.1002/jpen.2225.
- 56.** Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, et al. Appendix 3 and 4. In: Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, et al, eds. *Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practice*, 2nd ed. Cincinnati, OH: Digital Educational Publishing; 2005
- 57.** Rigo J, Marlowe ML, Bonnot D, et al. Benefits of a new pediatric triple-chamber bag for parenteral nutrition in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(2):210-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e318232f915.
- 58.** Omis, P. Recomendaciones para nutrición parenteral pediàtrica. Preparación de las nutriciones parenterales pediàtricas. *Nutr. Hosp.* 2017, vol.34, suppl.3: pp.44-49. doi: 10.20960/nh.1380.
- 59.** Manrique-Rodríguez S, Fernández-Llamazares CM, Herranz Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Bombas de infusión inteligentes: luces y sombras de una tecnología en desarrollo. *Med Clíin* 2011;137(8): 361-365. doi: 10.1016/j.medcli.2010.01.016.
- 60.** Schnock KO, Dykes PC, Albert J, et al. The frequency of intravenous medication administration errors related to smart infusion pumps: a multihospital observational study. *BMJ Qual Saf.* 2017 Feb;26(2):131-140. doi: 10.1136/bmjqs-2015-004465.
- 61.** Shah K, Lo C, Babich M, et al. Bar Code Medication Administration Technology: A Systematic Review of Impact on Patient Safety When Used with Computerized Prescriber Order Entry and Automated Dispensing Devices. *Can J Hosp Pharm.* 2016 Sep-Oct;69(5):394-402. doi: 10.4212/cjhp.v69i5.1594.
- 62.** B Braun Perfusor Space. Disponible en: <https://www.somatechnology.com/spanish/equipo-medico-usado-remanufacturado/terapia-intravenosa/bombas-intravenosas/b-braun-perfusor-space/>
- 63.** Bomba volumétrica Alaris™ GP Plus con Guardrails™. Disponible en: <https://www.bd.com/es-es/our-products/infusion/infusion-devices/alaris-plus-platform-with-guardrails-safety-software/alaris-gp-plus-volumetric-pump-with-guardrails>.
- 64.** La bomba de infusión FLO-GARD 6201 tiene un estándar alto de tecnología en la industria médica. Disponible en: <https://www.dremed.com/id/68/language/es>
- 65.** Bomba volumétrica de perfusión continua: Modelo IVAC 591. Disponible en <http://www.medwow.com/med/infusion-pump/ivac/591/39941.model-spec>